

# KANKER PAYUDARA



Dr. Yani Suryani, M.Si

Yani Suryani

# **KANKER PAYUDARA**

Penerbit :

**PT. Freeline Cipta Granesia**

**2020**

#### KUTIPAN PASAL 72

#### Ketentuan Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

#### KANKER PAYUDARA

ISBN : 978 – 602 – 61072 – 6 – 8  
Cet. 7 Februari 2020, 18,2 x 25,7 cm;  
58 Halaman

Penulis  
**Yani Suryani.**

Desain Cover  
**M. Ikhsan**

Setting, Layout  
**M. Ikhsan**

Cetakan ke- 1  
**Februari 2020**

Diterbitkan oleh:  
**PT. Freeline Cipta Granesia**  
Jl. Raya Kurauji No. 42, Kurauji, Padang  
Sumatera Barat 25157

*Copy Right © 2020. PT. Freeline Cipta Granesia*  
*Dilarang memperbanyak sebagian seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari*  
*Penerbit.*  
*Hak penulis dilindungi undang-undang.*  
*All right reserved*

## **KATA PENGANTAR**

Alhamdulillahirobbilalamin, segala puji bagi Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Sholawat dan salam semoga selalu tercurah limpahkan kepada junjungan kita nabi besar Muhammad SAW, keluarganya, dan sahabatnya. Tiada kekuatan selain atas izin Allah serta hanya atas Rahmat dan Ridho Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, sehingga penuh dengan rasa syukur penulis dapat menyelesaikan Monograf Kanker Payudara ini.

Penulisan Monograf ini merupakan salah satu wujud kepedulian dalam rangka menyebar luaskan informasi terkait kanker payudara baik sebagai bahan acuan untuk pengenalan, tindakan pencegahan, maupun pengembangan referensi penelitian. Penulisan buku Monograf ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Pada kesempatan yang sangat berharga ini, penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh pihak yang sudah membantu dan meluangkan banyak waktu serta selalu memberi semangat untuk selalu berkarya.

Monograf ini terdiri dari beberapa poin pembahasan yang diawali dengan pengenalan mengenai kanker dan spesifiknya kanker payudara. Sebelumnya penulis telah merunutkan bagian pendahuluan yang membahas latar belakang permasalahan, rumusan masalah dan tujuan dari penulisan monograf ini. Pada bab pembahasan penulis berusaha menjelaskan secara detail dengan gaya bahasa komunikatif agar bisa dipahami oleh seluruh kalangan pembaca khususnya yang merasa sangat perlu mempelajari mengenai kanker payudara. Adapun penulis menuangkan secara detail mengenai faktor-faktor patogen molekuler penyebab kanker payudara, cara mencegah timbulnya patogen penyebab kanker payudara, gejala dan tanda-tanda kanker payudara, karakteristik pasien kanker payudara, diagnosa awal kanker payudara, relasi riwayat hereditas dengan terjadinya kanker payudara, mekanisme terjadinya kanker payudara, kajian secara genetika kanker payudara, dan diakhiri dengan metode pengobatan kanker payudara.

Harapan penulis buku ini dapat digunakan sebagai acuan bagi seluruh kalangan yang pada akhirnya dapat mengatasi masalah kesehatan di masyarakat terutama permasalahan kanker payudara di Indonesia. Pendapat dan saran yang bersifat konstruktif dari pembaca, para ahli, dan teman sejawat sangat penulis harapkan. Semoga tulisan ini bermanfaat untuk seluruh pembaca. Terimakasih banyak.

Bandung, Januari 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

PENDAHULUAN.....	1
Latar Belakang.....	1
Rumusan Masalah.....	4
Tujuan.....	4
Manfaat.....	5
PEMBAHASAN .....	6
Kanker Payudara.....	6
Faktor-Faktor Patogen Molekuler Penyebab Kanker Payudara .....	7
Cara Mencegah Timbulnya Patogen Penyebab Kanker Payudara .....	10
Gejala dan Tanda-Tanda Kanker Payudara.....	11
Karakteristik Pasien Kanker Payudara.....	14
Diagnosa Awal Kanker Payudara .....	16
Relasi Riwayat Hereditas dengan Terjadinya Kanker Payudara.....	18
Mekanisme Terjadinya Kanker Payudara .....	21
MICRORNA-21, MICRORNA-155, DAN MICRORNA-10B: Bagaimana Perannya Ada Kanker Payudara.....	28
Siapa Saja Yang Beresiko Menderita Kanker Payudara .....	31
Riwayat Kanker Payudara pada Keluarga .....	37
Biomarker Kanker Payudara.....	37
Biomarker IHC .....	38
Biomarker Proliferasi.....	41
Biomarker miRNA.....	41
Biomarker Protein.....	44
Pengobatan Kanker Payudara Secara Medis.....	45
Bedah Lumpektomi .....	46
Bedah Mastektomi.....	47
Bedah Pengangkatan Kelenjar Getah Bening .....	50
DAFTAR PUSTAKA .....	58

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit dimana terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkendali yang tumbuh secara abnormal serta merusak bentuk dan fungsi awalnya. Salah satu penyebab terjadinya yaitu adanya mutasi gen. Mutasi ini bisa terjadi karena berbagai faktor yaitu sinar UV, faktor fisika, faktor kimia, bahkan faktor alam. Kanker merupakan masalah kesehatan yang utama didunia. Kanker payudara yaitu keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker ini termasuk salah satu kanker terbanyak di Indonesia dan termasuk urutan kedua penyebab kematian terbanyak. Kanker payudara menempati urutan pertama sebagai kanker yang didominasi pada wanita. Namun penyakit ini juga bisa diderita oleh laki-laki dengan frekuensi 1%.

Kanker payudara adalah penyebab utama kematian kedua terbanyak di kalangan wanita. Perkembangan kanker payudara adalah proses multi-langkah yang melibatkan berbagai jenis sel, dan pencegahannya tetap menjadi tantangan dunia. Diagnosis dini kanker payudara adalah salah satu pendekatan terbaik untuk mencegah penyakit ini. Di beberapa negara maju, tingkat kelangsungan hidup relatif 5 tahun pasien kanker payudara di atas 80% karena pencegahan dini. Dalam dekade terakhir, kemajuan besar telah dibuat dalam pemahaman kanker payudara serta dalam pengembangan metode pencegahan (Sun *et al*, 2017).

Tingginya kematian yang disebabkan oleh kanker, bisa disebabkan karena kurangnya pengetahuan dan tingkat kesadaran seseorang tentang bahaya kanker, tanda-tanda awal terkenanya kanker, penyebab kanker, faktor dan cara menghadapinya serta kurangnya kesadaran untuk membiasakan diri dengan pola hidup sehat. Untuk mengendalikannya, deteksi sejak awal merupakan salah satu cara yang digunakan seperti seorang perempuan memeriksa payudaranya setiap bulan.

Sel kanker yaitu sel yang tidak mampu berinteraksi secara sinkron dan membelah tanpa terkendali serta bersaing dengan sel normal dalam memperoleh bahan makanan dan oksigen dari tubuh. Sel kanker terbentuk melalui perubahan

genetik rangkap dalam suatu gen induk. Jika kanker terjadi dan tidak diobati, kebanyakan kanker mengarah ke rasa sakit dan bahkan kematian.

Kanker payudara termasuk penyakit yang mendominasi menyebabkan kematian pada wanita, kanker payudara ini terjadi karena kerusakan pada gen pertumbuhan dan diferensiasi sehingga sel tersebut bisa tumbuh dan berkembang tanpa dapat dikendalikan, sel ini dapat menyebar melalui darah didalam tubuh. Kanker stadium awal jika diraba umumnya tidak terdapat benjolan dan belum ada rasa sakit tetapi adanya ketidaknyamanan pada daerah tersebut. Stadium selanjutnya terdapat gejala yaitu jika diraba dengan tangan akan terasa ada benjolan, jika diamati bentuk dan ukurannya berbeda dari sebelumnya, ada luka di payudara ataupun puting, keluar darah atau cairan encer dari puting dan kulit payudara berkerut.

Insiden kanker ini sering terjadi pada wanita yang telah paruh baya namun sekarang telah terjadi juga pada anak muda karena terdapat banyak faktor penyebab yaitu diantaranya diet, alkohol, genetik dari riwayat keluarga, terkena radiasi. Apabila seseorang memiliki faktor resiko belum berarti seseorang tersebut mengidap kanker tetapi bagaimana faktor resiko tersebut akan memicu dan akan meningkatkan faktor resiko terkena kanker.

Riwayat keluarga dan genetika merupakan bagian utama dari penyakit kanker payudara. Seorang wanita akan lebih mungkin terkena kanker payudara jika ibunya atau saudara perempuannya pernah menderita penyakit yang sama. Namun meskipun gen yang diwariskan dapat menyebabkan kanker payudara, tetapi gen ini tidak selalu terjadi. Di samping itu wanita yang mengalami menstruasi pertamanya sebelum usia 12 tahun atau mengalami menopause setelah usia 55 tahun memiliki faktor risiko terkena penyakit ini. Selain itu gaya hidup yang tidak sehat juga sebagai penyebab utama penyakit kanker payudara, misalnya perokok, pecandu alkohol, kurang berolahraga, juga seseorang yang sering atau terbiasa memakan makanan yang mengandung kandungan lemak yang tinggi.

Selama 15 tahun terakhir, klasifikasi kanker payudara tradisional berdasarkan histopatologi telah ditata ulang menjadi luminal A, luminal B, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), dan subtype mirip basal berdasarkan profil

ekspresi gen. Penyebab kanker payudara pun bisa disebabkan oleh mutasi gen yang tidak diwariskan, contohnya jika jenis mutasi terjadi pada gen yang disebut HER2, maka mutasi ini dapat menyebabkan kanker payudara. HER2 adalah gen yang memproduksi protein HER2 yang bertindak sebagai reseptor pada sel-sel payudara dan mampu meningkatkan pertumbuhan sel payudara pada setiap wanita yang memiliki HER2 dalam sel payudaranya, namun dalam sel payudara yang sehat, HER2 berperan sebagai pertumbuhan sel serta memperbaiki atau meregenerasi sel-sel di payudara (Cho, 2016).

Praktik medis membutuhkan diagnosis penyakit dan kondisi yang akurat. Biomarker diagnostik digunakan untuk penentuan tingkatan kritis pada pasien dan kondisi medis tertentu yang dapat diindikasikan pengobatan atau apakah seseorang harus terdaftar dalam uji klinis yang mempelajari penyakit tertentu. Seperti yang semakin diketahui, banyak penyakit memiliki subtype dengan prognosis yang sangat berbeda atau respons terhadap pengobatan tertentu. Berbagai penanda genetik, misalnya, dapat memprediksi kemungkinan kekambuhan kanker payudara setelah operasi pengangkatan tumor, yaitu biomarker prognostik. Penanda patofisiologis, seperti fraksi ejeksi yang menurun atau dipertahankan pada gagal jantung, dapat memprediksi siapa yang akan menanggapi pengobatan tertentu, itu adalah biomarker prediktif. Penanda genetik sering digunakan untuk membedakan responden dan non-responden terhadap perawatan kanker. Biomarker diagnostik yang mengidentifikasi subtype penyakit sering memainkan peran penting ketika hasil klasifikasi diagnostik dapat digunakan sebagai biomarker prognostik dan biomarker prediktif (Shasi, 2018).

Pengobatan kanker payudara memiliki kemungkinan besar untuk sembuh dengan cara melakukan pengobatan yang teratur, sehingga menghasilkan kualitas hidup yang baik dan dapat melakukan aktivitas. Pemenuhan kebutuhannya kembali tanpa ketergantungan pada orang lain. Sehingga dapat mandiri secara emosional, sosial, dan kesejahteraan fisik. Pada umumnya kualitas hidup penderita kanker payudara ini tergantung pada hubungan dukungan antara keluarga dengan pasien (Husni,dkk. 2015).



### **Rumusan Masalah**

1. Apa itu kanker payudara?
2. Apa faktor-faktor patogen molekuler penyebab kanker payudara?
3. Bagaimana cara mencegah timbulnya patogen penyebab kanker payudara?
4. Apa gejala dan tanda-tanda kanker payudara?
5. Bagaimana karakteristik pasien kanker payudara?
6. Bagaimana diagnosa awal terhadap penderita kanker payudara?
7. Bagaimana relasi antara riwayat hereditas dengan terjadinya kanker payudara?
8. Bagaimana mekanisme terjadinya kanker payudara?
9. Bagaimana peran mikroRNA-21, mikroRNA-155 dan mikroRNA-10B terhadap kanker payudara?
10. Siapa saja yang berisiko menderita kanker payudara?
11. Bagaimana cara mendiagnosa kanker payudara?
12. Bagaimana cara untuk mengobati kanker payudara?

### **Tujuan**

1. Mengetahui apa itu kanker payudara.
2. Mengetahui faktor-faktor patogen molekuler penyebab kanker payudara.
3. Mengetahui cara mencegah timbulnya patogen penyebab kanker payudara.
4. Mengetahui gejala dan tanda-tanda kanker payudara.
5. Mengetahui karakteristik pasien kanker payudara.
6. Mengetahui diagnosa awal kanker payudara.
7. Mengetahui relasi riwayat hereditas dengan terjadinya kanker payudara.
8. Mengetahui mekanisme terjadinya kanker payudara.

9. Mengungkap peran mikroRNA-21, mikroRNA-155 dan mikroRNA-10B terhadap kanker payudara.
10. Mengetahui siapa saja yang berisiko menderita kanker payudara.
11. Mengetahui jenis diagnosa biomarker kanker payudara.
12. Mengetahui cara pengobatan kanker payudara.

### **Manfaat**

1. Memberikan pengetahuan mengenai faktor genetik yang berhubungan dengan pembentukan kanker payudara.
2. Memberikan bekal dasar bagi penelitian yang bersangkutan dengan genetika medis.
3. Manfaat dari dibuatnya monograf ini ialah agar dapat menambah wawasan pembaca maupun penulis tentang “Patogenesis Molekuler Kanker Payudara”.

## PEMBAHASAN

### Kanker Payudara

Kanker merupakan penyakit yang tidak menular, dimana penderita mengalami pertumbuhan sel-sel yang tidak normal secara terus-menerus dan tidak terkendali sehingga dapat merusak jaringan sekitarnya dan dapat menjalar kemana-mana. Kanker juga dapat disebut sebagai tumor ganas. Hal ini berarti sel kanker yang muncul merusak sel-sel sehat di sekitarnya dan menyebar secara cepat, mendesak sel sehat dan mengambil nutrisinya. Dimana pada umumnya para penderita kanker payudara ini baru mengetahuinya setelah stadium lanjut. Kebanyakan kanker payudara menyerang sebagian besar wanita dan kemungkinan kecil kanker ini menyerang pria, tetapi tidak menutup kemungkinan penyakit ini dapat menyerang pria (Alvita Brilliana R. Arafah, 2017).



Gambar 1. Sel Kanker Payudara  
(Meical News Today, 2017)

Sel kanker ini dapat muncul jika telah terjadi mutasi genetik yang diakibatkan dari adanya kerusakan DNA pada sel normal. Karena kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak normal yang menduplikasikan diri di luar kendali dan biasanya nama kanker didasarkan pada bagian tubuh yang menjadi tempat pertama kali sel kanker tersebut tumbuh, maka kanker payudara adalah keganasan pada payudara yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar, serta jaringan penunjang payudara, namun tidak termasuk kulit payudara (Handayani et al., 2013).

Penyebab dari kanker ini masih belum pasti diketahui hingga sekarang, tetapi biasanya kanker ini berkembang di saluran susu, sel atau sel lobular. Ada pula penyebab lain dari penyakit kanker ini salah satunya adalah riwayat kesehatannya dimana harus diketahui apakah didalam keluarganya memiliki riwayat kanker, lalu ada terapi hormon, foto rontgen pada payudara, konsumsi makanan tidak sehat, merokok, konsumsi alkohol dan lainnya (Tanjung & Hadi, 2018).

### **Faktor-Faktor Patogen Molekuler Penyebab Kanker Payudara**

Kanker payudara terus mengalami peningkatan dari jumlah penderita 641.000 penderita di tahun 1980 menjadi 1.643.000 penderita di tahun 2010, dengan pertumbuhan pertahun 3,1%, serta yang menyebabkan kematian sebanyak 452.000 penderita. Melihat data tersebut, diperlukan banyak penelitian mengenai faktor yang dapat menimbulkan kanker payudara (Bower, 2008).

Berdasarkan penelitian, sebanyak 51,4% pasien mengaku memiliki riwayat kanker payudara dalam keluarga, 30% menyangkal adanya riwayat kanker payudara, dan 18,6% menyatakan tidak tahu. Berdasarkan hal tersebut, menunjukkan bahwa riwayat kanker payudara berperan dalam terjadinya kanker payudara yang diturunkan dari orang tua atau saudara kandung. Terdapat sekitar 300 gen yang ditemukan mengalami mutasi pada kanker, yang membuat instabilisasi genomik dan instabilitas kromosom. Perubahan ini yang akan berdampak pada proliferasi sel kanker yang tidak terkontrol. Salah satunya adanya mutasi genetik yaitu pada gen BRCA1 dan BRCA2 yang sering ditemukan pada wanita pengidap kanker payudara (Yulianti, Santoso, & Sutinisih, 2016).

Gen BRCA merupakan gen yang terdapat pada DNA dan berperan sebagai pengontrol pertumbuhan sel agar berjalan dengan normal. Dalam kondisi tertentu gen BRCA mengalami mutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2, sehingga mempengaruhi fungsinya dalam mengontrol pertumbuhan dan memberi kemungkinan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Seorang wanita yang memiliki mutasi gen warisan meningkatkan risiko kanker payudara secara

signifikan dan telah dilaporkan 5-10% kasus dari seluruh kanker payudara (Yulianti et al., 2016).

Lebih dari 100 mutasi gen BRCA penyebab penyakit berbeda di Indonesia, salah satunya BRCA2 yang telah ditemukan dan diidentifikasi sejak tahun 1995. BRCA2 diketahui memiliki pengaruh yang tinggi terhadap individu risiko kanker payudara seumur hidup. BRCA1 dan BRCA2 merupakan *tumor suppressor gene*, mutasi familial terjadi sekitar 5% kanker payudara di Amerika Serikat setiap tahun. BRCA1 gen yang berperan dalam 1) aktivasi respons terhadap kerusakan DNA, 2) aktivasi checkpoint siklus sel dan/atau 3) perbaikan kerusakan DNA tipe double strand break (DSB), jadi berperan agar sel yang mengalami kerusakan DNA tidak berlanjut ke siklus pembelahan sel. Peran BRCA2 terutama pada respirasi DNA dengan mekanisme rekombinasi homolog, dengan tanda-tanda penderita kanker payudara (Yulianti et al., 2016).

Sedangkan, menurut (Fostira et al., 2016), perempuan pembawa BRCA1 dan BRCA2 menghadapi risiko seumur hidup tinggi untuk diagnosis kanker, setidaknya untuk kanker payudara dan ovarium. Baru-baru ini, melalui studi prospektif besar, secara kumulatif risiko untuk diagnosis kanker payudara primer (BC) pada pembawa BRCA1 & BRCA2 diperkirakan 70%. Diagnosis SM sekunder diperkirakan masing-masing 40% dan 26% untuk BRCA1 dan BRCA2 operator. Diagnosis kanker ovarium juga secara signifikan terkait dengan BRCA1 dan mutasi BRCA2, masing-masing memberikan risiko seumur hidup sebesar 44% dan 17%. Tumor terkait BRCA sering menunjukkan fitur histopatologis yang berbeda, sebagian besar BRCA1- Tumor terkait tidak terdiferensiasi dengan buruk dan sangat proliferasif. Selain itu, mereka terkait dengan sub tipe imunohistokimia spesifik. Tumor terkait BRCA1 dominan triple-negatif, sehingga tidak memiliki ekspresi reseptor estrogen dan progesteron, juga ekspresi berlebihan dari faktor pertumbuhan Epidermal Manusia, Reseptor 2 (HER2). Tumor yang berhubungan dengan BRCA2 sebaliknya lebih sering ditemukan sebagai reseptor estrogen positif.

Signifikansi prognostik germline BRCA1 atau mutasi BRCA2 setelah kanker awal diagnosis masih belum jelas, sementara prognosis pembawa BRCA1

dan BRCA2 agak bertentangan. Beberapa penelitian melaporkan prognosis yang lebih buruk untuk pembawa mutasi BRCA, ketika dibandingkan dengan non-carrier, sementara hasil klinis yang sama antara kedua kelompok pasien telah diamati, menurut penelitian lain. Khususnya, untuk payudara muda pasien kanker, prospektif hasil pada kanker payudara Sporadis versus Herediter (POSH) studi menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang sama antara operator dan non-operator. Di sisi lain, pasien kanker payudara yang menyimpan mutasi germline BRCA1 dan BRCA2 dapat terjadi mungkin mendapat manfaat dari perawatan presisi, seperti kemoterapi berbasis platinum dan inhibitor poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP), oleh karena itu menjelaskan status germline, sedini mungkin, pada pasien ini sangat penting (Fostira et al., 2016).

Sekitar 5% - 10% dari semua kanker payudara dapat dikaitkan dengan BRCA1 atau BRCA2 yang diwariskan mutasi. Ini bisa sedikit lebih tinggi pada populasi dengan efek pendiri yang kuat, seperti Yahudi Ashkenazi, atau sebagian kecil, populasi Yunani. Populasi ini bisa saja dianalisis melalui hemat biaya, protokol bertahap, yang didasarkan pada penyaringan awal pendiri mutasi. Pendekatan ini dapat bermanfaat bagi pasien di negara-negara di mana pengujian BRCA1 atau 2 tidak diganti dengan kebijakan asuransi kesehatan nasional. Praktek semacam itu sudah telah diimplementasikan pada wanita keturunan Yunani selama hampir dua dekade, melalui cepat dan pra-skrining murah dari lima mutasi pendiri BRCA1. Individu berisiko tinggi, yang ditemukan negatif untuk mutasi di lokus ini, selanjutnya dapat dianalisis untuk lainnya mutasi BRCA1 atau 2 (Fostira et al., 2016).

Sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh (Rianti, Tirtawati, & Novita, 2011), faktor penyebab terjadinya kanker payudara yang pertama adalah wanita yang berumur lebih dari 50 tahun, semakin bertambahnya umur maka jumlah kumulatif eksposar yang diterima sepanjang umur tersebut makin tinggi pula, selain itu secara fisiologi terjadi penurunan fungsi-fungsi organ dan menurunnya daya tahan tubuh. Kedua wanita dengan riwayat tumor jinak, wanita yang mempunyai riwayat tumor jinak lebih rentan terkena kanker payudara dari pada wanita yang tidak memiliki riwayat tumor jinak. Ketiga wanita dengan

riwayat keluarga, pada wanita premonopouse dengan riwayat keluarga tingkat pertama penderita kanker payudara unilateral maka resikonya untuk penderita kanker payudara dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga. Sedangkan wanita yang memiliki riwayat keluarga tingkat pertama, penderita kanker payudara bilateral, maka peningkatan resikonya bisa mencapai lima kali. Pada keluarga yang memiliki riwayat kanker payudara, maka anak perempuannya memiliki kemungkinan 30% terjadi sebelum umur 40 tahun. Keempat umur menstruasi pertama yang kurang dari 12 tahun, maka durasi eksposur estrogen makin panjang dan resiko terkena kanker payudara sedikit lebih tinggi.

### **Cara Mencegah Timbulnya Patogen Penyebab Kanker Payudara**

Wanita dapat mengurangi resiko terkena kanker payudara dengan mempertahankan berat badan yang sehat, mengurangi penggunaan alkohol, meningkatkan aktivitas fisik, dan menyusui (Eliassen, Hankinson, Rosner, Holmes, & Willett, 2010). Aktivitas fisik tingkat lanjut dapat mengurangi resiko terkena kanker payudara sebesar 14 % (Kyu et al., 2016). Konsumsi buah jeruk yang banyak juga telah diasosiasikan dengan penurunan resiko terkena kanker payudara sebanyak 10% (Song & Bae, 2013). Asam lemak tak jenuh omega-3 diketahui dapat mengurangi resiko terkena kanker payudara (Zheng, Hu, Zhao, Yang, & Li, 2013), dan konsumsi makanan yang mengandung kacang kedelai dapat mengurangi resiko (Wu, Yu, Tseng, & Pike, 2008).

Operasi penghilangan payudara sebelum kanker telah didiagnosa atau terdapatnya benjolan mencurigakan atau luka yang muncul dapat dipertimbangkan bagi orang yang mengalami mutasi BRCA1 dan BRCA2 yang diasosiasikan dengan kenaikan resiko terkena kanker payudara (Hartmann et al., 1999). Namun tidak ditemukan bukti kuat untuk mendukung prosedur ini pada semua orang kecuali yang memiliki resiko tinggi (Carbine, Lostumbo, Wallace, & Ko, 2018). Testing BRCA direkomendasikan pada keluarga yang memiliki resiko tinggi terkena kanker payudara setelah konseling genetik, namun tidak dianjurkan untuk dilakukan secara rutin. Hal ini dikarenakan adanya beberapa perubahan bentuk

pada gen BRCA, mulai dari polimorfisme yang tidak berbahaya hingga mutasi framesif yang fatal (Nelson et al., 2014).

Modulator selektif receptor estrogen (seperti tamoxifen) mengurangi resiko terkena kanker payudara, namun meningkatkan resiko terkena thromboembolisme dan kanker endometrial (Nelson, Smith, Griffin, & Fu, 2013). Tidak ada perubahan resiko pada kematian (Cuzick et al., 2013). Oleh sebab itu, perlakuan ini tidak direkomendasikan untuk pencegahan kanker payudara pada resiko menengah namun dianjurkan untuk diberikan kepada yang memiliki resiko tinggi dan memiliki umur di atas 35 tahun (Owens et al., 2019).

### **Gejala dan Tanda-Tanda Kanker Payudara**

Menurut (Romadhon, 2013), para penderita kanker sebagian besar tidak mengetahui bahwa dirinya penderita kanker payudara sebelum munculnya benjolan atau rasa sakit yang berlebihan disekitar payudara. Penderita yang terkena stadium awal bahkan tidak mengalami gejala-gejala yang signifikan. Namun, setelah stadium lanjut, gejala tersebut mulai banyak bermunculan seperti berikut ini :

- a. Sakit disekitaran payudara.
- b. Timbulnya benjolan yang semakin membesar, jaringan payudara membentang hingga kedaerah lengan bawah, sehingga memungkinkan adanya pembesaran hingga ketiak.
- c. Perubahan bentuk dan ukuran pada payudara.
- d. Timbulnya koreng atau eksim pada payudara.
- e. Keluarnya darah atau cairan merah kehitaman dari puting susu.

Selain tanda -tanda fisik, terdapat tanda-tanda perilaku yang timbul akibat kanker payudara seperti berikut ini:

#### **a. Insomnia**

Dilaporkan adanya masalah sulit tidur setelah pengobatan kanker dengan radiasi dan atau kemoterapi 59-62 dan di antara wanita dengan stadium dini dan penyakit metastasis. Masalah tidur subjek berkisar dari 20% hingga 70%, tergantung pada studi dan metode penilaian. Dalam satu studi besar yang



dilakukan dengan 300 penderita kanker payudara, 51% mengeluhkan masalah tidur, dan 19% kriteria diagnostik metrik untuk insomnia. Insomnia sindroma isaklinik ditandai dengan keluhan kesulitan memulai atau mempertahankan tidur atau tidur non-restoratif, yang berlangsung lama. Selama minimal 1 bulan dan menyebabkan tekanan atau gangguan signifikan secara klinis pada area-area fungsi yang penting. Lima puluh lima persen dari wanita yang memenuhi kriteria untuk insomnia dalam penelitian ini melaporkan bahwa kanker payudara menyebabkan atau memperburuk masalah tidur mereka, mendukung peran diagnosis kanker dan pengobatan sebagai faktor pemicu gangguan tidur. Bukti awal menunjukkan bahwa masalah tidur adalah umum di antara pasien kanker payudara dan bahwa prevalensi insomnia adalah tiga hingga lima kali lipat lebih tinggi daripada tingkat pada populasi umum, meskipun studi terkontrol diperlukan untuk menentukan tingkat masalah tidur pasien dan penyintas kanker payudara berbeda dari wanita yang tidak memiliki riwayat kanker (Bower, 2008).

#### **b. Depresi**

Depresi mungkin merupakan efek samping perilaku pengobatan yang paling baik dipelajari. Di antara wanita dengan kanker payudara, prevalensi depresi berkisar dari 1,5% hingga 50%, tergantung pada sampel dan khususnya definisi depresi dan metode penilaian. Sebagian besar studi menemukan bahwa 20% hingga 30% pengalaman wanita meningkatkan gejala depresi, meskipun prevalensi gangguan depresi mayor mungkin jauh lebih rendah. Gangguan depressive mayor adalah sindrom klinis yang berlangsung selama minimal 2 minggu dan menyebabkan gangguan signifikan pada fungsi normal. Satu studi yang menggunakan wawancara klinis terstruktur untuk mendiagnosis depresi menemukan bahwa 9% pasien kanker payudara yang memenuhi kriteria untuk depresi berat. Tekanan psikologis dan gejala depresi biasanya paling tinggi dalam 6 bulan pertama setelah diagnosis kanker dan kemudian menurun saat wanita menyesuaikan diri dengan kejutan awal, diagnosis dan efek akut dari pengobatan kanker. Studi skala besar dari penderita kanker freebreast menemukan tingkat gejala depresi yang dapat dibandingkan dengan wanita dalam populasi umum,

85-86 % meskipun wanita yang masih pandai dapat terus mengalami depresi selama bertahun-tahun setelah pengobatan (Bower, 2008).

### **c. Gangguan kognitif**

Laporan defisit kognitif sering terjadi pada pasien kanker payudara selama dan setelah kemoterapi. Fenomena ini, sering disebut sebagai chemobrain, telah menjadi fokus penelitian empiris. Penting antara penelitian tentang gangguan kognitif dan penelitian tentang gejala perilaku lainnya. Memang, keluhan kognitif subyektif biasanya tidak berkorelasi dengan kinerja kognitif obyektif pada pasien kanker payudara tetapi berkorelasi dengan laporan subjektif kelelahan dan suasana hati yang tertekan. Studi cross-sectional menggunakan ukuran objektif fungsi kognitif memberikan bukti awal kompromi kognitif antara wanita yang diobati dengan kemoterapi relatif terhadap kontrol yang tidak diobati, dengan perkiraan defisit kognitif mulai dari 16% hingga 75% bergantung pada populasi pasien dan definisi gangguan. Meta-analisis Tworecent dari literatur ini menyimpulkan bahwa wanita yang dirawat dengan kemoterapi menunjukkan gangguan fungsi kognitif yang kecil hingga sedang dibandingkan dengan kontrol atau norma yang diterbitkan. Perubahan kognitif yang berhubungan dengan terapi terlihat jelas di seluruh domain multi-kognitif, termasuk bahasa, verbal dan nonverbal, kemampuan spasial, dan fungsi motorik, menunjukkan pola gangguan kognitif umum. Defisit tampaknya paling menonjol di kalangan wanita yang diobati dengan kemoterapi dosis tinggi, tetapi efeknya juga tampak jelas di antara wanita yang diobati dengan kemoterapi dosis standar (Bower, 2008)

### **d. Kelelahan**

Kelelahan semakin diakui sebagai salah satu tanda yang paling umum bagi yang mengalami efek samping terhadap pengobatan tradisional. Perkiraan prevalensi kelelahan selama rentang perawatan dari 25% hingga 99%, tergantung pada sampel penelitian dalam sebagian besar penelitian, 30% hingga 60% pasien melaporkan gejala kelelahan sedang atau berat. Pendekatan sindrom penggunaan untuk mengkarakterisasi kelelahan, sebuah penelitian terbaru menemukan bahwa 26% pasien kanker payudara yang terkena radiasi atau kemoterapi memenuhi

kriteria untuk kelelahan santai , sebagaimana didefinisikan oleh adanya kelelahan atau berkurangnya energi dan lima gejala tambahan selama setidaknya 2 minggu yang menyebabkan tekanan atau gangguan klinis yang signifikan (Bower, 2008).

### **Karakteristik Pasien Kanker Payudara**

Kanker merupakan penyakit dengan karakteristik adanya gangguan atau kegagalan mekanisme terhadap organisme yang menyebabkan terjadinya adanya perilaku sel yang tidak bisa dikendalikan (Marsanti, Febriana, Ibrahim, & Rahmawati, 2016).

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel payudara yang tidak terkontrol, karena perubahan abdominal dari gen yang tidak bertanggung jawab sebagai pengatur pertumbuhan sel. Secara normal sel payudara yang tua akan mati, lalu digantikan oleh sel-sel yang baru dan baik. Regenerasi sel seperti ini berguna untuk mempertahankan fungsi payudara (Marsanti et al., 2016).

Peningkatan insiden kanker payudara disebabkan oleh adanya perubahan keadaan social ekonomi, perubahan gaya hidup, serta perubahan pola menstruasi pada wanita. Sedangkan resiko kanker payudara disebabkan oleh beberapa faktor, yang meliputi riwayat keluarga, genetik, usia saat menstruasi pertama, dan faktor-faktor lainnya (Maguire, Porta, Piñol, & Kalache, 1994).

Kanker mempunyai karakteristik yang berbeda-beda. Ada yang tumbuh secara cepat, ada yang tumbuh dengan lambat, seperti kanker payudara. Setiap jaringan pada payudara dapat membentuk kanker, biasanya timbul pada saluran atau kelenjar susu (Maguire et al., 1994).

Pada tahap awal kanker payudara , biasanya penderita tidak merasakan sakit atau tidak ada tanda-tandanya sama sekali, namun ketika tumor semakin membesar, gejala- gejala ini mungkin muncul menurut (De Ruijter, Veeck, De Hoon, Van Engeland, & Tjan-Heijnen, 2011) antara lain sebagai berikut :

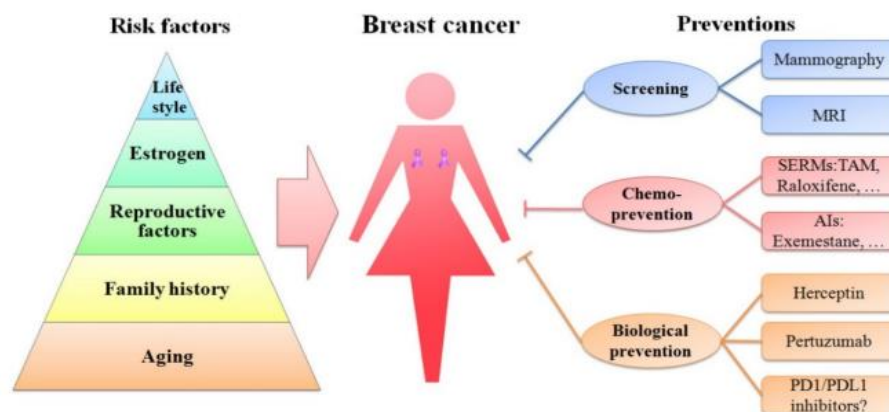
1. Benjolan yang tidak hilang atau permanen, biasanya tidak sakit dan terasa keras bila disentuh atau terdapat penebalan pada kulit payudara disekitar ketiak.
2. Perubahan ukuran dan bentuk payudara.

3. Kerutan pada kulit payudara.
4. Keluarnya cairan pada payudara, umumnya berupa darah.
5. Pembengkakkan atau adanya tarikan pada puting susu.

Menurut (Hennessy et al., 2009), penyebab kanker payudara sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun ada pula penyebab ini sangat mungkin multifaktorial yang saling mempengaruhi satu sama lain, yaitu :

### a. Faktor Genetika

Memiliki pengaruh utama bila riwayat generasi sebelumnya ada yang terkena kanker payudara, maka resiko menderita kanker payudara akan lebih besar. Terdapat dua gen yang berperan dalam pembentukan kanker payudara, yaitu gen BRCA1 dan BRCA2.



Gambar 2. Penyebab Kanker Payudara  
(Sun et al, 2017)

### b. Pengaruh Hormon

Hormon adalah zat yang dihasilkan oleh kelenjar tubuh yang berfungsi untuk mengatur kegiatan alat-alat tubuh dan selaput tertentu. Hormon memicu terjadinya pertumbuhan sel. Kadar hormon yang tinggi selama reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal, karena kehamilan, meningkatkan peluang tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kangker.

### **c. Bahan Kimia**

Untuk industri atau asap yang mengandung senyawa karbon dapat meningkatkan kemungkinan terkena kanker payudara.

### **d. Pola Makan Terutama yang Banyak Mengandung Lemak**

### **e. Pengaruh Radiasi di Daerah Dada**

Biasanya penderita mengeluh adanya benjolan di daerah payudara, rasa sakit di payudara, keluarnya cairan dari puting susu, adanya eksim di sekitar area puting susu, adanya ulserasi atau borok di daerah payudara, pembesaran kelenjar getah bening atau sekelan di sekitar ketiak. Sel kanker payudara yang pertama dapat tumbuh menjadi tumor sebesar 1 cm dalam waktu 8-12 tahun.

### **Diagnosa Awal Kanker Payudara**

Kanker payudara merupakan kanker yang berkembang dari jaringan payudara. Pertanda dari payudara dapat berupa benjolan pada payudara, perubahan pada ukuran payudara, terbentuknya lipatan kulit, fluida keluar dari puting susu, atau bercak merah pada payudara (National Cancer Institute (NCI), 2014). Pada tingkat lanjut, tanda-tandanya berupa rasa sakit pada tulang, pembekakan nodus limfa, kesulitan bernafas dan/atau warna kulit menguning (Saunders, C. & Jassal, 2009).

Kebanyakan tipe dari kanker payudara dapat dengan mudah didiagnosa dengan analisis mikroskopis dari sebuah sample, atau lebih dikenal sebagai biopsi pada bagian payudara yang terkena kanker, namun terdapat juga kanker payudara yang memerlukan pemeriksaan terspesialisasi. Dua metode screening yang umum dilakukan adalah pemeriksaan fisik payudara dari dinas kesehatan dan mammografi dapat memberikan kemungkinan apakah benjolan tersebut adalah kanker atau hanya kista biasa. Dikarenakan kedua pemeriksaan tersebut tidak memberikan hasil yang pasti, dinas kesehatan dapat mengambil sampel fluida dari benjolan tersebut untuk analisis mikroskopis (langkah yang dikenal dengan aspirasi jarum halus, atau aspirasi jarum halus dan sitologi) dalam rangka mendiagnosa. Aspirasi jarum halus dapat dilakukan di kantor dinas kesehatan atau klinik. Anestesi lokal dapat digunakan untuk mematiraskan jaringan payudara

untuk mencegah rasa sakit selama berlangsungnya tahap ini, namun dapat juga dilakukan tanpa anestesi apabila benjolan tidak berada di bawah kulit. Apabila ditemui fluida tanpa warna kemungkinan besar benjolan tersebut bukanlah kanker, namun apabila terdapat fluida dengan darah biasanya fluida tersebut akan diinspeksi di bawah mikroskop untuk menentukan adanya sel kanker atau tidak. Keakuratan yang baik dalam pendiagnosaan dapat dicapai dengan dilakukannya pemeriksaan fisik payudara, mammografi, dan aspirasi jarum halus dan sitologi (Saslow et al., 2004). Pilihan lain untuk biopsi diantaranya adalah biopsi payudara dengan bantuan vakum dimana seluruh benjolan diambil atau biopsi eksisional (Yu, Liang, & Yuan, 2010).

Kanker payudara, seperti pada kanker lainnya terjadi karena interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Sel normal akan membelah sampai diperintahkan untuk berhenti dan berada pada jaringan yang seharusnya. Sel akan menjadi kanker apabila sel tersebut kehilangan kemampuannya untuk berhenti membelah, menempel pada sel lain, berada pada yang seharusnya, dan/atau mati pada waktu yang tepat. Sel normal akan melakukan “bunuh diri” (kematian sel yang terprogram) apabila sudah tidak dibutuhkan. Selama masa hidupnya, sel dilindungi dari kematian melalui beberapa gugus protein dan alur. Salah satu alur protektif diantaranya adalah alur PI3K/AKT; dan alur lainnya adalah RAS/MEK/ERK. Beberapa gen pada alur protektif ini bermutasi yang akan menyebabkan mereka “on” secara permanen sehingga tidak dapat mematikan dirinya saat tidak dibutuhkan. Ini merupakan salah satu dari langkah penyebab kanker dengan mutasi lainnya. Normalnya, protein PTEN akan menghentikan alur PI3K/AKT apabila suatu sel diprogram untuk mati, namun alur PI3K/AKT mengalami masalah yang menyebabkan tidak dapat dihentikan sehingga sel kanker tidak dapat mematikan diri (Lee, A.; Ateaga, 2009).

Pemeriksaan tindak lanjut dibutuhkan untuk mendiagnosa adanya kanker payudara, antara lain adalah mamografi. Mamografi adalah suatu metode penyaringan yang efektif untuk menggunakan sinar-X, energi rendah untuk mendapatkan gambar payudara beresolusi tinggi. Itu seluruh proses pengujian hanya berlangsung selama 20 menit dan itu tidak memerlukan agen peningkat

kontras (Sun et al., 2017). Biopsi jaringan dari benjolan diambil dengan jarum yang sangat kecil untuk keperluan pemeriksaan mikroskopis lebih lanjut, untuk menentukan sifat sel pada benjolan tersebut. Beberapa tes lainnya juga mungkin diperlukan, antarlain USG. Pemindaian USG digunakan untuk melengkapi hasil pemeriksaan mamogram dalam menentukan lokasi, ukuran, dan sifat benjolan pada payudara. Reseptor hormonal dan tes HER2. Tes ini bisa membantu untuk menentukan apakah pasien harus menerima pengobatan hormonal atau terapi yang ditargetkan. Tes darah dilakukan untuk mengevaluasi kondisi tubuh, fungsi hati, dan ginjal secara umum. Sinar X bagian dada. Pemindaian Tomografi Terkomputasi (CT) dan pemindaian tulang; atau PET scan: terutama untuk pasien dengan faktor risiko tinggi di mana tumor bisa menyebar ke organ lain dalam tubuh (Health, 2015)

### **Relasi Riwayat Hereditas dengan Terjadinya Kanker Payudara**

Menurut data WHO pada tahun 2013, kejadian kanker meningkat dari 12,7 juta kasus pada 2008 menjadi 14,1 juta kasus pada 2012. Sementara jumlah kematian meningkat dari 7,6 juta orang pada 2008 menjadi 8,2 juta pada 2012. Kanker menjadi penyebab kematian nomor 2 di dunia sebesar 13% setelah penyakit kardiovaskular. Diperkirakan pada tahun 2030 kejadian kanker dapat mencapai 26 juta orang dan 17 juta di antara mereka meninggal karena kanker, terutama untuk negara-negara miskin. Menurut WHO (2012), angka kematian yang disebabkan oleh kanker payudara di Indonesia menempati urutan ke-10 setelah kanker paru yang menempati urutan ke-9 pada tahun 2012.

Rata-rata penyakit kanker payudara dialami oleh wanita, dan beberapa penelitian menemukan fakta bahwa salah satu faktor penyebabnya yaitu adanya keturunan yang pernah mengalami penyakit yang sama. Pada pengamatan di salah satu RSUP H. Adam Malik Medan tercatat adanya penderita yang berasal dari kelompok yang memiliki riwayat keturunan terjadinya kanker payudara sebanyak 46 responden (56.1%), dan tidak memiliki riwayat keturunan sebanyak 34 responden (45.3%). Dari data tersebut terlihat bahwa pasien kasus kanker payudara dengan riwayat keturunan memiliki proporsi yang lebih tinggi

dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat. Hal ini terjadi karena adanya kelainan pada ibu yang diturunkan atau diwariskan kepada anak perempuannya (Surbakti, 2013).

Banyak praktik medis menunjukkan bahwa faktor keturunan menjadikan salah satu peran terpenting dalam adanya perkembangan kanker. Fenomena ini mungkin terjadi karena penyimpanan kromosom pada manusia. Orang normal memiliki 46 kromosom, berbagai karsinogen memicu penyimpangan kromosom, yang berarti kromosom dapat berbeda dari sel normal yang ada, baik berupa jumlah dan morfologinya. Penyimpangan kromosom kadang-kadang dapat diturunkan kepada keturunannya yang membuat generasi berikutnya memiliki kemungkinan menderita kanker. Tetapi, hal tersebut sebagai kemungkinan, bukan berarti menderita kanker. Secara umum, kanker berhubungan dengan keturunan sampai batas tertentu, untuk orang-orang dengan riwayat keluarga kanker, di satu sisi mereka perlu menyadari bahwa walau pun mereka mungkin menderita kanker karena keturunan mereka harus menghindari ketakutan dengan cara memperhatikan pencegahan kanker, mencoba mendeteksi, mendiagnosis, dan mengobati kanker sesegera mungkin. Kebanyakan kanker adalah hasil interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Lingkungan hidup dan gaya hidup yang umum dan tidak sehat memicu kanker yang berasal dari keturunan tersebut dapat berkembang sebagai mana mestinya (Liu & Cao, 2014).

Faktor genetik dan gaya hidup terlibat dalam etiologi kanker payudara. Wanita dengan riwayat kanker payudara pada kerabat tingkat pertama memiliki risiko sekitar dua kali lipat lebih tinggi daripada wanita tanpa riwayat keluarga. Mutasi risiko tinggi yang langka terutama pada gen BRCA1 dan BRCA2 menjelaskan kurang dari 20% risiko keluarga relatif dua kali lipat (Mavaddat et al., 2015).

Dalam suatu penelitian yang berjudul faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara di RSUP DR. Kariadi Semarang dimana dicari nilai Odds Ratio sebesar 6,938 atau  $>1$  yang artinya adanya peningkatan risiko kanker payudara. Wanita yang memiliki riwayat keluarga dengan hubungan darah yang sedang atau pernah menderita kanker payudara akan memiliki risiko mengalami



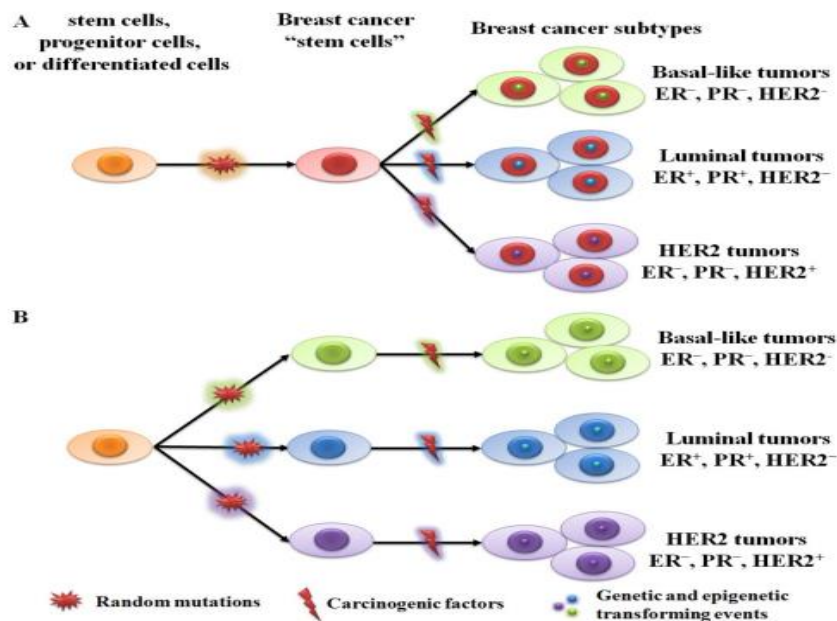
kanker payudara sebesar 6,938 kali lebih besar dibandingkan wanita yang tidak memiliki riwayat. Riwayat keluarga merupakan salah satu faktor yang terpenting mengingat kanker dapat dipengaruhi dengan adanya kelainan genetika. Misalnya resiko untuk wanita menderita kanker payudara meningkat hingga tiga kali, jika ibunya atau saudara perempuannya menderita kanker payudara. Terdapat peningkatan resiko keganasan pada wanita yang memiliki keluarga penderita kanker payudara. Pada salah satu studi genetik didapatkan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu apabila terdapat BRCA 1 yaitu suatu gen kerentanan terhadap kanker payudara, probabilitas untuk terjadi kanker payudara sebesar 60% pada umur 50 tahun dan sebesar 85% pada umur 70 tahun. Faktor usia sangat berpengaruh sekitar 60% kanker payudara terjadi di usia 60 tahun. Resiko terbesar usia 75 tahun, kanker ini dapat terjadi karena diturunkannya faktor genetik dari orang tua kepada anak-anaknya. Faktor genetik yang dimaksud tersebut yaitu adanya mutasi pada beberapa gen yang berperan andil dalam pembentukan kanker payudara. Gen tersebut yaitu beberapa yang bersifat onkogen dan gen yang bersifat mensupresi tumor. Gen pensupresi tumor yang berperan penting dalam pembentukan kanker payudara diantaranya adalah gen BRCA1 dan BRCA2 (Aziyah, Sumarni, & Ngadiyono, 2017).

Mutasi garis kuman pada gen BRCA1 dan BRCA2 adalah bagian utama dari faktor genetik dan keturunan untuk kanker payudara dan ovarium. Secara umum, gen BRCA1 dan BRCA2 adalah gen kerentanan terkuat untuk kanker payudara. Oleh karena itu, mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 sangat efektif dalam peningkatan risiko untuk mengembangkan kanker payudara dini dan kanker ovarium keluarga, bahwa mutasi pada kedua gen ini tidak hanya bertanggung jawab atas 90% kasus kanker payudara herediter dan tetapi juga untuk sebagian besar kanker ovarium herediter. Gen BRCA1 dan BRCA2 adalah dua gen paling umum pada kanker payudara dan kanker ovarium yang dominan dan memiliki penetrasi tinggi. Gen BRCA1 dan BRCA2 menghasilkan protein Tumor Suppressor Gene (TSG) sehingga dua gen disebut sebagai TSG. Gen BRCA1 terletak di chr17q, dan setiap perubahan atau mutasi pada gen ini dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara, ovarium, dan prostat. Gen

BRCA2 terletak pada chr13q, yang merupakan salah satu kromosom akrosentris pada pria, dan setiap perubahan atau mutasi pada gen ini dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara, ovarium, dan prostat. Kedua gen ini bertindak sebagai penekan pertumbuhan sel dan menghasilkan protein TSG. Protein BRCA1 memiliki 1863 asam amino, dan 300 mutasi penyebab penyakit telah dilaporkan dalam gen ini. Protein BRCA2 memiliki 3418 asam amino. Protein ini juga disebut anti-onkogen dan membantu sel memperbaiki DNA yang rusak dan memastikan pelestarian bahan genetik. Karena itu, jika salah satu dari kedua gen ini rusak, DNA yang rusak tidak akan diperbaiki, yang dapat menyebabkan lebih banyak perubahan dan lebih banyak mutasi pada DNA sel dan akhirnya mengarah pada kanker (Mehrgou & Akouchekian, 2016).

### Mekanisme Terjadinya Kanker Payudara

Kanker Payudara disebabkan oleh mutasi yang terjadi pada gen BRCA1 atau gen BRCA2. Sebelum masuk pada tahap kanker, tubuh akan mengalami tumor. Di dalam tumor inilah kedua gen tersebut berkembang. Mutasi yang terjadi pada kedua gen memiliki perbedaan fungsional, yang selanjutnya akan diwariskan dan mempengaruhi profil ekspresi gen kanker.



Gambar 3. Mekanisme Terbentuknya Sel Kanker Payudara

(Sun et al, 2017)

Kanker payudara merupakan bentuk dari keganasan sel epitel pada payudara yang sebelumnya bersifat normal. Kanker payudara berdasarkan pada pola penyebarannya dibagi menjadi dua yaitu, kanker payudara tipe sporadis dan kanker payudara tipe familial (Jatoi, I dan Anderson W. F, 2008).

Kanker payudara familial merupakan kanker payudara yang muncul pada dua atau lebih di keluarga tingkat pertama contohnya seperti ibu, anak perempuan, atau saudara perempuan pada silsilah keluarga inti termasuk *proband*. Pasien atau seseorang dari keluarga yang pertama kali ditelusuri riwayat-riwayat penyakitnya disebut *proband*. Kanker payudara jenis familial dapat disebabkan oleh mutasi pada beberapa gen. Gen yang bermutasi, diturunkan dengan cara autosomal dominan pada jenis kanker payudara familial. Gen yang bermutasi contohnya seperti mutasi BRCA1 dan BRCA2, sindrom Muir-Torre (hMLH1 dan hMSH2), sindrom Li-Fraumeni (p53), sindrom Peutz-Jeghers (STK11), dan penyakit Cowden (PTEN) (Balmana J, *et al.*, 2009).

Terjadinya kanker di usia muda merupakan karakteristik yang khas pada kanker jenis familial. Dari hasil penelitian beberapa ahli telah ditemukan bahwa sekitar 1,8% kanker payudara ditemukan pada usia di bawah 30 tahun. Seorang peneliti yang telah meneliti sebanyak 52 keluarga yang di dalam keluarganya ada yang mengidap kanker payudara, memperoleh hasil bahwa pada umur di bawah 25 tahun pasien yang menderita kanker payudara sekitar 4,1% dan 6,9% pada pasien yang berumur di bawah 30 tahun. Pada penelitian yang lain bahkan menyatakan semakin muda usia anak perempuan saat ibu didiagnosis terkait kanker payudara dapat menunjukkan kecenderungan kanker payudara jenis familial. Perbedaan kanker payudara tipe familial dan non familial atau sporadis dapat dibedakan jika diklasifikasikan berdasarkan umur saat terdiagnosis mengidap penyakit kanker payudara. Kanker yang didiagnosa pada umur 20 hingga 44 tahun termasuk *early*. Jika kanker terdiagnosa pada umur 45 hingga 54 tahun termasuk *intermediate*, dan jika terdiagnosa pada umur di atas 55 tahun termasuk *late*. Mode transmisi genotype pada kanker payudara jenis familial akan mengikuti pola autosomal yang dominan. Gen yang termutasi akan mampu mentransmisikan secara maternal maupun paternal, walaupun sangat jarang

kejadian pada jenis kelamin laki-laki. Tergantung pada *penetrance* ekspresi fenotipe suatu kanker, yaitu suatu resiko mengalami kanker selama hidupnya, juga perkiraan paparan terhadap promotor karsinogen tertentu (Jatoi, I dan Anderson W. F, 2008).

Pada penelitian di sebuah keluarga dengan kanker payudara multipel mengidentifikasi terdapatnya dua gen mayor yang berperan sebagai gen predisposisi yaitu gen BRCA1 dan gen BRCA2. Bermutasinya gen tersebut diperkirakan bertanggungjawab terhadap 20% kasus kanker payudara berbasis populasi. Pada lengan panjang kromosom 17q dapat ditemukan gen BRCA1 sedangkan pada kromosom nomor 13 dapat ditemukan gen BRCA2. Gen BRCA1 dan BRCA2 keduanya sama-sama merupakan *tumor suppressor gene* yang dapat memicu peningkatan resiko kanker payudara dimana pada gen BRCA1 merupakan resiko tertingginya. Kedua gen tersebut dapat diturunkan secara autosomal dominan dengan resiko individu yang karier mampu membawa gen mutasi hingga 50% dan dapat diwariskan pada keturunan selanjutnya. Gen BRCA1 merupakan jenis gen yang mempunyai 22 koding dan ekson non-koding. Gen tersebut dapat meliputi 100 kb DNA genomik yang terdapat pada kromosom 17q21 dan juga mengkode 200 kDa protein dengan kandungan 1.863 jenis asam amino. Gen BRCA2 yang mempunyai 27 ekson dan terletak pada kromosom 13q12-13, mengkode 30 hingga 80 asam amino terhadap region protein yang di kode oleh ekson 11. *Deletion*, *small insertion*, dan *nonsense mutation* merupakan jenis mutasi yang dapat terjadi pada gen BRCA1 dan BRCA2 yang dapat mengakibatkan pengkodean dari kodon stop. Protein non fungsional BRCA merupakan hasil dari mutasi tersebut. Gen BRCA1 dan gen BRCA2 mempunyai *penetrance value* dengan angka sebesar 80%. *Penetrance* merupakan resiko mengalami kanker payudara dan ovarium hingga umur 70 tahun. Resiko untuk mengidap penyakit kanker payudara dan ovarium terhadap mutasi gen BRCA1 40% lebih tinggi dibandingkan dengan resiko pada mutasi gen BRCA2 yang hanya sebesar 20%. Fungsi spesifik dari kedua gen tersebut masih belum dapat diketahui secara pasti. Gen BRCA2 hanya diketahui mempunyai fungsi didalam proses rekombinasi homolog. Gen BRCA1 lebih banyak diketahui fungsinya dari

pada gen BRCA2 dalam proses karsinogenesis. Fungsi-fungsi tersebut diantaranya *cell-cycle checkpoint control*, *chromatin remodeling*, *protein ubiquitylation*, dan *DNA-repair*. Pada proses *DNA-repair*, gen BRCA1 dan BRCA2 sama-sama terlibat pada proses perbaikan kerusakan DNA yaitu dengan cara berikatan dengan RAD51. Radiasi ionisasi yang mengenai sel normal, baik gen BRCA1 dan gen BRCA2 bersama dengan RAD51 akan menginisiasikan adanya perbaikan kerusakan *double strand* dari DNA dan rekombinan homolog. Sedangkan apabila sel terjadi mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2, sel tersebut cenderung akan menunjukkan sisi hipersensitif terhadap radiasi ionisasi dan menunjukkan proses perbaikan yang cenderung ke sisi negatif. Proses *ubiquitylation* merupakan proses dimana protein dipasang supaya mengalami degradasi oleh proteasom. Gen BRCA1 dalam proses ini berfungsi untuk membantu membentuk kompleks BRCA1-BARD1. Dalam proses *chromatin remodeling*, gen BRCA1 mempunyai fungsi sebagai kompleks histon deasetilase, serta dapat berfungsi untuk perbaikan DNA dengan jalan membentuk kompleks multimerik dengan *chromatin-remodeling complexes* yaitu SNF dan SW1. Mutasi terhadap gen ini akan mengganggu dalam proses *remodeling* kromatin pada kerusakan DNA. Pada proses *checkpoint control*, menyebabkan inaktivasi protein BRCT yang mempunyai peran dalam mengatur siklus sel jika gen BRCA1 dan BRCA2 mengalami mutasi. Menghilangnya kontrol *checkpoint* sel terhadap kasus ini adalah dasar dari terjadinya sel kanker pada sel payudara yang normal (karsinogenesis) (Robson, M dan Offit, K., 2007).

Chinnaiyan (2001) melakukan sebuah percobaan terhadap penderita kanker payudara dengan mutasi BRCA1 dan BRCA2. Dengan serangkaian metode, dapat ditarik kesimpulan bahwasannya tumor dengan mutasi BRCA1 umumnya negatif untuk reseptor estrogen dan progesteron, sedangkan sebagian besar tumor dengan mutasi BRCA2 positif reseptor hormon. Perbedaan tersebut menjelaskan bahwa gen BRCA1 dan BRCA2 mutan telah menginduksi pembentukan tumor melalui jalur terpisah.

Bhai (2019) juga telah melakukan penelitian tentang gen-gen yang menjadi penentu kanker payudara. Beliau menjelaskan bahwa protein BRCA1 dan BRCA2

ikut berpartisipasi dalam perbaikan DNA yang rusak dan rekombinasi homolog dan proses seluler lainnya. Sel dengan gen BRCA1 atau BRCA2 mutan yang kekurangan protein tersebut mengalami penurunan kemampuan untuk memperbaiki DNA yang rusak sehingga menyebabkan ketidakstabilan genom. Kanker payudara dengan pembawa gen BRCA1 atau BRCA2 ini dicirikan oleh sejumlah besar kromosom perubahan, beberapa diantaranya berbeda tergantung pada genotip.

Kanker payudara adalah suatu keadaan saat sel kanker terbentuk di jaringan payudara. Kanker terbentuk karena terjadi perubahan yang disebut dengan mutasi, mutasi ini terjadi pada gen yang mengatur pertumbuhan sel. Mutasi menyebabkan sel membelah diri dan berkembang biak secara tidak terkendali. Pada kanker payudara, biasanya sel kanker terbentuk di lobulus atau saluran payudara. Lobulus adalah kelenjar yang menghasilkan susu, sedangkan saluran payudara adalah jalur dari pembawa susu. Sel kanker juga dapat terbentuk pada jaringan lemak atau jaringan fibrosa. Sel-sel kanker yang tidak terkontrol sering menyerang jaringan payudara sehat lainnya. Kelenjar getah bening adalah jalur utama yang membuat sel-sel kanker bergerak ke bagian lain (Tribunnews Official, 2019).

Pada kanker payudara, sel kanker terbentuk melalui beberapa proses. Kanker payudara terbentuk yaitu berawal dari sel yang normal kemudian selanjutnya mengalami perubahan. Pertama yaitu fase inisiasi, pada fase inisiasi ini akan terjadi perubahan pada bahan genetik sel yang menyebabkan sel menjadi ganas. Perubahan yang terjadi dalam bahan genetik sel ini disebabkan oleh suatu faktor yaitu karsinogen yang dapat berupa bahan kimia, virus, radiasi (penyinaran) atau sinar matahari. Tidak semua sel juga dapat terpengaruh oleh karsinogen. Selain itu, bahan gangguan fisik manapun bisa membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan. Selanjutnya tahap kedua yaitu fase promosi. Pada tahap promosi ini sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Tetapi sel yang tidak berubah karena fase inisiasi tidak akan terpengaruh oleh fase promosi. Tahap ketiga merupakan fase metastasis. Metastasis adalah Bergeraknya sel kanker dari satu organ atau jaringan ke organ atau jaringan lainnya. Sel kanker biasanya menyebar melalui darah atau kelenjar getah bening.

Penyebaran kanker bisa terjadi di mana saja, baik di dalam jaringan, di organ terdekat maupun organ yang jauh. Namun, metastasis menuju tulang merupakan hal yang sering terjadi pada kanker payudara, kadang kala beberapa diantaranya juga disertai dengan komplikasi lain seperti simtoma hiperkalsimia, *pathological fractures* atau spinal cord compresson. Metastasis yang menyebabkan komplikasi seperti itu adalah bersifat osteolitik, yang menunjukkan bahwa osteoklas hasil induksi sel kanker merupakan mediator osteolisis dan mempengaruhi diferensiasi dan aktivitas osteoblas serta osteoklas lain hingga meningkatkan resorpsi tulang. Tulang merupakan jaringan unik yang terbuat dari matriks protein dan mengandung kalsium dengan kristal hydroxyapatitte sehingga mekanisme yang biasa digunakan oleh sel kanker untuk membuat ruang pada matriks ekstrakulikular dengan penggunaan enzim metaloproteinase matriks tidaklah efektif. Oleh karena itu, resorpsi tulang yang memungkinkan invasi neoplastik terjadi akibat interaksi antara sel kanker payudara dengan sel endotelial yang dimediasi oleh ekspresi VEGF. VEGF merupakan mitogen angiogenik positif yang beraksi dengan sel endothelial (Zahra, 2015).

Kasus kanker payudara terbanyak ditemukan pada umur 40 – 49 tahun. Sebagian besar kasus ditemukan pada stadium III. Tingginya proporsi pada stadium III disebabkan karena keterlambatan penderita dalam mencari pengobatan.

Pertumbuhan jaringan payudara dipengaruhi oleh beberapa hormon, yaitu hormon prolaktin, hormon pertumbuhan, hormon progesteron, serta hormon estrogen (Suryaningsih dan Sukaca, 2009). Paparan hormon estrogen secara berlebihan dapat memicu pertumbuhan sel secara tidak normal pada bagian tertentu (Dinkes Provinsi Sumatera Barat, 2014). Mekanisme terjadinya kanker payudara oleh paparan estrogen masih menjadi kontroversi karena terjadinya kanker payudara oleh paparan estrogen belum diketahui secara pasti disebabkan karena stimulasi estrogen terhadap pembelahan sel epitel atau karena disebabkan oleh estrogen dan metabolitnya yang secara langsung bertindak sebagai mutagen (Sandra, 2011). Tingginya paparan estrogen dapat disebabkan oleh beberapa keadaan diantaranya adalah karena tidak pernah melahirkan atau melahirkan saat

pertama kali pada usia lebih dari 35 tahun, tidak menyusui, menopause pada usia kurang dari 50 tahun, pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama, serta menarche pada usia lebih dari 12 tahun (Dewi, dkk., 2015).

Kanker payudara merupakan suatu penyakit dimana saat itu sel-sel tubuh berubah bentuk dan juga fungsinya. Sel abnormal yang tumbuh 'out of control' awalnya adalah tumor payudara. Tumor ganas memiliki ciri yang khas, yaitu dapat menyebar luas ke bagian lain di seluruh tubuh untuk berkembang menjadi tumor baru. Penyebaran ini disebut dengan metastase, ketika tumor menyebar ke sekitar jaringan atau organ, maka sel-sel ini akan berubah menjadi sel kanker. Sel kanker payudara yang pertama dapat tumbuh menjadi tumor sebesar 1 cm dalam kurun waktu waktu 8-12 tahun. Sel kanker tersebut diam pada kelenjar payudara. Sel-sel kanker payudara ini bisa berpindah dan meluas melalui aliran darah ke seluruh tubuh. Sel kanker payudara dapat bersembunyi di dalam tubuh selama bertahun-tahun tanpa diketahui, dan tiba-tiba aktif menjadi tumor ganas atau kanker (Nurhayati, dkk., 2010).

Proses karsinogenesis merupakan proses terjadinya kanker yang diawali dengan adanya kerusakan DNA atau mutasi pada gen-gen pengatur pertumbuhan, seperti gen p53 dan ras (Hanahan and Weinberg, 2000). Mutasi tersebut umumnya disebabkan karena adanya paparan senyawa karsinogen seperti senyawa golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) (misalnya DMBA) yang metabolit aktifnya dapat berikatan dengan DNA (Rundle et al., 2000). Proses menuju terjadinya kanker yang progresif umumnya berjalan lama dan melibatkan perubahan-perubahan genetik lanjut serta perubahan ekspresi gen yang dapat mempengaruhi sifat pertumbuhan sel. Secara keseluruhan proses karsinogenesis tersebut dapat dibagi menjadi 2 fase yaitu fase inisiasi, yakni fase aktivasi senyawa karsinogen hingga terjadinya mutasi awal, dan fase post inisiasi yang meliputi tahap promosi dan progresi (Hanahan and Weinberg, 2000). Sayangnya, penyakit kanker biasanya baru diketahui setelah sampai pada tahap progresi hingga sulit untuk disembuhkan dengan dilakukan terapi, karena sudah mengalami kelainan seluler yang majemuk. Oleh karena itu pengembangan terapi



kanker perlu dilakukan terhadap kesemua tahap untuk mencegah terjadinya dan perkembangan lanjut dari sel-sel tumor tersebut (Meiyanto, dkk., 2007).

### **MICRORNA-21, MICRORNA-155, DAN MICRORNA-10B: Bagaimana Perannya Ada Kanker Payudara**

RNA non-coding merupakan salah satu kelompok RNA yang mana termasuk didalamnya micro-RNA (miRNA), tersusun atas  $\pm$  22 nukleotida. Melalui degradasi atau menekan translasi mRNA (messenger RNA) target, microRNA berperan penting sebagai regulator ekspresi gen. Agar dapat berfungsi, miRNA harus diko-ekspresikan dengan mRNA target (Bartel DP, 2004). microRNA pertamakali ditemukan pada tahun 1993. Setelah melalui proses bertingkat didalam nukleus, pri-mRNA dipangkas menjadi pra-mRNA dan diekspor ke sitoplasma. Kemudian setelahnya melalui proses pembelahan oleh endoribonuklease, pra-mRNA dikonvensi menjadi mi-RNA matang yang kemudian dimasukkan kedalam kompleks pembungkaman yang diinduksi RNA (miRISC) dan messenger RNA (mRNA) target yang dihasilkan dari proses pembelahan atau represi tranlasi. Peran penting yang dimainkan oleh miRNA yaitu dalam proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis, dan lebih lanjut dapat bertindak sebagai pemicu tumor atau oncogenes, dengan mRNA sebagai target (Lowery AJ, et al., 2008). Menurut Lorio et al (2005), ada 29 miRNA yang terkait dengan kanker payudara dan masih banyak lagi yang telah ditemukan. Antara miRNA ini, miRNA-21 diketahui diekspresikan berlebih pada kanker payudara.

RNA yang tersusun dari 70 nukleotida merupakan prekursor untuk RNA yang lebih pendek (22 nukleotida); RNA yang lebih pendek ini diketahui merupakan anggota kelompok microRNA (miRNA). Biogenesis miRNA terdiri dari beberapa tahap dan spesifik di tingkat selular. Tahap awal biogenesis di inti sel, yaitu gen pengkode miRNA ditranskripsi oleh enzim RNA Polimerase II, membentuk transkrip primer miRNA (pri-miRNA) yang panjang dan memiliki struktur hairpin. Pri-miRNA diproses oleh kompleks enzim Drosha-DGCR8, untuk membentuk prekursor miRNA (pre-miRNA) dengan struktur stemloop dan tersusun dari 70-90 nukleotida. Selanjutnya pre-miRNA dikeluarkan dari inti sel

menuju sitoplasma sel dengan bantuan Exportin. Di sitoplasma, prekursor ini akan diproses oleh kompleks enzim Dicer-TRBP, membentuk miRNA matur. MiRNA matur (untai tunggal) akan berinteraksi dengan RISC (RNA-induced Silencing Complex) membentuk miRISC. MiRISC akan bekerja terhadap target mRNA baik dengan menekan translasi maupun degradasi mRNA.

MiRNA merupakan regulator post-transkripsi yang dapat ditemukan di jaringan dan sirkulasi darah. MiRNA berperan sebagai regulator ekspresi gen melalui targetnya pada mRNA dengan menekan translasi atau degradasi mRNA. Agar dapat berfungsi, miRNA harus dikode-ekspresikan dengan targetnya yaitu mRNA. Satu miRNA dapat meregulasi beberapa mRNA, dan satu mRNA dapat menjadi target beberapa miRNA yang berbeda-beda. miRNA memiliki banyak target mRNA sehingga mempengaruhi ratusan ekspresi protein. miRNA terlibat di berbagai proses selular yaitu perkembangan, proliferasi sel, diferensiasi sel, apoptosis, dan respon terhadap stres.

Ekspresi miRNA memiliki keterkaitan dengan kanker dari penelitian Calin et al. (2002), ditemukan delesi miR15a/16-1 pada sebagian besar keganasan CLL sehingga fungsi miRNA ini sebagai tumor suppressor menurun. Dampaknya adalah overekspresi gen Bcl2 dan gen lain yang berperan dalam proses tumorigenesis. Perubahan ekspresi miRNA pada kanker, menimbulkan dugaan bahwa miRNA dapat berperan sebagai onkogen atau tumor suppressor gen.

Beberapa studi literatur menunjukkan bahwa miR-21, miR-155, dan miR-10b mengalami peningkatan ekspresi pada kanker payudara. Ketiga jenis miRNA ini berperan dalam proliferasi sel, pertumbuhan, survival, menghambat apoptosis, invasi dan metastasis sel-sel kanker payudara.

miR-21 merupakan miRNA intron (gen pengkode pri-miR-21 berada di daerah intron). Gen yang mengkode pri-miR-21 berada di kromosom 17q23.2, overlapping dengan gen yang mengkode protein TMEM49 (VMP-1). MiR-21 berperan dalam proses proliferasi sel, migrasi, invasi, mencegah apoptosis sel-sel kanker. Gen targetnya adalah kelompok gen tumorsupresor. Target miR-21 yang telah diidentifikasi adalah tumorsupresor tropomyosin 1 (TPM1), Network of p53, PDCD4 dan Maspi. MiR-21 dapat memicu proliferasi dan transformasi sel

payudara melalui penekanan translasi protein tumor suppressor PDCD4, sehingga peran PDCD4 dalam mengendalikan proliferasi dan transformasi sel neoplasia menurun. Akibat pengaruh miR-21 terhadap targetnya, maka miR-21 dapat meregulasi proliferasi sel, transformasi neoplastik, dan migrasi sel. Penelitian telah menunjukkan bahwa fungsi miR-21 sebagai onkogen dengan menargetkan gen penekan tumor termasuk tropomyosin 1 (TPM1), kematian sel terprogram 4 (PDCD4), dan fosfatase dan tensin homolog (PTEN), mengarah ke sel proliferasi dan penghambatan apoptosis dan mengatur kanker invasi dan metastasis pada kanker payudara (Huang GL, et al., 2009). Berdasarkan penelitian Lee, Jung Ah et al., (2011) bahwa ekspresi miR-21 meningkat signifikan pada jaringan kanker payudara dan ekspresi yang lebih tinggi terkait dengan karakteristik tumor yang agresif. Bahkan, pasien kanker payudara dengan ekspresi miR-21 tinggi tampaknya memiliki prognosis yang buruk. Peneliti sebelumnya Lankat-Buttgereit B et al (2003) telah menemukan bahwa miR-21 sering diekspresikan secara berlebihan pada kanker payudara, ini dijelaskan oleh fungsinya sebagai onkogen, penghambat gen penekan tumor. Selanjutnya, studi mereka menunjukkan bahwa PDCD4 secara langsung diatur oleh miR-21. PDCD4 adalah gen penekan tumor yang diatur ke bawah pada banyak kanker manusia dan diketahui berfungsi dalam regulasi apoptosis.

MiR-155 sudah banyak diketahui perannya pada kanker limfoma, dan terlibat pada kanker solid termasuk kanker payudara. Gen host untuk miR-155 adalah BIC (B cell integration cluster) yang berada di kromosom 21q2. Gen targetnya juga merupakan gen tumor suppressor yaitu RhoA, FOXO3A, SOCS1, TP53INP1. RhoA merupakan salah satu target miR-155, yang mengalami penurunan ekspresi bila ekspresi miR-155 meningkat. Zhang et al. (2013) menemukan bahwa TP53INP1 (regulasi siklus sel dan apoptosis) merupakan target miR-155, sehingga peningkatan ekspresi miR-155 akan menekan TP53INP1 dan menyebabkan proliferasi sel kanker payudara meningkat. Akibat kerjanya sebagai inhibitor terhadap target gen tumor suppressor, maka miR-155 dapat menyebabkan peningkatan EMT, plastisitas sel, survival, pertumbuhan, menghambat apoptosis, kemoresisten, dan radioresisten sel. Biogenesis, interaksi miR-155 dengan gen

target dan respon sel yang ditimbulkan. MiR-155 berperan penting ditahap perkembangan tumor, diagnosis, dan prognosis tumor. Pada sel kanker payudara dengan ER $\alpha$ (+), terjadi peningkatan ekspresi miR-155 dibanding ER $\alpha$ (-). MiR-155 menginduksi pertumbuhan sel dan menghambat apoptosis. MiR-155 mengalami peningkatan ekspresi pada kanker payudara, dan berhubungan signifikan dengan subtipe tumor, invasi, grade, stadium kanker, metastasis kelenjar limfe, dan rendahnya angka survival penderita. Oleh karena itu, sebagaimana halnya miR-21, miR-155 juga dianggap sebagai OncomiR, dan terkait dengan agresivitas kanker payudara.

Iorio et al. (2005) dan Biagoni et al. (2012) menemukan bahwa ekspresi miR-10b menurun pada kanker payudara, namun beberapa studi lainnya menyatakan ekspresi miR-10b meningkat pada kanker payudara. Berdasarkan penelitian Roth et al. (2010), terdapat korelasi signifikan antara peningkatan ekspresi miR-10b dengan metastasis kanker payudara. MiR-10b berperan dalam invasi dan metastasis sel kanker payudara melalui gen targetnya yaitu HOXD1051. HOXD10 merupakan protein yang menghambat migrasi sel dan remodelling matriks ekstraselular. Peningkatan ekspresi miR-10b menyebabkan peningkatan resiko invasi sel kanker payudara dan metastasis ke otak, dan menyebabkan resistensi terhadap tamoxifen pada sel kanker payudara dengan status ER (+). Invasi kanker oleh miR-10b terkait juga dengan meningkatnya ekspresi VEGF yang berperan dalam angiogenesis.

### **Siapa Saja Yang Beresiko Menderita Kanker Payudara**

Kasus kanker payudara terbanyak ditemukan pada rentang umur >42 tahun dengan jumlah 33 responden (82,5%) dan kasus terendah pada rentang umur  $\leq$ 42 tahun dengan jumlah 7 responden (17,5%). Faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara meliputi faktor usia, usia menarche, usia menopause, lama menyusui, lama pemakaian kontrasepsi, pola konsumsi makanan berlemak, pola konsumsi makanan berserat, aktivitas fisik, riwayat obesitas, pola diet, perokok pasif, konsumsi alkohol dan riwayat kanker payudara pada keluarga sebelumnya.

### 1. Usia Responden

Pada penelitian ini memiliki hasil 2,270 kali lebih kecil untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% Confidence Interval : 0,797 – 6,488 dengan nilai  $p = 0,121$ . Beberapa hasil penelitian melaporkan resiko kanker payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, kemungkinan kanker payudara berkembang pada usia 40-44 tahun. Bertambahnya umur merupakan salah satu faktor resiko tumor/kanker payudara, diduga karena pengaruh pejanan hormonal dalam waktu lama terutama hormone eksterogen dan juga ada pengaruh dari faktor resiko lain yang membutuhkan waktu induksi terjadinya kanker. Penyebab pasti terjadinya tumor/kanker payudara belum diketahui, namun dasarnya adalah pertumbuhan sel yang tidak normal dalam kelenjar payudara. Hasil akhir dari analisis diketahui bahwa umur  $\geq 40$  tahun beresiko terkena tumor payudara 8,82 kali lebihh besar dibandingkan dengan umur  $< 40$  tahun.

### 2. Usia Menarche (usia menstruasi pertama kali)

Hasil penelitian menunjukkan hasil 0,812 kali lebih kecil dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% Confidence Interval : 0,331 – 1,989 dengan nilai  $p = 0,51$ . Usia menarche yang lebih awal berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron pada wanita yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara.

### 3. Usia Menopause

Hasil analisis bivariat menunjukkan wanita yang mengalami menopause  $>43$  tahun berisiko 1,17 kali lebih besar terkena kanker payudara tetapi hasilnya tidak bermakna secara statistik dengan nilai  $p = 0,496$  pada 95% CI: 0,739 – 1,854. Pada penelitian ini usia menopause tidak terbukti sebagai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara. Usia menopause berkaitan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap proses poliferasi jaringan payudara.

### 4. Lama Pemakaian Kontrasepsi

Hasil dari analisis bivariat wanita yang menggunakan kontrasepsi oral  $>10$  tahun memberikan kenaikan risiko sebesar 0,966 dan bermakan secara statistik

95% CI : 0,252 – 3,702 dengan nilai  $p = 0,959$ . Hasil ini tidak mendukung hipotesis penelitian bahwa wanita yang memiliki riwayat menggunakan kontrasepsi oral >10 tahun memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara. Berlebihnya proses poliferasi bila diikuti dengan hilangnya kontrol atas poliferasi sel dan pengaturan kematian sel yang sudah terprogram (apoptosis) akan mengakibatkan sel payudara berpoliferasi secara terus menerus tanpa adanya batas kematian.

Penggunaan alat kontrasepsi hormonal adalah suntikan (38,5%), pil (31%) dan implant (13,3%) kontrasepsi oral yang banyak digunakan adalah kombinasi esterogen dan progesterone dan diduga sebagai faktor risiko meningkatnya kejadian tumor/kanker payudara di seluruh dunia termasuk di Indonesia . Hasil akhir dari analisis multivariat memperlihatkan bahwa responden berisiko 3,63 kali lebih besar terkena tumor payudara dengan pengguna pil kontrasepsi. Pertumbuhan jaringan payudara sangat sensitive terhadap kanker payudara. Hormon esterogen sebenarnya mempunyai peran penting untuk perkembangan seksual dan fungsi organ kewanitaan. Selain itu juga berperan terhadap pemeliharaan jantung dan tulang yang sehat. Namun, pejanan esterogen dalam jangka panjang berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara karena hormon ini dapat memicu pertumbuhan tumor. Hingga kini masih terjadi perdebatan mengenai pengaruh kontrasepsi oral terhadap terjadinya tumor/kanker payudara. Hal ini dipengaruhi oleh kadar esterogen yang terdapat didalam pil kontrasepsi, waktu (lamanya) pemakaian dan usia saat mulai menggunakan kontrasepsi tersebut.

##### 5. Lama Menyusui

Hasil analisis lama menyusui 4 - 6 bulan memiliki risiko kanker payudara lebih besar sebanyak 1,375 kali tetapi hasilnya tidak bermakna secara statistik 95% CI: 0,231 – 8,710 dengan nilai  $p = 0,726$  dibandingkan dengan lama menyusui 7 – 24 bulan. Hasil dari analisis lama menyusui 7 – 24 bulan memiliki risiko yang lebih kecil sebanyak 0,712 kali tetapi nilainya tidak bermakna secara statistik 95% CI: 0,051 – 0,584 dengan nilai  $p = 0,005$ . Hal ini menunjukkan

bahwa semakin lama menyusui dapat mengurangi risiko terjadinya kanker payudara dari pada tidak pernah menyusui.

#### 6. Pola Konsumsi Makanan Berserat

Hasil analisis menunjukkan konsumsi makanan berserat memiliki OR = 1,667 tetapi hasilnya tidak bermakna secara statistik dengan nilai  $p = 0,125$  pada 95% CI: 0,684 -4,063. Diet makanan berserat berhubungan dengan rendahnya kadar sebagian besar aktivitas hormon seksual dalam plasma, tingginya kadar Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), serat akan berpengaruh terhadap mekanisme kerja penurunan hormon estradiol dan testoteron.

#### 7. Pola Konsumsi Makanan Berlemak.

Hasil analisis menunjukkan konsumsi makanan berlemak memiliki 1,105 lebih besar untuk terkena kanker payudara dan hasilnya tidak bermakna secara statistik pada 95% Confidence Interval: 0,460 – 2,657 dengan nilai  $p = 0,823$ . Konsumsi lemak diperkirakan sebagai salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara. Willet et. al melakukan studi prospektif selama 8 tahun tentang konsumsi lemak dan serat dan ternyata ada hubungannya dengan risiko kanker payudara pada perempuan umur 34 sampai dengan 59 tahun.

#### 8. Riwayat Obesitas/ Kegemukan

Hasil penelitian ini memiliki risiko 0,632 lebih kecil terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik 95% CI : 0,246 – 1,625 dengan nilai  $p = 0,340$ . Tidak adanya hubungan yang signifikan disebabkan adanya recall bias (bias mengingat) riwayat kegemukan yang pernah dialami responden.

Pada studi menjelaskan bahwa obesitas meningkatkan risiko kanker payudara. Wanita yang pola makanannya berlemak dengan frekuensi yang tinggi dapat meningkatkan konsentrasi esterogen dalam darah yang akan meningkatkan risiko terkena kanker payudara karena efek proliferasi dari esterogen pada duktus epitelium payudara. Beberapa bukti menunjukkan perubahan metabolik pada pasien kanker payudara dengan Body Mass Index (BMI) tinggi. BMI berhubungan dengan resistansi insulin dan khususnya perubahan terkait produksi sitokin oleh jaringan adipose. Jaringan tersebut merupakan contributor utama terhadap sifat agresif dari kanker payudara yang berkembang melalui

pengaruhnya terhadap angiogenesis dan stimulasi kemampuan invansif dari sel kanker.

#### 9.Pola Diet

Hasil penelitian pola diet memiliki risiko 0,632 kali lebih kecil untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara 95% CI : 0,805 – 1,929 dengan nilai  $p = 0,340$ . Hasil ini tidak selaras dengan penelitian Budiningsih (1995) memiliki risiko 2.63 lebih besar , 95% CI= 1.45 - 4.79. Faktor diet dan nutrisi serta aktifitas fisik saat ini menjadi fokus utama dalam penelitian mengenai gaya hidup yang mempengaruhi kejadian kanker payudara. Penelitian yang berfokus pada pengaruh aktifitas fisik serta diet dan nutrisi dalam kejadian kanker payudara dikarenakan gaya hidup mengkonsumsi diet dan nutrisi yang baik serta melakukan aktifitas fisik secara teratur dilakukan bukan hanya sebagai pencegahan agar tidak menderita kanker payudara tetapi gaya hidup tersebut juga dapat dilakukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup penderita kanker payudara (Lawrence, 2007).

#### 10.Perokok Pasif

Sebagai kelompok perokok pasif memiliki besar yang sama masing-masing responden termasuk perokok pasif sebesar 100%. Hasil analisis tabulasi silang menunjukkan hasil yang constant. Namun, The U.S. Environmental Protection Agency, The U.S. National Toxicology Program, The U.S. Surgeon General, dan The International Agency for Research on Cancer perokok pasif dapat menyebabkan kanker pada manusia terutama kanker paru-paru. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa perokok pasif diduga meningkatkan risiko kanker payudara, kanker rongga hidung, dan kanker nasofaring pada orang dewasa serta risiko leukemia, limfoma, dan tumor otak pada anak-anak.

#### 11.Konsumsi Alkohol

Sebagai pengonsumsi alkohol memiliki besar yang sama masing-masing responden termasuk tidak mengkonsumsi alkohol sebesar 100%. Hasil analisis tabulasi silang menunjukkan hasil yang konstan. Perempuan yang mengkonsumsi lebih dari satu gelas alkohol per hari memiliki risiko terkena kanker payudara yang lebih tinggi.



## 12. Aktivitas Fisik

Hasil analisis statistik menunjukkan seseorang yang memiliki kebiasaan berolahraga <4 jam/minggu mempunyai risiko 1,222 lebih besar pada 95% CI: 0,508 – 2,943 dengan nilai  $p = 0,032$  (memenuhi aspek strength dari asosiasi kausal). Hasil analisis ini mendukung hipotesis bahwa wanita dengan aktifitas fisik yang rendah memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang memiliki kebiasaan berolahraga atau aktifitas fisik yang tinggi. Dengan aktivitas fisik atau berolahraga yang cukup akan dapat dicapai keseimbangan antara kalori yang masuk dan kalori yang keluar. Aktivitas fisik atau olahraga yang cukup akan mengurangi risiko kanker payudara tetapi tidak ada mekanisme secara biologis yang jelas sehingga tidak memenuhi aspek biologic plausibility dari asosiasi kausal. Olahraga dihubungkan dengan rendahnya lemak tubuh dan rendahnya semua kadar hormon yang berpengaruh terhadap kanker payudara dan akan dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh. Aktivitas fisik atau olahraga yang cukup akan berpengaruh terhadap penurunan sirkulasi hormonal sehingga menurunkan proses proliferasi dan dapat mencegah kejadian kanker payudara. Dalam mengurangi risiko kanker payudara aktivitas fisik dikaitkan dengan kemampuan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, menurunkan lemak tubuh, dan mempengaruhi tingkat hormon (Vogel 2000).

## 13. Riwayat Kanker Payudara pada Keluarga

Hasil analisis statistik menunjukkan seseorang yang memiliki riwayat keluarga pada payudara mempunyai risiko 2,778 lebih besar untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% CI: 1,123 – 6,868 dengan nilai  $p = 0,025$  (memenuhi aspek strength dari asosiasi kausal). Hasil analisis ini mendukung hipotesis bahwa wanita dengan yang memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga. Gen BRCA yang terdapat dalam DNA berperan untuk mengontrol pertumbuhan sel agar berjalan normal. Dalam kondisi tertentu gen BRCA tersebut dapat mengalami mutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2, sehingga fungsi sebagai pengontrol pertumbuhan hilang dan memberi kemungkinan

pertumbuhan sel menjadi tak terkontrol atau timbul kanker. Seorang wanita yang memiliki gen mutasi warisan (termasuk BRCA1 dan BRCA2) meningkatkan risiko kanker payudara secara signifikan dan telah dilaporkan 5-10% kasus dari seluruh kanker payudara. Pada kebanyakan wanita pembawa gen turunan BRCA1 dan BRCA2 secara normal, fungsi gen BRCA membantu mencegah kanker payudara dengan mengontrol pertumbuhan sel. Namun hal ini tak berlangsung lama karena kemampuan mengontrol dari gen tersebut sangat terbatas (Lanfranchi, 2005).

### **Riwayat Kanker Payudara pada Keluarga**

Hasil analisis menunjukkan seseorang yang memiliki riwayat keluarga pada payudara mempunyai risiko 2,778 lebih besar untuk terkena kanker payudara. Hasil analisis ini mendukung hipotesis bahwa wanita yang memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga. Gen BRCA yang terdapat dalam DNA berperan untuk mengontrol pertumbuhan sel agar berjalan normal. Dalam kondisi tertentu gen BRCA tersebut dapat mengalami mutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2, sehingga fungsi sebagai pengontrol pertumbuhan hilang dan memberi kemungkinan pertumbuhan sel menjadi tak terkontrol atau timbul kanker. Seorang wanita yang memiliki gen mutasi warisan (termasuk BRCA1 dan BRCA2) meningkatkan risiko kanker payudara secara signifikan dan telah dilaporkan 5-10% kasus dari seluruh kanker payudara. Pada kebanyakan wanita pembawa gen turunan BRCA1 dan BRCA2 secara normal, fungsi gen BRCA membantu mencegah kanker payudara dengan mengontrol pertumbuhan sel. Namun hal ini tak berlangsung lama karena kemampuan mengontrol dari gen tersebut sangat terbatas.

### **Biomarker Kanker Payudara**

Biomarker adalah suatu zat yang dinilai secara kualitatif dan kuantitatif dalam cairan tubuh, atau jaringan tumor atau kanker, yang digunakan untuk memberikan

informasi, diagnosis dan terapi pertumbuhan jaringan abnormal. Biomarker pada penelitian kanker mempunyai 3 tujuan:

1. Diagnostik: Identifikasi kanker secara dini.
2. Prognostik: Meramalkan keganasan kanker tertentu.
3. Predictif: Memonitor respon pasien terhadap terapi.

Penanda tumor/kanker ideal adalah zat yang khusus diproduksi oleh jaringan tumor/kanker tertentu dan bukan oleh jaringan normal. Dapat ditentukan dengan mudah dan terpercaya dalam cairan-cairan tubuh (darah, urin), tinja, atau jaringan. Kadarnya sesuai dengan massa kanker atau tumor.

### **Biomarker IHC**

Pada kanker payudara, terdapat tiga gen yang menjadi penyebab munculnya kanker yaitu : estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PR), dan *human epidermal growth factor* receptor 2 (HER 2). Menurut Tjay *et al* (2015), Biomarker yang ideal dapat mengenali kanker pada stadium dini, spesifik bagi organ tertentu. Untuk mendeteksi kanker payudara digunakan biomarker penentuan dini residif atau metastase berupa biomarker BRCA1 atau BRCA2 atau HER 2.

Tingkat ekspresi biomarker ini erat terkait dengan perilaku dan prognosis biologis. Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti telah berkonsentrasi pada deteksi biomarker tunggal, tetapi deteksi beberapa biomarker (ER, PR, dan HER2) menggunakan sistem yang sama jarang terjadi. Untuk itu, menurut Xu (2019) mengoptimalkan metode pengobatan dan meminimalkan risiko kematian harus segera dicapai dengan cara deteksi akurat dan sensitif dari tiga biomarker secara bersamaan.

Dalam penelitiannya, Dai *et al* (2019) mengemukakan bahwa Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), dan *Human Epidermal Growth Factor* Receptor 2 (HER 2) merupakan penanda IHC (*Immunohistochemistry*). Tumor payudara dikelompokkan menjadi empat kelompok dasar berdasarkan *marker*, yaitu [ER + | PR +] HER2- (tumor dengan ER positif atau PR positif dengan

HER2 negatif) dan [ER + | PR +] HER2+ (tumor dengan ER positif atau PR positif dengan HER2 positif).

ER merupakan biomarker yang paling penting dan biasa digunakan untuk klasifikasi kanker payudara. Biomarker ini digunakan sebagai indikator utama respon endokrin dan faktor prognostik untuk gejala kekambuhan dini. ER berperan penting dalam karsinogenesis payudara, yang penghambatannya digunakan dalam terapi endokrin kanker payudara. Status ER yang merupakan penentu utama pada potret molekul kanker payudara dibuktikan lewat studi profil ekspresi gen (GEP/ *Gene Expression Profiling*). 75 % dari semua pasien kanker payudara memiliki tumor positif ER. Tumor positif ER sebagian besar berdiferensiasi dengan baik, kurang agresif, dan dihubungkan dengan hasil yang lebih baik setelah operasi daripada tumor negatif ER. ER telah dianggap sebagai faktor prediktif paling kuat yang diidentifikasi dalam kanker payudara. Tumor payudara yang memiliki status ER berbeda-beda menunjukkan perbedaan pada tingkat transkripsional, kompleksitas penyimpangan genetik, juga jalur dan jaringan. Selain ER, pentingnya biomarker yang lain dalam subtype tumor payudara berhubungan dengan faktor resiko, perilaku klinis, dan biologis.

PR diinduksi oleh endokrin, dimana pengaaktifannya menunjukkan persinyalan ER aktif. Walaupun, implikasi klinisnya pada klasifikasi tumor masih diperdebatkan karena kurangnya bukti yang menunjukkan klasifikasi mendukung peran prediktif PR terhadap ER pada respon terapi endokrin. Kurangnya ekspresi PR pada tumor positif ER menunjukkan persinyalan faktor pertumbuhan mengalami penyimpangan, yang mana hal itu berkontribusi pada resistensi tamoxifen pada tumor tersebut. PR biasanya digunakan bersama ER pada pengelompokan kelas tumor payudara yang lebih spesifik, yaitu ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, dan ER-PR-. Kelas positif ganda (ER+PR+) terdapat dalam 55% hingga 65% tumor payudara dengan 75 % hingga 85% merespon perawatan endokrin. Dibandingkan kelas yang lain, pasien penderita tumor kelas positif ganda terkait dengan umur yang lebih tua, ukuran tumor lebih kecil, dan tingkat kematian yang lebih rendah. Sedangkan, pada kelas negatif ganda (ER-PR-) terdapat dalam 18% hingga 25% tumor payudara dengan 85 % diantaranya berada

di grade 3. Tumor tersebut terkait dengan tingginya tingkat kekambuhan, kemungkinan hidup yang lebih rendah, dan tidak merespon terapi endokrin. Pada kelas positif tunggal (ER+PR- atau ER-PR+) menunjukkan fitur biologis diantara kelas positif ganda dan negatif ganda. Penggunaan keduanya, ER, PR memiliki penilaian lebih baik pada varian kanker payudara daripada menggunakan hanya salah satunya.

Kombinasi antara berbagai penanda IHC termasuk di dalamnya ER, PR, dan HER2, dengan atau tanpa penanda tambahan seperti penanda basal atau proliferasi, telah digunakan untuk menetapkan kelas spesifik tumor payudara, dimana status dari ER, PR, dan HER2 ini telah dipertimbangkan sebagai fitur paling penting. Dengan menggunakan evaluasi dikotomi *immunohistochemical* dari ketiga reseptor, tumor payudara dapat diklasifikasikan menjadi [ER + | PR +] HER2-, [ER + | PR +] HER2+, [ER - | PR -] HER2+, dan [ER - | PR -] HER2+ yang serupa dengan tumor luminal A dan luminal B yang ditetapkan nomenklatur GEP.

Disamping ER, PR, dan HER2, Androgen Receptor (AR) juga telah digunakan dalam pengelompokan kelas spesifik kanker payudara. AR adalah reseptor hormon steroid yang lazim terdapat pada 90% tumor ER positif dan 55% tumor ER negatif. AR ini merupakan prognostik potensial dan target terapi pada kanker payudara yang tampaknya memiliki peran yang sama dengan HER2. Tumor ER-PR- dapat diklasifikasikan menjadi menjadi ER-PR-AR+ (apokrin molekuler, disingkat MAC) dan karsinoma negatif reseptor hormon (ER-PR-AR-). MAC berperan pada 13,2% dari semua kanker payudara dan sering ditandai dengan KI67+. Meskipun memiliki resiko kambuh dan kematian yang lebih tinggi daripada ER-PR-, tumor MAC memiliki hasil yang lebih baik dan dapat dibandingkan dengan tumor [ER + | PR +]. Secara keseluruhan, kelas spesifik molekul tumor payudara ditentukan oleh hormon dan reseptor pertumbuhan sesuai dengan ciri khas kanker yang paling menonjol. Yaitu mempertahankan persinyalan proliferasi. Dengan berkurangnya respon terhadap sinyal proliferasi, tumor payudara menunjukkan peningkatan agresivitas dan berkurangnya jumlah terapi yang ditargetkan. Diantara tiga reseptor hormon

(ER, PR, dan AR) dan reseptor pertumbuhan (HER2), ER memainkan peran penentu dalam membedakan tumor payudara mengenai kemampuan proliferasi, sementara PR dan AR masing-masing menunjukkan peran yang mirip dengan ER dan HER2.

### **Biomarker Proliferasi**

Penanda proliferasi (*Proliferation marker*) yang paling banyak digunakan pada kanker payudara adalah KI67, yang dominan terdapat dalam siklus sel. KI67 telah digunakan untuk memprediksi respon neoadjuvant atau hasil dari kemoterapi adjuvant (terapi endokrin tumor ER positif) untuk kanker payudara. Dimana KI67 digunakan bersamaan dengan ER, PR, dan HER2 untuk mengklasifikasikan tumor payudara. Penggunaan keempatnya penting dalam membedakan tumor dengan reseptor hormon positif.

Topoisomerase II Alpha (TOP2A) mengkatalisasi kerusakan dan penyatuan kembali DNA beruntai ganda yang mengarah pada relaksasi supercoil DNA. Hal ini memainkan peran penting dalam sejumlah proses inti mendasar termasuk replikasi DNA, transkripsi, struktur kromosom, kondensasi, dan segregasi, sehingga sangat mempengaruhi proliferasi sel. Ekspresi TOP2A berkorelasi dengan KI67, dimana kelainan TOP2A sering ditemukan pada kanker payudara yang diamplifikasi HER2, terhitung sekitar 30%-90% dari tumor tersebut. Biomarker ini dapat berpotensi digunakan terkait dengan peningkatan respons terhadap kemoterapi berbasis antrasiklin.

### **Biomarker miRNA**

Menurut Wargasetia (2016) microRNA dapat digunakan sebagai biomarker kanker. Sebagai biomarker, microRNA dapat diukur dan dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal atau patogenik dan respons farmakologis terhadap terapi. Untuk penyakit kanker, miRNA dapat berperan sebagai biomarker untuk deteksi dini atau diagnosis kanker, memungkinkan prediksi prognosis pasien dan efikasi terapi. Selama ini, pengembangan molekul sebagai biomarker yang dapat diuji dari spesimen manusia mempunyai kendala berupa ketidakstabilan dan tidak resisten terhadap penyimpanan. RNase yang terdapat

pada cairan tubuh dapat mendegradasi molekul, terutama mRNA. Berita baik bahwa miRNA serum dapat tetap stabil pada pemanasan, tingkat pH yang sangat rendah atau tinggi, waktu penyimpanan yang lama, dan pembekuan-pencairan berulang kali. Keunikan miRNA ini menjanjikan penemuan biomarker-biomarker baru untuk diagnosis dan prognosis kanker. Biomarker kanker harus cukup sensitif untuk dapat mengidentifikasi individu penderita kanker dan cukup spesifik untuk dapat mengetahui individu yang sehat. Sampai saat ini tidak ada biomarker yang 100% sensitif dan spesifik sehingga perlu pengujian sejumlah biomarker dalam bentuk panel. Tantangan utama untuk penggunaan miRNA sebagai biomarker adalah implementasi protokol yang terstandarisasi untuk isolasi dan analisis miRNA.

miRNA dapat digunakan untuk alat diagnostik atau prognostik, karena profil ekspresi mRNA merefleksikan asal tumor, stadium, dan variabel patologis lainnya. Biomarker miRNA digunakan untuk diagnosis kanker, misalnya miR-196a tinggi pada adenokarsinoma duktal pankreas, namun rendah pada jaringan normal dan pankreatitis kronis, sedangkan miR-217 mempunyai pola ekspresi yang berlawanan. Oleh karena itu diagnosis kanker tersebut dilakukan dengan mengukur rasio miR-196a/-217 dengan qRT-PCR. MiR-21 diekspresikan berlebih pada glioblastoma, berlawanan dengan ekspresi yang rendah di jaringan otak normal, menunjukkan miR-21 berpotensi sebagai biomarker diagnostik untuk glioblastoma. miRNA juga berguna untuk membedakan subtype pada kanker. Analisis perbandingan pola ekspresi miRNA pada adenokarsinoma dan kanker paru skuamosa mengidentifikasi miR205 sebagai biomarker yang sangat spesifik untuk kanker paru skuamosa.

Penelitian menunjukkan bahwa miR-155 dapat membedakan tumor payudara yang Estrogen Receptor Negative (ER-) dan Estrogen Receptor Positive (ER+). Merupakan informasi penting bahwa miRNA sering ditemukan di dalam mikrovesikel berukuran 50-100 nm (eksosom yang diproduksi jaringan tumor) pada darah perifer. Hal tersebut berkaitan dengan potensi miRNA di dalam darah sebagai biomarker noninvasif yang stabil di dalam serum dan plasma untuk diagnosis kanker secara dini. miRNA juga dapat dideteksi di dalam urin, saliva,

dan feses. Pasien kanker kandung kemih memiliki ekspresi miR-126 dan miR-182 yang lebih tinggi pada urin dibandingkan orang normal. Ekspresi miR-125a dan miR-200a lebih rendah pada saliva pasien dengan karsinoma sel skuamosa mulut dibandingkan dengan kontrol, memperlihatkan bahwa miRNA dari saliva dapat digunakan untuk deteksi kanker oral. miRNA pada feses telah dievaluasi sebagai biomarker untuk penapisan kanker kolorektal. miR-21 dan miR-106a diekspresikan berlebih pada spesimen feses pasien adenoma dan kanker kolorektal. Untuk penelitian kanker paru-paru, miRNA dapat diambil dari sampel saliva, sputum, dan bronchoalveolar lavage.

Profil miRNA dapat menunjukkan prognosis, misalnya ekspresi yang tinggi dari miR326/miR-130a dan ekspresi rendah miR-155/miR-210 berkaitan dengan peningkatan kemampuan bertahan hidup pasien glioblastoma. Ekspresi miR-375 ditekan pada karsinoma sel skuamosa esofagus dan berkaitan dengan stadium klinis lanjut, metastasis, dan luaran yang buruk. Penurunan ekspresi let-7 pada pasien non-small cell lung cancer berkaitan dengan prognosis buruk. Pada kanker payudara, ekspresi berlebih dari miR-21 berkaitan dengan gambaran patofisiologis penyakit seperti stadium lanjut tumor, metastasis ke kelenjar getah bening, dan kemampuan bertahan hidup yang rendah. Studi menggunakan microarray dengan probe oligonukleotida miRNA mengidentifikasi miR-21 sebagai petanda prognostik potensial untuk diagnosis kanker payudara.

Kemoterapi banyak digunakan untuk pengobatan kanker, namun resistensi obat adalah masalah utama untuk keberhasilan pengobatan. Adanya berbagai mutasi dan perubahan genetik yang bervariasi menjadikan tumor tidak responsif terhadap pengobatan. Resistensi terhadap tipe obat kemoterapi tertentu dapat dipengaruhi oleh regulasi miRNA dan respons sel-sel kanker terhadap kemoterapi dapat dimodulasi oleh miRNA. Inhibisi miR-21 dan miR-200b meningkatkan sitotoksitas yang diinduksi gemcitabine terhadap lini sel cholangiocarcinoma. Demikian pula inhibisi miR-21 berkaitan dengan peningkatan sensitivasi sel-sel MCF-7 (lini sel kanker payudara) terhadap topotecan, suatu agen kemoterapi untuk kanker ovarium.



## **Biomarker Protein**

Biomarker protein sering digunakan untuk mendeteksi kanker. Protein dikenal sebagai biomolekul vital dalam kehidupan organisme yang berfungsi sebagai unit kerja untuk banyak aspek kehidupan, mulai dari penyimpanan dan metabolisme energi hingga regulasi fungsi seluler. Ekspresi abnormal protein atau ekspresi protein unik sering dikaitkan dengan penyakit tertentu. Untuk diagnosis kanker, biomarker protein biasanya termasuk zat yang dihasilkan oleh kanker sel-sel itu sendiri atau oleh sel-sel lain dalam menanggapi kanker. Biomarker protein terutama ditemukan dalam darah dan kadang-kadang dalam urin. Sebagian besar biomarker protein berkaitan dengan kanker melayani berbagai tujuan klinis selama penyakit awal atau akhir perkembangan, yang dapat digunakan untuk memantau respons pengobatan dan/atau mendeteksi kekambuhan atau perkembangan selama tindak lanjut setelah pengobatan. Menganalisis biomarker kanker protein dengan kelimpahan rendah melibatkan beberapa tantangan besar. Pertama, protein tidak dapat "diampifikasi" seperti halnya asam nukleat, sebagaimana mereka tidak bisa meniru diri mereka sendiri untuk secara eksponensial meningkatkan konsentrasi mereka untuk tujuan deteksi. Kedua, protein sangat sensitif ke lingkungan sekitar mereka, termasuk suhu, ionik kekuatan dan pH, yang membuatnya lebih sulit untuk mendeteksi kanker biomarker protein dalam konsentrasi rendah. Ketiga, langsung pelacakan jejak protein terkait kanker dalam minyak mentah atau kompleks sampel biologis terbatas dengan latar belakang tinggi lainnya protein dalam kelimpahan tinggi, yang sangat menantang tugas. Dengan demikian sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi adalah kebutuhan dasar. Jadi sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi adalah persyaratan dasar untuk dipertimbangkan ketika biosensor dibuat. Dengan ini pedoman, kemajuan besar telah dibuat dalam merancang alat baru untuk analisis protein dalam dua atau tiga tahun terakhir.

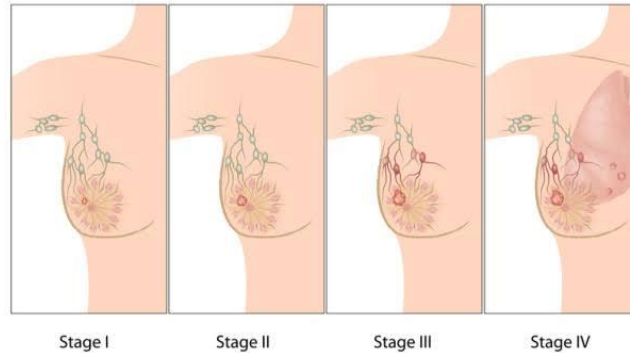
Menurut McIntosh *et al* (2008) banyak persyaratan yang harus dipenuhi sebelum biomarker kanker dapat disetujui untuk penggunaan klinis. Jika sebuah molekul ingin menjadi efektif untuk diagnosis dini, molekul itu harus dilepaskan ke sirkulasi dalam jumlah yang cukup (dan mudah terdeteksi). Persyaratan ini

dapat menjelaskan mengapa banyak penanda kanker mendeteksi penyakit yang relatif baik di antara pasien dengan tahap penyakit tetapi mendeteksi penyakit dengan buruk di antara pasien dengan penyakit tahap awal atau tidak sama sekali di antara pasien dengan asimtomatik penyakit. Persyaratan lain adalah bahwa biomarker seharusnya sangat spesifik untuk jaringan asal karena jika jaringan lain juga menghasilkan biomarker ini, maka tingkat latar belakangnya normal individu yang sehat kemungkinan akan tinggi. Dengan demikian, tumor harus tingkat kadar marker yang jauh lebih tinggi daripada back-tanah, suatu persyaratan yang mungkin akan membutuhkan tumor yang lebih besar. Peringatan lain untuk biomarker spesifik non-jaringan adalah bahwa, jika tingkat biomarker dipengaruhi oleh penyakit bukan kanker utilitas untuk deteksi kanker juga dapat dikompromikan. Prostat-antigen spesifik adalah contoh dari biomarker tersebut itu baik didirikan. Diharapkan bahwa antigen spesifik prostat meningkat pada prostat jinak hiperplasia (akibat pembesaran prostat) dan prostatitis (dihasilkan dari peradangan). Sampai saat ini, dengan kemungkinan pengecualian modifikasi posttranslasional (misal ribonuclease pankreas pada adenokarsinoma pankreas dan kallikrein 6 pada kanker ovarium), sangat sedikit, jika ada, molekul yang telah diidentifikasi yang diekspresikan hanya oleh jaringan kanker tetapi tidak oleh jaringan normal yang sesuai.

### **Pengobatan Kanker Payudara Secara Medis**

Pengobatan kanker payudara secara medis dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya adalah prosedur bedah, kemoterapi, radioterapi, atau terapi hormon. Pada beberapa kasus, dua atau lebih prosedur pengobatan dikombinasikan untuk mengobati kanker. Pengobatan yang dipilih tergantung pada tipe, stadium, dan tingkat sel kanker.

## Stages of Breast Cancer

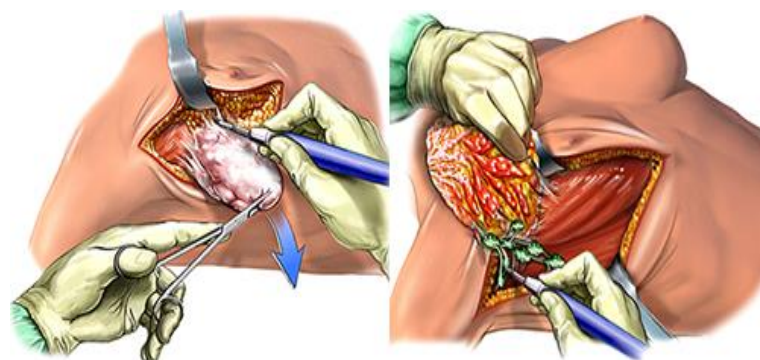


Gambar 4. Tahapan Perkembangan Kanker Payudara

Terdapat beberapa jenis prosedur bedah yang dapat dilakukan untuk pengangkatan kanker payudara tersebut, diantaranya adalah:

### **Bedah Lumpektomi**

Bedah lumpektomi dilakukan untuk mengangkat sel kanker yang tidak terlalu besar beserta sebagian kecil jaringan sehat di sekitarnya. Prosedur ini umumnya diikuti radioterapi untuk mematikan sel kanker yang mungkin tertinggal di jaringan payudara. Pasien dengan sel kanker yang besar bisa menjalani kemoterapi terlebih dahulu untuk menyusutkan ukuran sel, sehingga sel kanker bisa dihilangkan dengan lumpektomi.



Gambar 5. Bedah Lumpektomi

Pada hari akan dilakukannya operasi, pasien akan mengenakan pakaian operasi di rumah sakit. Jika ukuran kanker kecil, dokter akan memvisualisasikan bagian tubuh yang akan dioperasi dengan mammogram atau USG. Kemudian dokter akan menggunakan penanda bedah untuk menandai bagian tubuh yang

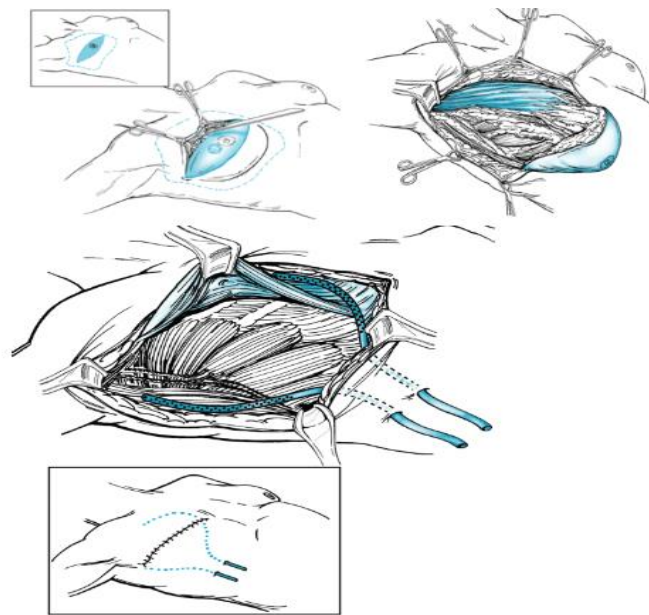
terkena kanker. Pasien akan dibawa ke ruang operasi dan diberikan beberapa obat untuk merasa rileks. Kebanyakan wanita tidak membutuhkan bius total untuk menjalani operasi ini. Berdasarkan prosedur waktu untuk operasi, dalam waktu 15 sampai 45 menit dokter akan mengangkat tumor dan jaringan sel-sel yang berada di sekitar tumbuhnya tumor. Biasanya dokter memasukan pisau pada bagian ketiak ataupun payudara. Pembuangan yang berupa tabung karet digunakan untuk mencegah penumpukan cairan dari kanker yang dibedah. Saluran air yang digunakan untuk cairan mengalir lambat dan setelah itu cairan kemudian diangkat. Nodus biopsi sentinel mungkin diperlukan untuk mengangkat cairan getah bening, namun prosedur akan dilakukan sesuai dengan jenis kanker yang diderita. Pengobatan lumpektomi dapat dilakukan dengan rawat jalan, namun jika terlalu banyak nodus yang diambil kemungkinan pasien harus dirawat di rumah sakit.

Operasi dapat meninggalkan efek penyok pada payudara sehingga bentuk dan ukurannya menjadi tidak bagus. Keadaan seperti ini dapat diperbaiki dengan operasi plastik. Ahli bedah plastik akan menyarankan pasien untuk menunggu selama setahun setelah dilakukannya operasi kanker payudara. Risiko lain yang terjadi adalah hilangnya rasa pada payudara. Efek ini mungkin dapat hilang sendiri atau mungkin juga permanen. Beberapa kasus menunjukkan bahwa bentuk dan ukuran yang tidak bagus pada payudara biasanya disebabkan oleh pengobatan mastektomi. Lumpektomi dapat bekerja dengan baik pada wanita yang memiliki ukuran payudara besar dan memiliki kanker yang kecil. Mereka dapat menerima terapi radiasi. Lumpektomi dapat dilakukan oleh wanita yang tidak memiliki faktor rumit dalam tubuhnya seperti lupus dan penyakit multisenter. Penyakit multisenter yaitu penyakit kanker yang tersebar di beberapa kuadran payudara. Pada kasus ini, mastektomi lebih diperlukan untuk mengangkat jaringan yang sudah terlalu besar.

### **Bedah Mastektomi**

Jenis prosedur bedah selanjutnya adalah mastektomi, yaitu bedah yang dilakukan oleh dokter bedah onkologi untuk mengangkat seluruh jaringan di payudara. Mastektomi dilakukan jika pasien tidak bisa ditangani dengan

lumpektomi. Mastektomi dilakukan pada beberapa kondisi, antara lain kanker payudara non-invasif pada jaringan air susu (*ductal carcinoma in situ*), kanker payudara stadium awal (1 dan 2), kanker payudara stadium 3 setelah kemoterapi, peradangan kanker payudara setelah kemoterapi, kanker payudara yang timbul kembali dan *Paget's disease* pada payudara.



Gambar 5. Langkah langkah teknik mastektomi radikal modifikasi (Harahap, 2015)

Selain itu, ada beberapa kondisi yang disarankan untuk melakukan mastektomi, seperti:

- Mengalami peradangan kanker payudara (*inflammatory breast cancer*).
- Memiliki tumor yang lebih besar dari 5 cm atau tumor yang relatif besar dibandingkan ukuran payudara.
- Memiliki penyakit jaringan ikat yang serius, seperti skleroderma atau lupus, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping dari radioterapi.
- Pernah menjalani pengobatan radioterapi untuk payudara.
- Memiliki dua atau lebih kanker di payudara yang sama, namun tidak cukup dekat untuk diangkat bersamaan tanpa mengubah bentuk payudara.

- Sedang hamil dan akan membutuhkan radioterapi saat masih hamil (berisiko membahayakan janin).
- Memiliki faktor genetik seperti mutasi BRCA, yang meningkatkan risiko terkena kanker payudara untuk kedua.

Tindakan bedah mastektomi tidaklah bebas risiko. Beberapa saat setelah mastektomi, umumnya timbul rasa sakit atau bengkak pada jaringan di sekitar dada. Juga akan tampak bekas luka pada payudara seiring dengan perubahan bentuknya. Beragam efek samping yang umum dirasakan antara lain terasa nyeri, bengkak di tempat operasi, pembentukan darah di luka (hematoma), penumpukan cairan bening di luka (seroma), mati rasa di dada atau lengan atas. Nyeri saraf (neuropatik), terkadang digambarkan sebagai rasa terbakar atau tertusuk-tusuk, di dinding dada, ketiak, dan/atau lengan, yang tidak hilang seiring berjalannya waktu. Kondisi ini disebut PMPS (*post-mastectomy pain syndrome*).

Ada beberapa tipe bedah mastektomi, yaitu:

- ***Simple/total mastectomy*** – Dokter mengangkat seluruh payudara, termasuk puting, areola, dan kulit yang menutupi. Pada beberapa kondisi, beberapa kelenjar getah bening bisa ikut diangkat.
- ***Skin-sparing mastectomy*** – Dokter hanya mengangkat kelenjar payudara, puting, dan areola. Jaringan dari bagian tubuh lain akan digunakan untuk merekonstruksi ulang payudara.
- ***Nipple-sparing mastectomy*** – Jaringan payudara diangkat, tanpa menyertakan kulit payudara dan puting. Namun jika ditemukan kanker pada jaringan di bawah puting dan areola, maka puting payudara juga akan diangkat.
- ***Modified radical mastectomy*** – Prosedur ini mengombinasikan simple mastectomy dan pengangkatan seluruh kelenjar getah bening di ketiak.
- ***Radical mastectomy*** – Dokter mengangkat seluruh payudara, kelenjar getah bening di ketiak, dan otot dada (*pectoral*).
- ***Double mastectomy*** – Prosedur ini dilakukan sebagai pencegahan pada wanita yang berisiko tinggi terserang kanker payudara dengan mengangkat kedua payudara.

## **Bedah Pengangkatan Kelenjar Getah Bening**

Dokter akan melakukan pemeriksaan untuk mengetahui apakah kanker sudah tersebar ke kelenjar getah bening di ketiak. Pemeriksaan ini juga untuk menentukan stadium kanker yang dialami pasien. Pengangkatan kelenjar getah bening dapat dilakukan bersamaan dengan operasi pengangkatan tumor di payudara, atau dilakukan secara terpisah. Dua jenis pembedahan untuk mengangkat kelenjar getah bening adalah:

- *Sentinel lymph node biopsy (SLNB)*. Dokter hanya mengangkat kelenjar getah bening di ketiak yang kemungkinan akan terlebih dulu terkena kanker.
- *Axillary lymph node dissection (ALND)*. Dokter mengangkat lebih dari 20 kelenjar getah bening di ketiak.

Komplikasi yang timbul dari bedah untuk kanker payudara tergantung dari prosedur yang dilakukan. Secara umum, prosedur bedah bisa menyebabkan pendarahan, nyeri, dan pembengkakan lengan (*limfedema*). Selain dilakukannya pembedahan, prosedur pengobatan lain yang dapat dilakukan adalah:

### 1. Radioterapi

Pilihan pengobatan lain bagi pasien kanker payudara adalah radioterapi atau terapi radiasi dengan menggunakan sinar berkekuatan tinggi, seperti sinar-X dan proton. Radioterapi bisa dilakukan dengan menembakkan sinar ke tubuh pasien menggunakan mesin (radioterapi eksternal), atau dengan menempatkan material radioaktif ke dalam tubuh pasien (*brachytherapy*). Radioterapi eksternal biasanya dijalankan setelah pasien selesai menjalani lumpektomi, sedangkan *brachytherapy* dilakukan jika kecil risikonya untuk muncul kanker payudara kembali. Dokter juga bisa menyarankan pasien untuk menjalani radioterapi pada payudara setelah mastektomi, untuk kasus kanker payudara yang lebih besar dan telah menyebar ke kelenjar getah bening. Radioterapi atau terapi radiasi pada kanker payudara dapat berlangsung selama 3 hari hingga 6 minggu, tergantung dari jenis terapi yang dilakukan. Radioterapi bisa menimbulkan komplikasi seperti kemerahan pada area yang disinari, serta payudara juga mungkin dapat menjadi keras dan membengkak.

## 2. Terapi Hormon

Pada kasus kanker yang dipengaruhi hormon estrogen dan progesteron, dokter bisa menyarankan pasien menggunakan penghambat estrogen, seperti *tamoxifen*. Obat ini bisa diberikan pada pasien selama 5 tahun. Sedangkan obat penghambat aromatase, seperti *anastrozole*, *letrozole*, dan *exemestane*, diresepkan dokter untuk menghambat produksi hormon estrogen pada wanita yang telah melewati masa menopause. Pada wanita yang belum mencapai menopause, hormon pelepas gonadotropin, seperti *goserelin*, bisa digunakan untuk mengurangi kadar estrogen pada rahim. Pilihan lain adalah dengan mengangkat indung telur atau menghancurkannya dengan radioterapi agar hormon tidak terbentuk. Obat lain pada kanker ER positif atau PR positif adalah *everolimus*, yang menghambat fungsi protein mTOR agar sel kanker tidak bertumbuh dan membentuk pembuluh darah baru. Efek samping dari *everolimus* antara lain adalah diare dan muntah, bahkan bisa meningkatkan kadar kolesterol, trigliserida, dan gula dalam darah.

## 3. Kemoterapi

Kemoterapi yang dilakukan setelah bedah (*adjuvant chemotherapy*), bertujuan untuk membunuh sel kanker yang mungkin tertinggal saat prosedur bedah, atau sel kanker sudah menyebar namun tidak terlihat meski dengan tes pemindaian. Sel kanker yang tertinggal tersebut bisa tumbuh dan membentuk tumor baru di organ lain. Sedangkan kemoterapi yang dilakukan sebelum bedah (*neoadjuvant chemotherapy*) bertujuan untuk menyusutkan ukuran tumor agar bisa diangkat dengan pembedahan. Kemoterapi jenis ini biasanya dilakukan untuk menangani kanker yang ukurannya terlalu besar untuk dibuang melalui operasi. Jenis obat yang umum digunakan pada *adjuvant chemotherapy* dan *neoadjuvant chemotherapy* adalah *anthracyclines* (*doxorubicin* dan *epirubicin*), *taxanes* (*paclitaxel* dan *docetaxel*), *cyclophosphamide*, *carboplatin*, dan *5-fluorouracil*. Umumnya dokter mengombinasikan 2 atau 3 obat di atas.

Kemoterapi juga bisa digunakan pada kanker stadium lanjut, terutama pada wanita dengan kanker yang telah menyebar hingga ke area ketiak. Lama erapi tergantung pada seberapa baik respon pasien. Jenis obat yang umumnya



digunakan adalah *vinorelbine*, *capecitabine*, dan *gemcitabine*. Untuk kanker stadium lanjut, dokter bisa menggunakan satu obat, atau mengombinasikan dua obat. Obat kemoterapi umumnya diberikan secara intravena, bisa dengan suntikan atau dengan infus. Pasien diberikan obat dalam siklus yang diikuti masa istirahat untuk memulihkan diri dari efek yang ditimbulkan obat. Siklus ini biasanya berlangsung dalam 2 hingga 3 minggu, dengan jadwal pemberian tergantung pada jenis obatnya.

Efek samping yang timbul dari kemoterapi tergantung dari obat yang digunakan, namun umumnya pasien mengalami kerontokan rambut, infeksi, mual, dan muntah. Dalam beberapa kasus, kemoterapi bisa menyebabkan menopause yang terlalu dini, kerusakan saraf, kemandulan, serta kerusakan jantung dan hati. Meski sangat jarang terjadi, kemoterapi juga bisa menyebabkan kanker darah.

#### 4. Terapi Target

Terapi lain untuk pasien kanker payudara adalah terapi target. Terapi ini menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker, tanpa merusak sel-sel yang sehat. Terapi target umumnya diterapkan pada kanker HER2 positif. Obat yang digunakan pada terapi target ditujukan untuk menghambat perkembangan protein HER2, yang membantu sel kanker tumbuh lebih agresif. Beberapa obat yang digunakan dalam terapi target adalah *trastuzumab*, *pertuzumab*, dan *lapatinib*. Obat-obat tersebut ada yang diberikan secara oral atau melalui suntikan, dan bisa digunakan untuk mengobati kanker stadium awal maupun stadium lanjut.

Efek samping yang mungkin muncul dari terapi target pada kanker HER2 positif bisa ringan atau berat, diantaranya kerusakan jantung yang bisa berkembang ke gagal jantung. Risiko gangguan jantung bisa meningkat jika obat terapi target dikombinasikan dengan kemoterapi. Efek samping lain yang mungkin timbul adalah pembengkakan pada tungkai, sesak napas, dan diare. Penting untuk diingat, obat ini tidak disarankan untuk mengobati kanker payudara pada wanita hamil, karena bisa menyebabkan keguguran.

Seiring dengan perkembangan teknologi medis, pengobatan kanker payudara yang merupakan jenis kanker yang banyak ditemukan pada kaum wanita telah memasuki “Era Pengobatan Minimal Invasif”. Teknologi Minimal Invasif

yang sudah banyak diterapkan di China telah menarik banyak pasien kanker dari berbagai negara untuk menjalani pengobatan di China. Teknologi Minimal Invasif meliputi Intervensi, Cryosurgery, Microwave Ablation (MWA), Imunoterapi dan sebagainya. Jika dibandingkan dengan teknologi pengobatan konvensional, metode-metode ini lebih minim luka, minim efek samping dan memiliki proses pemulihan yang lebih cepat, beberapa metode ini juga cocok diterapkan pada pasien kanker payudara stadium lanjut.

#### 5. Intervensi

Intervensi hanya membutuhkan luka sayatan sekitar 1-2 mm. Dipandu dengan alat pencitraan medis, dokter akan melakukan diagnosa dan pengobatan secara lokal. Teknik Embolisasi tidak hanya dapat meningkatkan tingkat konsentrasi obat pada bagian lokal kanker (10 kali lebih tinggi dari kemoterapi sistemik), tetapi juga dapat menghambat pembuluh darah penyuplai nutrisi kanker, serta meminimalisir efek samping yang ditimbulkan.

#### 6. Cryosurgery

Cryosurgery disebut juga “Pisau Ar-He”, merupakan metode yang menggunakan gas argon dan helium, secara cepat membekukan dan menghancurkan kanker, serta membuat kanker mati. Metode ini merupakan teknologi pengobatan bertarget yang menggunakan standar FDA Amerika, menghindarkan pasien dari luka akibat operasi, efektif membunuh kanker secara keseluruhan, mencegah penyebaran kanker dan memperbaiki sistem kekebalan tubuh pasien. Metode ini dapat dikombinasikan dengan metode pengobatan lainnya.

#### 7. Microwave Ablation (MWA)

Microwave Ablation (MWA) menggunakan jarum elektroda yang akan dimasukkan ke dalam pusat tumor, jarum ini akan memancarkan radiasi dalam dosis rendah, meningkatkan suhu kanker, memadatkan protein kanker dan membuat kanker menjadi mati.

#### 8. Imunoterapi

Imunoterapi tidak hanya dapat membunuh sel kanker, membersihkan sisa-sisa sel kanker, serta mencegah kekambuhan dan penyebaran kanker, tetapi juga dapat

memulihkan dan membangun kembali sistem kekebalan tubuh pasien, serta mengontrol pertumbuhan kanker payudara.

Pada kasus kanker payudara, beberapa teknologi minimal invasif ini dapat secara efektif melindungi keutuhan payudara pasien, serta menghilangkan ketakutan pasien terhadap proses mastektomi. Bagi St. Stamford Modern Cancer Hospital Guangzhou yang menjadikan metode minimal invasif sebagai metode pengobatan utama, rumah sakit ini telah berhasil menerapkan metode-metode ini pada banyak pasien.

#### 9. Pengobatan Kanker Payudara Secara Herbal

Pengobatan kanker yang baik harus memenuhi fungsi menyembuhkan (kuratif), mengurangi rasa sakit (paliatif) dan mencegah timbulnya kembali (preventif). Pengobatan komplementer alternatif adalah salah satu pelayanan kesehatan yang akhir-akhir ini banyak diminati oleh masyarakat maupun kalangan kedokteran konvensional. Pelayanan kesehatan tradisional komplementer alternatif merupakan pelayanan yang menggabungkan pelayanan konvensional dengan kesehatan tradisional dan/atau hanya sebagai alternatif menggunakan pelayanan kesehatan tradisional, terintegrasi dalam pelayanan kesehatan formal. Keberhasilan masuknya obat tradisional ke dalam sistem pelayanan kesehatan formal hanya dapat dicapai apabila terdapat kemajuan yang besar dari para klinisi untuk menerima dan menggunakan obat tradisional (Widowati, 2014).

Salah satu cara pengobatan kanker yaitu dengan terapi jamu yang diberikan yaitu berupa ramuan beberapa komponen jamu yang berbeda-beda oleh tiap dokter. Dalam satu terapi jamu dapat terdiri dari satu komponen tunggal maupun gabungan beberapa komponen jamu dengan rata-rata 3-4 komponen, dan yang terbanyak sampai 12 komponen jamu dalam satu terapi. Terdapat 10 komponen jamu yang paling sering digunakan dalam terapi tumor/kanker. Ditemukan ramuan jamu dengan komponen yang sama diberikan oleh 8 dokter yang berbeda yaitu rumput mutiara, kunyit putih dan bidara upas. Adapun 10 komponen jamu tersebut adalah kunyit putih, rumput mutiara, bidara upas, sambiloto, keladi tikus, temu manga, temulawak, benalu, daun sirsak, daun dewa.

Komponen jamu yang paling banyak diberikan kepada pasien tumor/kanker yaitu kunyit putih (*C.zedoaria*). Injeksi 0,3-0,5 mL secara intra peritoneal ekstrak pada mencit dapat menghambat 50% pertumbuhan sarkoma<sup>180</sup> tetapi tidak menghambat 50% pertumbuhan karsinoma ascites Ehrlich. Sementara itu injeksi 75 mg/kg secara subkutan dapat menghambat pertumbuhan dari sarkoma 37, kanker serviks U14 dan karsinoma ascites Ehrlich. Uji klinik pemakaian ekstrak *C. zedoaria* terhadap 165 kasus penderita kanker serviks didapatkan hasil 52 kasus achieved of short term cure, 25 kasus marked effects, 41 kasus improvement dan 47 kasus unresponsiveness.<sup>15</sup> Kunyit putih juga merupakan tanaman berkhasiat obat yang sudah digunakan di Poli Obat Tradisional RSUD Dr.Soetomo Surabaya dalam bentuk ekstrak dengan dosis sehari 3×500-1000 mg (Republik Indonesia, 2008).

Komponen jamu yang banyak digunakan selanjutnya yaitu rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa*) yang rasanya manis dan tawar. Rumput mutiara mengandung kumarin, hentriakontana, stigmasterol, asam ursolat, dan asam oleanolat. Tanaman ini digunakan untuk membantu pengobatan kanker terutama kanker saluran cerna, kanker hati, pankreas, serviks, payudara, nasofaring, laring, limfosarkoma dan kandung kemih (Republik Indonesia, 2008). Umbi bidara upas (*Merremia mammosa*, Hall.f) berkhasiat untuk mengobati kanker, memiliki kandungan kimia resin, pati, dan tanin sedangkan getahnya mengandung zat oksidase (BPPK, 2006).

Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Nees) rasanya pahit, digunakan untuk penyakit trofoblas ganas termasuk mola invasive dan koriokarsinoma, tumor paru dan hamil anggur. Sambiloto juga merupakan tanaman berkhasiat obat yang sudah digunakan di Poli RSSA Malang dengan cara direbus sebanyak 5 gram (Republik Indonesia, 2008). Berdasarkan penelitian Sukardiman dkk, ditemukan bahwa senyawa andrografolida hasil isolasi dari tanaman sambiloto memiliki aktivitas antikanker melalui mekanisme apoptosis terhadap sel kanker HeLa dengan harga IC<sub>50</sub> sebesar 109,90 µg/ ml (Sukardiman, 2005).

Keladi tikus, temu mangga, dan benalu juga diindikasikan sebagai tanaman obat antikanker yang digunakan di Poli RSSA Malang dan RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian Iswantini, dkk. Memperoleh hasil bahwa ekstrak keladi tikus dalam air demineralisasi menghambat 76,1% enzim tirosin, enzim yang memengaruhi perkembangan sel-sel kanker di tubuh manusia, sedangkan genistein senyawa anti kanker hanya memiliki daya hambat 12,89%. Adanya daya hambat menunjukkan keladi tikus berpotensi sebagai antikanker (Triaspolitica, 2017).

Penelitian lain mengenai keladi tikus juga dilakukan oleh Indrayudha dkk, menunjukkan adanya ribosom inactivating proteins (RIPs) pada ekstrak natrium klorida daun keladi tikus yang dapat memotong rantai DNA sel kanker sehingga pembentukan protein sel kanker terhambat dan gagal berkembang. Kegagalan perkembangan sel kanker akan merontokkan dan memblokir pertumbuhan sel kanker tanpa merusak jaringan di sekitarnya (Indrayudha, 2006).

Penelitian Yuandani dkk, membuktikan bahwa ekstrak etanol rimpang temu mangga mengandung senyawa golongan saponin, flavonoid, glikosida, glikosida antrakuinon dan steroid/triterpenoid. Ekstrak tersebut memiliki aktivitas anti kanker baik preventif maupun kuratif dengan aktivitas terbaik tampak pada dosis 800 mg/kgbb yang mendekati nilai pada suspensi CMC 1% (Yuandani, 2011). Berdasarkan penelitian Masfiroh dkk, diketahui bahwa ekstrak, fraksi etil asetat, dan isolate rimpang temulawak memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker payudara T47D dengan konsentrasi IC50 masing-masing adalah 19,15 µg/mL; 17,07 g/mL; dan 19,22 µg/mL. Kenaikan konsentrasi ekstrak, fraksi etil asetat, dan isolat rimpang temulawak dapat menyebabkan kenaikan aktivitas antiproliferasi ( $\alpha=0,05$ ). Isolat yang dihasilkan merupakan senyawa komponen minyak atsiri, yaitu golongan seskui-terpenoid yang diduga arkurkumen (Masfiroh, 2011).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap benalu mangga sebagai langkah awal menuju fitofarmaka antara lain adalah studi fitokimia untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktifnya. Berdasarkan uji toksisitas akut

pada benalu manga, tidak diperoleh dosis yang menyebabkan kematian hewan uji, sehingga hanya dapat ditemukan LD50 semu untuk mencit sebesar 16,0962 g/kg BB. 22 Uji farmakologis isolat flavonoid menunjukkan bahwa benalu mangga memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan kanker pada mencit dengan dosis 12,2 mg/mL (Sukardiman, 1999).

Penelitian Parama dkk tentang induksi apoptosis daun Sirsak (*Annona muricata*, Linn) terhadap kanker dengan penyebab virus ditemukan bahwa daun sirsak dalam kloroform berpotensi sebagai kemo-prevensi pendamping kemoterapi pada sel yang diberikan untuk kanker dengan penyebab virus (Astirin, 2013). Daun dewa (*Gynura segetum*(Lour). Merr rasanya manis dan tawar. Umbinya mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, minyak asiri dan tannin. Daun ini mempunyai efek antiradang, antipiretik, analgesik dan menghancurkan bekuan darah. Dapat digunakan untuk pengobatan tumor dan kista, dengan peran utama meningkatkan daya tahan tubuh pasien (Republik Indonesia, 2008).

Menurut Hasanah (2016) berikut ini adalah keluhan yang timbul pada pasien yang hanya diterapi jamu saja tanpa diterapi konvensional:

- Mual dan muntah terjadi pada pasien dengan terapi temulawak.
- Mual saja terjadi pada pasien dengan terapi keladi tikus, kunyit putih, rumput mutiara, sambiloto dan daun ungu.
- Alergi (kulit gatal, kemerahan, bengkak) terjadi pada pasien dengan terapi keladi tikus, sambiloto, temu putih, daun dewa, dan kunyit.
- Rasa kembung dan cepat kenyang terjadi pada pasien dengan terapi rumput mutiara, kunyit putih, dan bidara upas.
- Masa perdarahan mens lebih pendek 1 minggu terjadi pada pasien dengan terapi keladi tikus, kunyit putih, rumput mutiara, dan sambiloto.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alvita Brilliana R. Arafah, H. B. N. (2017). *Faktor yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) Alvita Brilliana R. Arafah, Hari Basuki Notobroto.* (August), 143–153. <https://doi.org/10.20473/ijph.v12i1.2017.143-153>
- Astirin OP, Artanti AN, Fitria MS, Perwitasari EA, Prayitno A. *Annonamuricata* Linn. leaf induce apoptosis incancer cause virus. *Journal of CancerTherapy*.2013 Sept;4(7):1244-50.
- Ayu, G., Dewi, T., Hendrati, L. Y., Ua, F. K. M., Epidemiologi, D., & Ua, F. K. M. (2013). Analisis risiko kanker payudara berdasar riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia. 12–23.
- Aziyah, A., Sumarni, S., & Ngadiyono, N. (2017). Faktor Resiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Servik; Studi Kasus Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *Jurnal Riset Kesehatan*, 6(1), 20. <https://doi.org/10.31983/jrk.v6i1.2085>.
- Badan Penelitian dan PengembanganKesehatan. *Inventaris Tanaman ObatIndonesia VI*. Jakarta: DepartemenKesehatan; 2006.
- Balmana, J. et al. 2009. BRCA in Breast Cancer: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*. 20 (4) : 19-20.
- Baranwal, S., & Alahari, S. K. (2010). miRNA control of tumor cell invasion and metastasis. *International Journal of Cancer*, 126(6), 1283–1290. <https://doi.org/10.1002/ijc.25014>.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281–297.
- Bhai, P., Saxena, R., Kulshrestha, S., & Verma, I. C. (2019). A novel CHEK2 variant identified by next generation sequencing in an Indian family with hereditary breast cancer syndrome. *Cancer Genetics*, 235–236, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2019.05.003>.
- Bower, J. E. (2008). Behavioral Symptoms in Patients with Breast Cancer and Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3248>
- Carbine, N. E., Lostumbo, L., Wallace, J., & Ko, H. (2018). Risk-Reducing Mastectomy For the Prevention of Primary Breast Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002748.pub4>
- Carpenito, Lynda Juall. 2001. *Buku Saku Diagnosa Keperawatan*. Jakarta : EGC.
- Castiglione, M., & Balman, J. (2009). BRCA in breast cancer: ESMO Clinical. 20(Supplement 4), 19–20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp116>.
- Chinnaiyan, A. M., & Rubin, M. A. (2002). Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, 9(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/00125480-200201000-00001>.
- Cho, N. (2016). Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*, 35(4), 281–288. <https://doi.org/10.14366/usg.16030>.
- Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P., Cummings, S., DeCensi, A., ... Wickerham, D. L. (2013). Selective Oestrogen Receptor Modulators in Prevention of Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis of Individual

- Participant Data. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3)
- Dai, X., Xiang, L., Li, T., Bai, Z. (2016). Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *Journal of Cancer*, 1281-1294.
- De Ruijter, T. C., Veeck, J., De Hoon, J. P. J., Van Engeland, M., & Tjan-Heijnen, V. C. (2011). Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0957-x>
- Dewi, G.A.T., dan Lucia Yovita Nendradi. 2015. Analisis Risiko Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia Menarche. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 3(1): 12-23.
- Diananda, rama.2008. Mengenal Seluk Beluk Kanker. Jogjakarta : Katahati
- Eliassen, A. H., Hankinson, S. E., Rosner, B., Holmes, M. D., & Willett, W. C. (2010). Physical Activity and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.363>
- Fostira, F., Fountzila, E., Vagena, A., Apostolou, P., Konstanta, I., Papadimitriou, C., ... Konstantopoulou, I. (2016). Pathology of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast Cancers: Known and Less Known Connections. *Annals of Oncology*, 27(suppl\_6). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw363.53>
- Handayani, F. W., Muhtadi, A., Farmasi, F., Padjadjaran, U., Dara, T., Manis, K., & Aktif, S. (2013). Aktivitas Anti Kanker Payudara Beberapa Tanaman Herbal. *Farmaka*, 4, 1–15.
- Harahap, Wirisma Arif. 2015. Pembedahan Pada Tumor Ganas Payudara. *Majalah Kedokteran Andalas*, Vol. 38, No. Supl. 1
- Hasanah, S.N. 2016. Jamu Pada Pasien Tumor/ Kanker sebagai Terapi Komplementer. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 6(1) 49-59.
- Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., ... Michels, V. V. (1999). Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women With A Family History of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400201>
- Health, M. O. (2015). Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Komite Penanggulangan Kanker Nasional.*, 1, 12–14, 24–26, 45. <https://doi.org/10.1111/evo.12990>
- Hennessy, B. T., Gonzalez-Angulo, A. M., Stemke-Hale, K., Gilcrease, M. Z., Krishnamurthy, S., Lee, J. S., ... Mills, G. B. (2009). Characterization of A Naturally Occurring Breast Cancer Subset Enriched in Epithelial-To-Mesenchymal Transition and Stem Cell Characteristics. *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3441>
- Huang GL, Zhang XH, Guo GL, Huang KT, Yang KY, Shen X, et al. Clinical significance of miR-21 expression in breast cancer: SYBR-Green I based real-time RT-PCR study of invasive ductal carcinoma. *Oncol Rep* 2009;21:673-9.
- Husni, M., Siti, R., Desi, R. 2015. Hubungan Dukungan Keluarga dengan Kualitas Hidup Pasien Kanker Payudara di Instalasi Rawat Inap Bedah RSUP Dr.



- Mohamad Hoesin Palembang Tahun 2012. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*. 2 (2): 77-82
- Indrayudha P, Wijaya ART, Irvati S. Ujiaktivitas ekstrak daun dewandaru (*Eugenia uniflora*, Linn) dan daun keladitikus (*Typhonium flagelliforme*, (Lodd)Bl) terhadap pemotongan DNA superkoiluntai ganda. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2006;3(2):63-70.
- Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005;65: 7065-70.
- Jatoi, I., & Anderson, W. F. (2008). *Management of Women Who Have a Genetic Predisposition for Breast Cancer*. 88, 845–861. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.04.007>.
- Junaidi, Iskandar. 2007. *Kanker, Pengenalan, Pencegahan, dan Pengobatannya*. Jakarta : PT Bhuana Ilmu Populer
- Juwita. (2017). *Microrna-21, Microrna-155 Dan Microrna-10B : 17(2)*, 119–125.
- Kyu, H. H., Bachman, V. F., Alexander, L. T., Mumford, J. E., Afshin, A., Estep, K., ... Forouzanfar, M. H. (2016). Physical Activity and Risk of Breast Cancer, Colon Cancer, Diabetes, Ischemic Heart Disease, and Ischemic Stroke Events: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis For The Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ (Online)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>
- Lanfranchi A and Brind J, 2005 *Breast Cancer : Risk and Prevention*, The Edition, Poughkeepsie, New York.
- Lankat-Buttgereit B, Göke R. Programmed cell death protein 4 (pdc4): a novel target for antineoplastic therapy? *Biol Cell* 2003;95:515-9.
- Lawrence H. Kushi, Marilyn L. Kwan, Marion M. Lee, Christine Ramli M, Darwis I, Tjindarbumi D et al. 2000. Fat intake and breast cancer risk in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia. *International Journal of Epidemiology* 29:20–28.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75:843-54.
- Leppong, H., Mutmainnah, & U. B. (2011). Pengaruh (Efek) Kemoterapi Terhadap Kerja (Aktivitas). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 3(2), 107-109.
- Lee, A.; Ateaga, C. (2009). 38th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Research*, 76(4 SUPPL. 1), no pagination.
- Liu, J., Huang, W. H., Yang, H. X., & Luo, Y. (2015). Expression and function of miR-155 in breast cancer. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 29(5), 840–843. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1043946>.
- Liu, Y., & Cao, C. (2014). The relationship between family history of cancer, coping style and psychological distress. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(3), 507–510. <https://doi.org/10.12669/pjms.303.4634>.
- Lowery AJ, Miller N, McNeill RE, Kerin MJ. MicroRNAs as prognostic

- indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management. *Clin Cancer Res* 2008;14:360-5.
- Maguire, A., Porta, M., Piñol, J. L., & Kalache, A. (1994). Re: "Reproductive Factors and Breast Cancer." *American Journal of Epidemiology*, 140(7), 658–659. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117305>
- Maguire, P., Parkes, C.M. (1998). Coping with loss: Surgery and loss of body parts. *British Medical Journal*. 316 (7173), 1086-1088
- Mangan Y. Solusi sehat mencegah dan mengatasi kanker. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2009.
- Marsanti, M., Febriana, C. A., Ibrahim, A., & Rahmawati, D. (2016). Karakteristik dan Pola Pengobatan Pasien Kanker Payudara di RSUD Abdul Wahab Sjahranie. *Proceeding of the 3rd Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 1–8. <https://doi.org/10.25026/mpc.v3i1.60>
- Mavaddat, N., Pharoah, P. D. P., Michailidou, K., Tyrer, J., Brook, M. N., Bolla, M. K., ... Garcia-Closas, M. (2015). Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(5), 1–15. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv036>.
- McIntosh, M., Anderson G., Drescher, C. 2008. Ovarian cancer early detection claims are biased. *Clin Cancer Res*, 7574.
- Medical News Today. 2017. Breast Cancer : Tumor Growth fuelled by Bone Marrow Cells. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323806.php#1>
- Mehrgou, A., & Akouchekian, M. (2016). The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 30(1), 1–12.
- Meiyanto, Edy., Sri Susilowati, Sri Tasminatun, Retno Murwanti, dan Sugiyanto. 2007. Efek Komopreventif Ekstrak Etanolik *Gynura Procumbens* (Lour), Merr pada Karsinogenesis Kanker Payudara Tikus. *Majalah Farmasi Indonesia*. 18(3): 154-16.
- Musfiroh I, Udin LZ, Diantini A, Levita J, Mustarichie R, Muchtaridi. Aktivitas anti proliferasi ekstrak, fraksi etil asetat, dan isolat rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap sel kanker payudara T47D. *Bionatura–Jurnal Ilmu-ilmu Hayati dan Fisik*. 2011 Jul;13(2):93-100.
- Nani Desiyani. (2009). Analisis Faktor-Faktor yang berhubungan dengan kejadian Kanker Payudara Dirumah Sakit Pertamina Cilacap. *Jurnal Keperawatan Soedirman*, 4(2), 67–73. Retrieved from <http://www.jks.fikes.unsoed.ac.id/index.php/jks/article/view/224/115>
- N, Triaspolitica. "Mengenal Penyakit Kanker, Jenis, Gejala, Penyebab Berikut Pengobatan Kanker." *Mau Nanya Dong Dok*. N.p, 20 June 2017. Web. 28 June 2017. <<https://nanyadongdok.blogspot.com/2017/06/mengenal-penyakit-kanker-jenis-gejala.html>>.
- National Cancer Institute (NCI). (2014). *Breast Cancer Treatment ( PDQ ® ) Health Professional Version*.
- Nelson, H. D., Smith, M. E. B., Griffin, J. C., & Fu, R. (2013). Use of Medications To Reduce Risk For Primary Breast Cancer: A Systematic

- Review For The U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00005>
- Nelson, H. D., Pappas, M., Zakher, B., Mitchell, J. P., Okinaka-Hu, L., & Fu, R. (2014). Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing For BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review To Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/m13-2747>
- Nurhayati, T., & Destyningtias, B. (2010). Identifikasi Kanker Payudara dengan Thermal. *Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Teknologi*, (1), 75–79.
- Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., ... Wong, J. B. (2019). Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Permatasari, Y. 2019. Hubungan Program Pengobatan Kanker Terhadap Konsep Diri Wanita dengan Carcinoma Mammae. Jurnal Keperawatan Silampari*. 3(1): 221-220
- Poerwandari, E.K. (2005). *Pendekatan kualitatif untuk penelitian psikologi*. Jakarta: LPSP3 UI.
- Putri, B., Achir, Yani. S., Vetty, P. 2017. Karakteristik dan Strategi Koping dengan Stres Pasien Kanker Payudara dalam Menjalani Kemoterapi. *Jurnal Endurance*. 2(3): 303-311. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.11885>
- Republik Indonesia. 2008. Keputusan Menteri Kesehatan RI tentang Standar Pelayanan Medik Herbal. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Rianti, E., Tirtawati, G. A., & Novita, H. (2011). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Resiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Health Quality*, 3(1), 10–23.
- Robson, M., & Offit, K. (2007). Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. (Table 2).
- Romadhon, Y. A. (2013). Gangguan Siklus Sel dan Mutasi Gen pada Kanker Payudara. 40(10), 786–789. Retrieved from [http://www.kalbemed.com/Portals/6/1\\_25\\_209Opini-Gangguan Siklus Sel dan Mutasi Gen pada Kanker Payudara.pdf](http://www.kalbemed.com/Portals/6/1_25_209Opini-Gangguan Siklus Sel dan Mutasi Gen pada Kanker Payudara.pdf)
- Rosfein, R 1992, *Jurnal faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya kanker payudara pada beberapa wanita di Rumah Sakit Jakarta, Jakarta: Cermin Dunia Kedokteran*, No.75, ISSN 0125- 913X.
- Saslow, D., Hannan, J., Osuch, J., Alciati, M. H., Baines, C., Barton, M., ... Coates, R. (2004). Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/canjclin.54.6.327>
- Saunders, C. & Jassal, S. (2009). *Breast Cancer*. Oxford: Oxford University Press.
- Shashi, A. (2018). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Australia: FDA-NIH Biomarker Working Group.
- Singh, R., Pochampally, R., Watabe, K., Lu, Z., & Mo, Y. Y. (2014). Exosome-mediated transfer of miR-10b promotes cell invasion in breast cancer. *Molecular Cancer*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-256>.
- Song, J. K., & Bae, J. M. (2013). Citrus fruit intake and breast cancer risk: A

- quantitative systematic review. *Journal of Breast Cancer*.  
<https://doi.org/10.4048/jbc.2013.16.1.72>
- Sukardiman. Efek anti kanker isolate flavonoid herba benalu mangga (Dendrophthoe pentandra)[skripsi]. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga; 1999.
- Sukardiman, Rahman A, Ekasari W, Sismindari. Induksi apoptosis senyawa andrografolida dari sambiloto (Andrographis paniculata Nees) terhadap kultur sel kanker. *Media Kedokteran Hewan*. 2005 September; 21(3):105-110.
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- Surbakti, E. (2013). Hubungan Riwayat Keturunan Dengan Terjadinya Kanker Payudara Pada Ibu Di RSUP H. Adam Malik Medan. 1(April). Retrieved from <https://jurnal.usu.ac.id/index.php/precure/article/view/4526>.
- Susilowati, S. (2007). Efek kemopreventif ekstrak etanolik Gynura procumbens (Lour ), Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus. 18(3), 154–161.
- Takahashi, R. U., Miyazaki, H., & Ochiya, T. (2015). The roles of microRNAs in breast cancer. *Cancers*, 7(2), 598–616. <https://doi.org/10.3390/cancers7020598>.
- Tanjung, A. R., & Hadi, E. N. (2018). Proceedings of International Conference on Applied Science and Health ICASH-A54 Female Students ' Perception On Breast Cancer Detection Using Breast Self-Examination ( SADARI ) Proceedings of International Conference on Applied Science and Health. (3), 369–373.
- Tjay, T., & Kirana, R. (2015). OBAT-OBAT PENTING Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Tribunnews WIKI Official. 2019. Kanker Payudara, Ketika Sel Kanker Terbentuk di Jaringan Payudara. <https://www.youtube.com/watch?v=GqFREg7H2QQ>. Diakses pada pukul 19.30, 26 Oktober 2019.
- Wargasetia, T. L. (2016). The Potential of MiRNAs as Biomarkers and Therapy Targets for Cancer. *Journal of Medicine and Health* , 277-286.
- Widowati L. 2014. Laporan studi jamu registry. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Wu, A. H., Yu, M. C., Tseng, C. C., & Pike, M. C. (2008). Epidemiology of Soy Exposures and Breast Cancer Risk. *British Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604145>.
- Xu, W., Lei, J., Huarong, Y., Zhenzhong, G., Yu, W., Hongye, Y., Wenling, G., Dan, D, Yuehe, L., dan Chengzhou, Z. (2019). Ph-Responsive Allochroic Nanoparticles for The Multicolor Detection of Breast Cancer Biomarkers. *Biosensors and Bioelectronics*, 1-19.
- Yuandani, Dalimunthe A, Hasibuan PAZ, Septama AW. Uji aktivitas antikanker (preventif dan kuratif) ekstrak etanol temumangga (Curcuma

- mangga Val.) padamencit yang diinduksi siklofosamid. *Majalah Kesehatan PharmaMedika*. 2011;3(2):255-9.
- Yulianti, I., Santoso, H. S., & Sutiningsih, D. (2016). Faktor-faktor Risiko Kanker Payudara (Studi Kasus Pada Rumah Sakit Ken Saras Semarang). *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 4(4), 401–409
- Yu, Y. H., Liang, C., & Yuan, X. Z. (2010). Diagnostic Value of Vacuum-Assisted Breast Biopsy For Breast Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0750-1>.
- Zahra, Fatma. 2015. Kanker Payudara. Makalah Biologi Sel. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesi (STIFI) Yayasan Perintis Padang. Padang: Sekolah Tinggi Farmasi Indonesi (STIFI) Yayasan Perintis.
- Zheng, J. S., Hu, X. J., Zhao, Y. M., Yang, J., & Li, D. (2013). Intake of Fish and Marine N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Breast Cancer: Meta-Analysis of Data From 21 Independent Prospective Cohort Studies. *BMJ (Online)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3706>