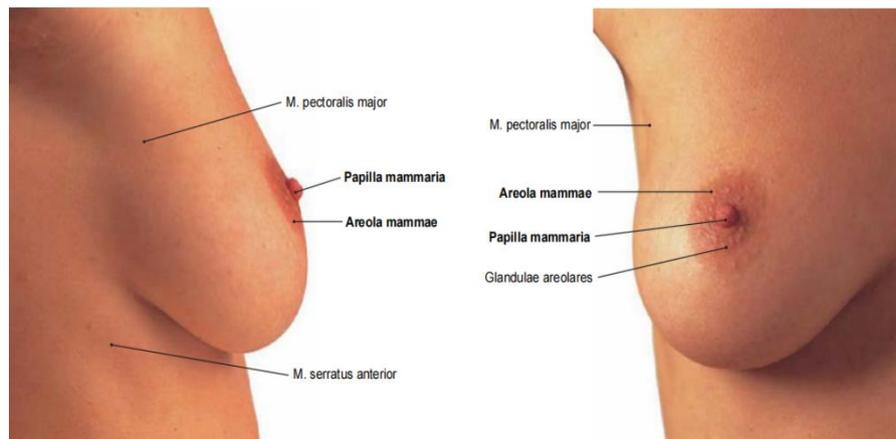


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

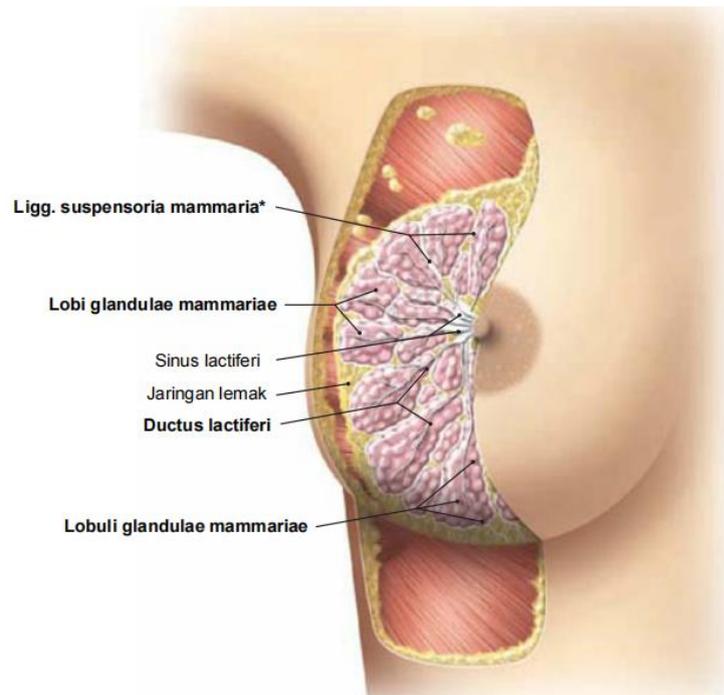
#### 2.1 Anatomi dan Histologi Payudara

##### 2.1.1. Anatomi



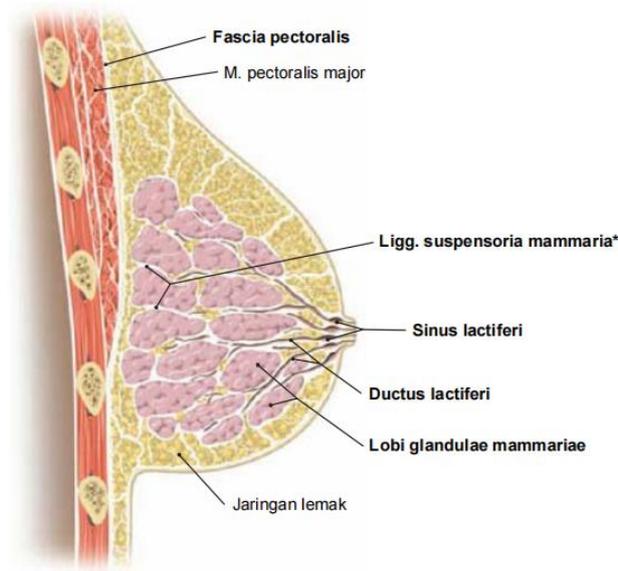
Gambar 2. 1 Payudara Dilihat Dari Lateral dan Ventral<sup>17</sup>

Sepasang payudara terletak pada regio *thorax* manusia, tepatnya di atas *M. pectoralis major*.<sup>17</sup> Payudara berbentuk *hemispherical* dengan berat masing-masing payudara berkisar antara 500 hingga 1000 gram. Pasokan arteri utama kelenjar payudara terdiri dari arteri torakalis interna yang berasal dari ruang interkostal kedua sampai keenam, arteri torakalis lateral, arteri torakalis superior, arteri thoracoakromial, dan cabang lateral dari arteri interkostalis posterior.<sup>18</sup>



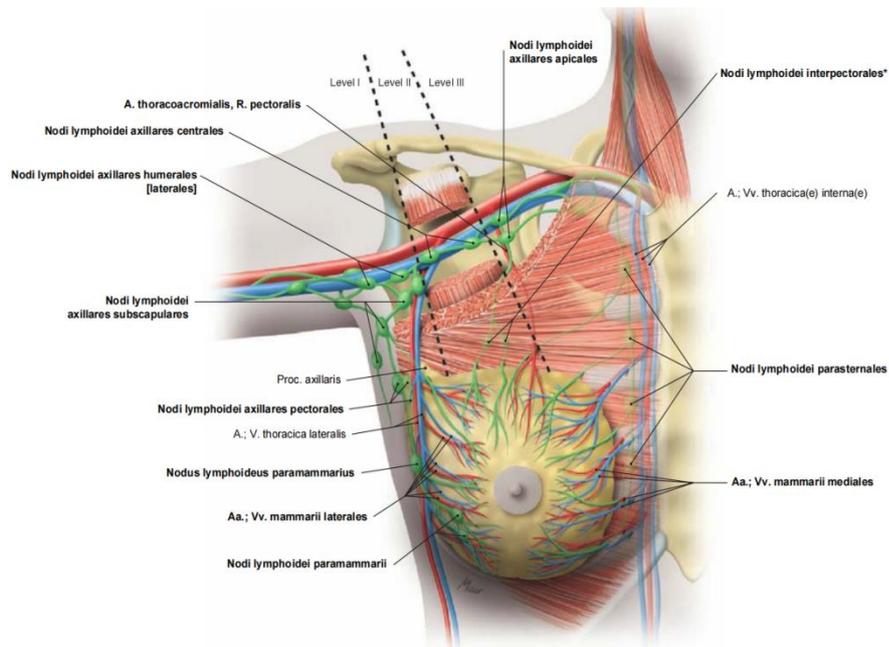
Gambar 2. 2 Payudara Dilihat Dari Ventral<sup>17</sup>

Komponen utama payudara adalah jaringan lemak subkutis dan sebagian kecil berupa jaringan kelenjar (*Glandulae mammariae*). Masing-masing kelenjar payudara terdiri dari 10 hingga 20 lobi yang memiliki *ductus lactiferi* eferen terpisah yang bermuara ke puting payudara (*Papilla mammaria*).<sup>17</sup> Area berpigmen coklat kemerah-merahan gelap di sekitar puting disebut areola. Areola kaya akan kelenjar *sebaceous* yang dimodifikasi (*Tuberkel montgomery*) pada masa kehamilan dan menyusui. Kelenjar ini mengeluarkan minyak yang mencegah pecahnya puting dan areola. Jika terdapat suatu kanker payudara, maka jaringan kelenjar payudara akan berproliferasi.<sup>18</sup>



Gambar 2. 3 Payudara Potongan Sagital<sup>17</sup>

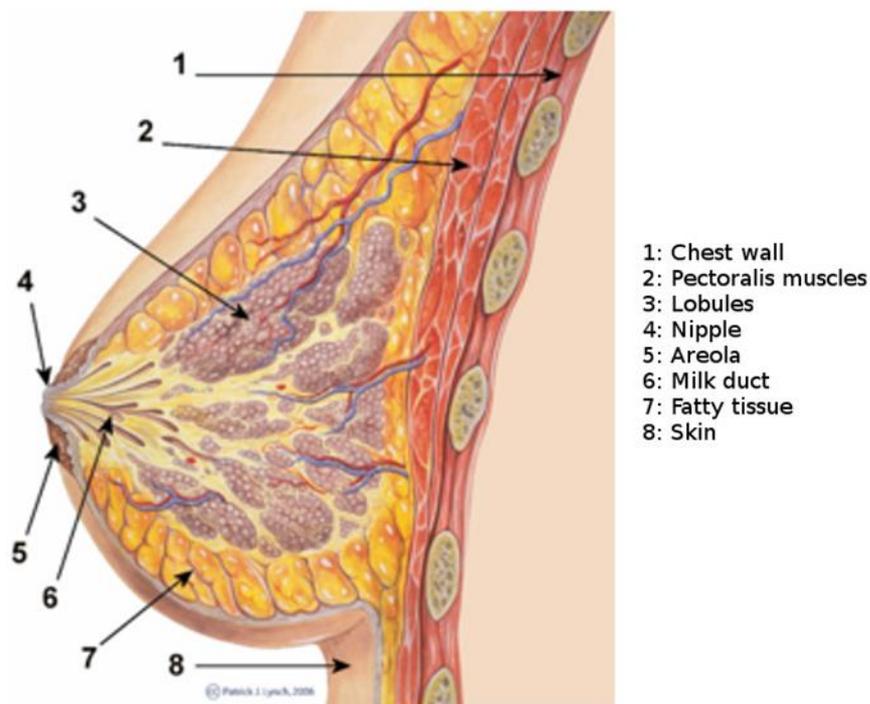
Payudara ditopang oleh *ligamen suspensoria mammaria* dan *ligamen suspensoria cooper* yang berasal dari *fascia pectoralis M. pectoralis major*.<sup>17</sup> Pada pasien kanker payudara, pemendekan dan penarikan ligamen ini menyebabkan kekakuan organ dan kerutan kulit di atasnya yang disebut dengan *Peau d'orange*.<sup>18</sup>



Gambar 2. 4 Suplai Darah dan Drainase Limfa Payudara<sup>17</sup>

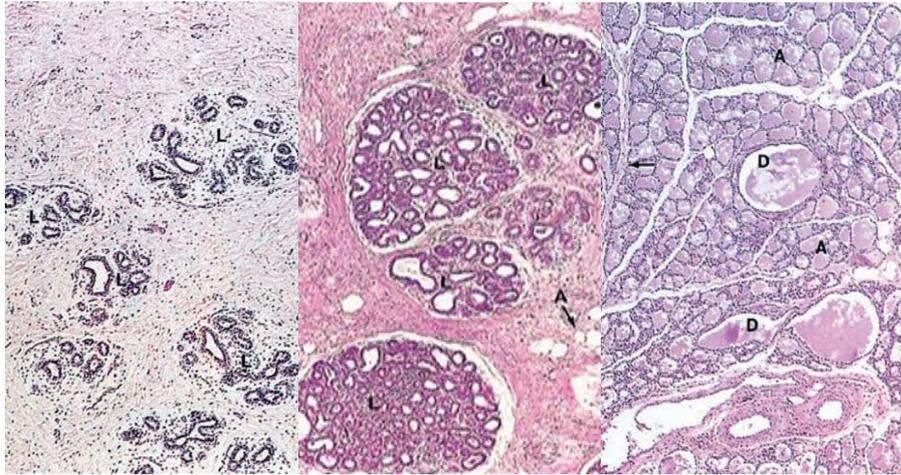
Sebanyak 40 kelenjar getah bening aksila menyaring limfe dari hampir seluruh ekstremitas atas dan menerima dua pertiga limfe dari payudara.<sup>17</sup> Sebagian besar cairan limfe berasal dari dinding *thorax* dan abdomen atas. *Truncus subclavius* mengumpulkan limfe kelenjar getah bening aksila serta mengalirkannya ke *ductus lymphaticus dexter* dan *ductus thoracicus*.<sup>18</sup>

### 2.1.2. Histologi



Gambar 2. 5 Histologi Payudara<sup>19</sup>

Komponen epitel kelenjar payudara membentuk 10-15% dari volume keseluruhan payudara. Sel epitel kuboid membentuk bagian dalam dan melapisi *ductus lactiferus*.<sup>20</sup> Setiap lobus payudara memiliki *ductus lactiferi* serta dipisahkan oleh jaringan ikat padat dan jaringan adiposa. *Ductus lactiferi* memiliki panjang 2-4,5 cm, 15-25 muara, dan berdiameter 0,5 mm.<sup>21</sup> Duktus ini menyebar dari puting dan melebar ke dalam *sinus lactiferus* tepat di bawah areola. Bagian luar bilayer dibentuk oleh sel-sel mioepitel.<sup>20</sup>



Gambar 2. 6 Kelenjar Payudara Inaktif, Aktif, dan Selama Laktasi<sup>22</sup>

Kelenjar payudara merupakan kelenjar keringat apokrin tubuloalveolar yang dimodifikasi yang terletak di dinding dada anterior.<sup>20</sup> Struktur histologi kelenjar payudara bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia, dan status fisiologis seseorang.<sup>19</sup>

Kelenjar payudara perempuan dewasa yang tidak hamil bersifat inaktif dengan duktus yang kecil dan sedikit lobulus (L) yang alveoli sekretorisnya tidak berkembang dengan baik. Struktur dengan lumen besar di setiap lobulus adalah bagian duktus. Struktur yang lebih kecil adalah alveoli yang tidak berkembang.<sup>21</sup> Secara khusus, payudara terdiri atas jaringan ikat yang memiliki sejumlah lemak.<sup>19</sup>

Saat masa kehamilan, kelenjar payudara menjadi aktif. Hal tersebut ditandai dengan duktus yang tumbuh cepat. Selain itu, unit sekretoris setiap lobulus menjadi semakin besar dan bercabang.<sup>21</sup> Pada gambar di atas, terlihat sebagian kecil adiposit (A).<sup>22</sup>

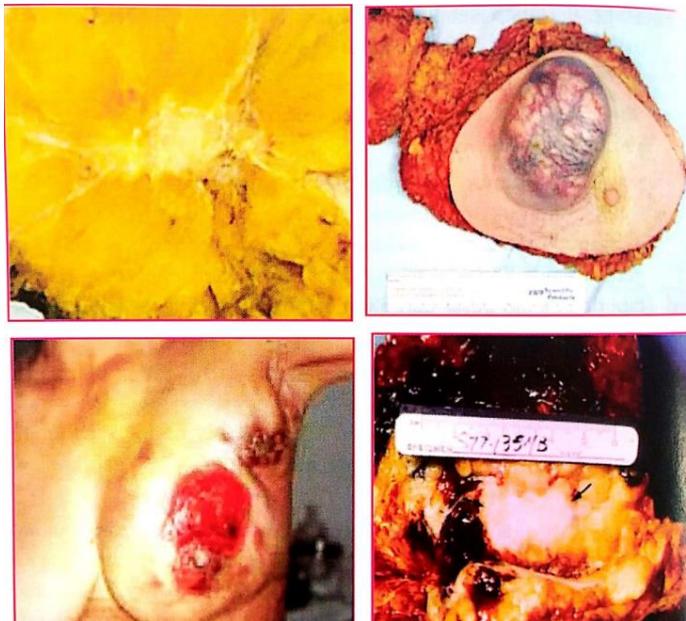
Selama laktasi, lobulus semakin membesar dan sejumlah besar alveoli (A) kelenjar dari *ductus ekskretoris* (D) terisi air susu.<sup>21</sup> Pada saat ini, jaringan ikat intralobular lebih tersebar dan sulit terlihat, kecuali septa kecil yang ditunjuk oleh panah. Gambar di atas menggunakan perbesaran 60x dengan pewarnaan HE.<sup>22</sup>

## 2.2 Kanker Payudara

### 2.2.1 Definisi

Kanker ialah penyakit yang dapat ditandai dengan pertumbuhan sel yang abnormal.<sup>1</sup> Kanker biasanya menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan menyebar ke organ lain. Sel kanker bersifat proliferasif, ekspansif, serta memiliki kebutuhan metabolisme yang tinggi.<sup>23</sup>

Tumor (benjolan) pada payudara dapat dibagi menjadi tumor jinak dan ganas. Tumor ganas payudara disebut dengan kanker atau karsinoma.<sup>24</sup> Kanker payudara atau sering disingkat KPD merupakan keganasan pada bagian payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya.<sup>11</sup> Pada keadaan ini, sel penyusun jaringan payudara telah kehilangan kemampuan pengendalian dan mekanisme normalnya sehingga terjadi proliferasi sel secara cepat dan tidak terkendali.<sup>25</sup>



Gambar 2. 7 Kanker Payudara<sup>26</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

Prevalensi penyakit kanker cukup tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi kanker di Indonesia berkisar 1,79%.<sup>2</sup> Kasus kanker di Kalimantan Barat pada tahun 2013 ditemukan sebesar 0,8/1000 penduduk. Jika dibandingkan di tahun 2018,

kasus kanker mengalami peningkatan yang tajam yaitu sebesar 1,5/1000 penduduk.<sup>27</sup>

Kejadian kanker yang paling banyak terjadi pada perempuan di seluruh dunia adalah kanker payudara, yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk.<sup>28</sup> Pada tahun 2020, terdapat 2,3 juta perempuan yang terdiagnosis kanker payudara dan 685,000 kematian secara global.<sup>4</sup> Kanker payudara memiliki mortalitas yang cukup tinggi, yaitu sebesar 27/100.000 atau 18% dari jumlah kematian yang ditemukan pada perempuan di Asia.<sup>3</sup> Di Asia Tenggara, tercatat 137.514 kasus baru kanker payudara dengan angka kematian sebesar 50.935 jiwa.<sup>25</sup>

Jumlah pasien kanker payudara di Indonesia diperkirakan sebesar 12/100.000 perempuan. Kanker payudara juga dapat diderita oleh laki - laki dengan frekuensi sekitar 1%.<sup>2</sup> Berdasarkan data *Pathological Based Registration* Indonesia, pada tahun 2010 kanker payudara menduduki urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6% dibandingkan dengan jenis kanker lainnya di Indonesia.<sup>2</sup> Menurut data *Global Burden Cancer* (Globocan) tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus.<sup>5</sup> Lebih dari 80% kasus kanker payudara di Indonesia ditemukan pada stadium lanjut yang menyebabkan sulitnya melakukan upaya pengobatan.<sup>2</sup> Insidensi kanker payudara pada tahun 2017 di Provinsi Kalimantan Barat cukup tinggi, yaitu mencapai 215 kasus.<sup>6</sup> Di RSUD Dr. Soedarso Pontianak, terjadi peningkatan frekuensi pasien kanker payudara sebesar 13,3% dari tahun 2010-2014.<sup>7</sup>

### 2.2.3 Etiologi

Kanker payudara biasanya dimulai dari hiperproliferasi duktus dan kemudian berkembang menjadi kanker metastatik setelah terus-menerus dirangsang oleh berbagai faktor karsinogenik.<sup>29</sup> Kanker payudara dapat berasal dari epitel *ductus lactiferi* yang bermetastasis ke kelenjar getah bening. Kebanyakan kanker payudara berasal dari sel epitel yang terdapat di

lobulus terminal kelenjar payudara. Bentuk kanker payudara yang paling umum adalah kanker *ductal invasif* di mana sel-sel neoplastik pada *ductus intralobular* atau cabang kecil dari *ductus lactiferus* menginvasi di sekitar stroma serta membentuk massa yang tetap. Kanker payudara dapat bermetastasis melalui sirkulasi pembuluh limfe ke bagian paru-paru ataupun otak yang berperan pada angka mortalitas.<sup>21</sup>

Penyebab pasti kanker payudara belum diketahui. Namun, tiga faktor penting berikut diduga menjadi penyebab kanker payudara:<sup>30</sup>

1) Perubahan genetik

*Breast cancer gene* atau gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) terletak masing-masing pada kromosom 17q21 dan 13q12 yang mengkodekan protein penekan tumor.<sup>29</sup> Dalam keadaan tertentu, gen BRCA dapat mengalami mutasi yang menyebabkan hilangnya fungsi sebagai pengontrol pertumbuhan. Seorang perempuan yang memiliki gen mutasi warisan (termasuk BRCA1 dan BRCA2) memiliki peningkatan risiko kanker payudara secara signifikan dan telah dilaporkan 5-10% kasus dari seluruh kanker payudara.<sup>31</sup>

Seseorang yang keluarganya pernah menderita penyakit kanker maka kemungkinan besar akan menderita penyakit serupa.<sup>29</sup> Kanker payudara merupakan penyakit kanker familial (*Sindroma Li Fraumeni / LFS*) yang 75% disebabkan oleh mutasi pada gen p53. Gen p53 merupakan gen penekan tumor (*suppressor gene*). Mutasi pada gen p53 menyebabkan proliferasi sel secara terus-menerus tanpa terkendali. Seseorang akan memiliki risiko 6,44x lebih besar terkena kanker payudara jika memiliki anggota keluarga yang menderita kanker payudara.<sup>32</sup>

2) Pengaruh hormon

Kelebihan estrogen endogen atau ketidakseimbangan hormon juga berperan penting dalam pembentukan sel kanker. Estrogen merangsang pembentukan *growth factor* oleh sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker.<sup>21</sup> Reseptor estrogen dan progesteron yang secara normal terdapat di payudara dapat berinteraksi dengan promotor pertumbuhan (*transforming g-*

*factor α*, *platelet-derived growth factor*, dan faktor pertumbuhan *fibroblast* yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin.<sup>29</sup>

### 3) Faktor gaya hidup

Gaya hidup dapat menjadi faktor insidensi kanker payudara, seperti konsumsi alkohol dan paparan asap rokok.<sup>31</sup> Konsumsi alkohol dapat meningkatkan kadar hormon terkait estrogen dalam darah dan memicu jalur reseptor estrogen.<sup>33</sup> Sebuah meta-analisis berdasarkan 53 studi epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi 35-44 gram alkohol per hari akan meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 32%, dengan peningkatan 7,1% dalam RR untuk setiap tambahan 10 gram alkohol per hari.<sup>29</sup> Risiko kanker payudara juga meningkat pada perempuan yang merokok. Mutagen dari asap rokok telah terdeteksi dalam cairan payudara dari perempuan yang tidak menyusui.<sup>34</sup>

#### 2.2.4 Patogenesis

Patogenesis kanker payudara terbagi atas beberapa tahap:<sup>35,36</sup>

##### 1) Hiperplasia duktal

Merupakan tanda awal keganasan<sup>36</sup> yang ditandai dengan sel epitel poliklonal yang tersebar tidak merata dengan inti yang saling tumpang tindih dan lumen duktus yang tidak teratur.<sup>35</sup>

##### 2) Hiperplasia atipik (klonal)

Terjadi perubahan lebih lanjut, sitoplasma sel menjadi lebih jelas dan tidak tumpang tindih dengan lumen duktus yang teratur.<sup>35</sup> Secara klinis, terjadi peningkatan risiko kanker payudara.<sup>36</sup>

##### 3) Kanker *in situ*

Pada kanker *in situ*, baik duktal maupun lobular, terjadi proliferasi sel dengan gambaran sitologis sesuai keganasan.<sup>36</sup> Proliferasi belum menginvasi stroma atau menembus membran basal. Kanker *in situ* lobular biasanya menyebar ke seluruh jaringan payudara, tidak teraba pada pemeriksaan, serta tidak terlihat pada pencitraan.<sup>35</sup>

#### 4) Kanker invasif

Terjadi ketika sel kanker telah menembus membran basal dan menginvasi stroma.<sup>36</sup> Sel kanker dapat menyebar baik secara hematogen maupun limfonogen serta dapat menimbulkan metastasis.<sup>35</sup>

#### 2.2.5 Manifestasi klinis

Beberapa gejala yang muncul dan bisa dirasakan pada kasus kanker payudara antara lain:<sup>37,38</sup>

- 1) Teraba benjolan.<sup>37</sup> Jika stadium masih awal, benjolan tidak terasa nyeri. Benjolan dapat menyebar ke kelenjar getah bening di ketiak.<sup>38</sup>
- 2) Ukuran salah satu payudara menjadi lebih besar atau lebih rendah dari payudara lainnya.<sup>37</sup>
- 3) Pembengkakan dan nyeri pada payudara.<sup>38</sup>
- 4) Perubahan pada puting (seperti adanya retraksi, sekresi cairan yang abnormal, iritasi kulit, ruam di sekitar area puting, rasa sakit yang konstan di bagian payudara atau ketiak).<sup>37,38</sup>

#### 2.2.6 Stadium klinis

Berdasarkan *American Joint Committee on Cancer Staging of Breast Carcinoma*, stadium kanker payudara terbagi dalam:<sup>39</sup>

- 1) Stadium 0 : DCIS (termasuk penyakit paget pada puting payudara) dan LCIS.
- 2) Stadium I : Kanker invasif dengan ukuran 2 cm atau kurang serta kelenjar betah gening negatif, dapat dibedakan menjadi stadium IA dan IB.
- 3) Stadium IIA : Kanker invasif ukuran 2 cm atau kurang disertai metastasis kelenjar bening atau ukuran lebih 2 cm kurang dari 5 cm dengan kelenjar bening negatif.
- 4) Stadium IIB : Kanker invasif ukuran lebih dari 2 cm kurang dari 5 cm dengan kelenjar getah bening positif atau ukuran lebih dari 5 cm tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.

- 5) Stadium IIIA : Kanker invasif ukuran berapapun dengan kelenjar bening terfiksasi (menginvasi struktur lain) atau ukuran lebih dari 5 cm dengan metastasis kelenjar getah bening non-fiksasi.
- 6) Stadium IIIB : Kanker yang menginvasi dinding dada serta kulit, kanker dengan nodul kulit satelit, atau setiap kanker dengan metastasis ke kelenjar getah bening.
- 7) Stadium IIIC
- 8) Stadium IV : Metastasis ke tempat jauh.<sup>39</sup>

Tabel 2.1 Stadium Kanker Payudara<sup>26</sup>

Stadium	T (Tumor Primer)	N (Limfografi Regional)	M (Metastasis)
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>Stadium IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>Stadium IIIC</b>	T4	N2	M0
	T apapun	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	T apapun	N apapun	M1

Keterangan:<sup>26</sup>

T0 : Tidak terdapat tumor primer

Tis : Kanker in situ

DCIS : *Ductal carcinoma in situ*LCIS : *Lobular carcinoma in situ*Paget : *Paget disease* tanpa adanya tumor

T1 : Ukuran tumor 2 cm atau kurang

T1a : Ukuran tumor lebih dari 0,1 cm dan tidak lebih dari 0,5 cm

T1b : Ukuran tumor lebih dari 0,5 cm dan tidak lebih dari 1 cm

- T1c : Ukuran tumor lebih dari 1 cm dan tidak lebih dari 2 cm
- T2 : Ukuran tumor lebih dari 2 cm dan tidak lebih dari 5 cm
- T3 : Ukuran tumor lebih dari 5 cm
- T4 : Tumor dengan segala ukuran disertai dengan adanya perlekatan pada dinding thoraks atau kulit
- T4a : Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk *M. Pectoralis major*
- T4b : Edem (termasuk *peau d'orange*) atau ulserasi kulit payudara atau nodul satelit pada payudara ipsilateral.
- T4c : Gabungan T4a dan T4b
- T4d : *Inflammatory carcinoma*
- Nx : Limfonodi regional tak dapat diperiksa
- N0 : Tak ada metastasis di limfonodi regional
- N1 : Metastasis di limfonodi aksila ipsilateral, *mobile*
- N2 : Metastasis di limfonodi aksila ipsilateral, *fixed* (tak dapat digerakkan)
- N2a : Metastasis di limfonodi aksila ipsilateral *fixed* antar limfonodi atau *fixed* ke struktur jaringan sekitarnya
- N2b : Metastasis di limfonodi mamaria interna
- N3 : Metastasis pada kelenjar limfe infraklavikuler atau mengenai kelenjar payudara atau kelenjar limfa supraklavikuler
- N3a : Metastasis di limfonodi infraklavikuler ipsilateral
- N3b : Metastasis di limfonodi mamaria interna dan aksila ipsilateral
- N3c : Metastasis di limfonodi supraklavikuler
- Mx : Metastasis jauh tak dapat diperiksa
- M0 : Tak ada metastasis jauh
- M1 : Metastasis jauh (mencapai organ)

## 2.3 Angiogenesis

### 2.3.1 Definisi

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru dari jaringan sehat ke dalam jaringan kanker.<sup>40</sup> Angiogenesis terlibat dalam

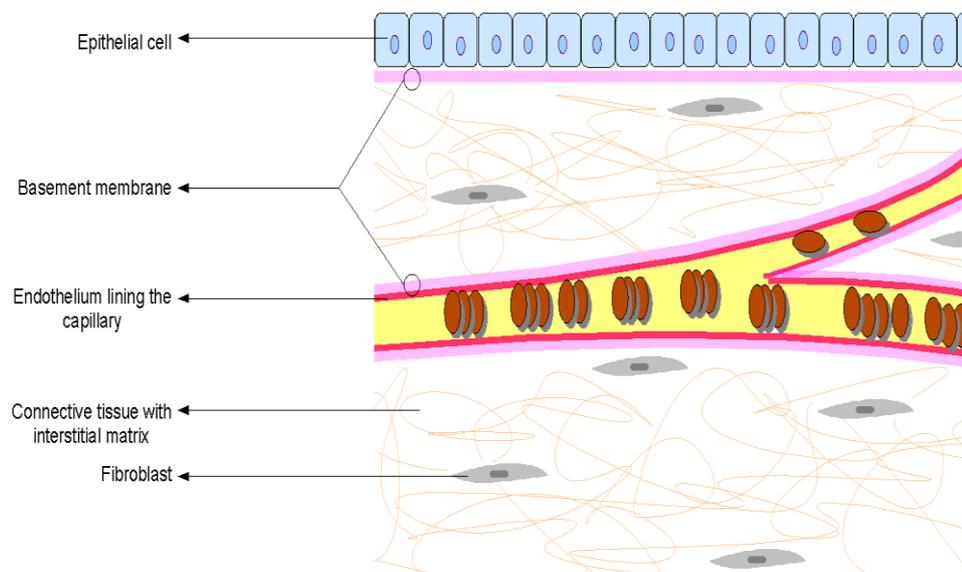
proses penyembuhan serta pembentukan jaringan baru setelah mengalami kerusakan. Pembentukan pembuluh darah baru pada kanker dipelopori oleh banyak stimulus, baik fisiologis maupun patologis, dimana stimulus utamanya adalah hipoksia.<sup>41</sup> Kontribusi angiogenesis terjadi pada peristiwa karsinogenesis atau pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dan bersifat ganas. Angiogenesis dapat berkembang menjadi patologis seperti pada keadaan inflamasi dan beberapa penyakit infeksi.<sup>42</sup> Kontribusi angiogenesis terjadi pada peristiwa karsinogenesis atau pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dan bersifat ganas. Angiogenesis dapat berkembang menjadi patologis seperti pada keadaan inflamasi dan beberapa penyakit infeksi.<sup>42</sup>

Angiogenesis berperan penting dalam pertumbuhan kanker. Aktivitas angiogenesis pada berbagai neoplasma dilihat dari vaskularitas kanker menggunakan pengukuran densitas mikrovesel/ *Microvessel Density* (MVD) intratumoral atau peritumoral.<sup>43</sup> Kuantifikasi kepadatan pembuluh darah mikro merupakan praktik klinis yang sering dilakukan untuk menilai prognosis kanker. Kanker tidak dapat tumbuh lebih dari beberapa milimeter tanpa adanya perkembangan pembuluh darah baru. Besarnya ukuran kanker berbanding lurus dengan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang kemudian berlanjut pada proses metastasis. Proses angiogenesis yang disregulasi menyebabkan pembentukan *neovessel* yang tidak teratur dan disfungsional.<sup>44</sup>

### 2.3.2 Proses pembentukan pembuluh darah

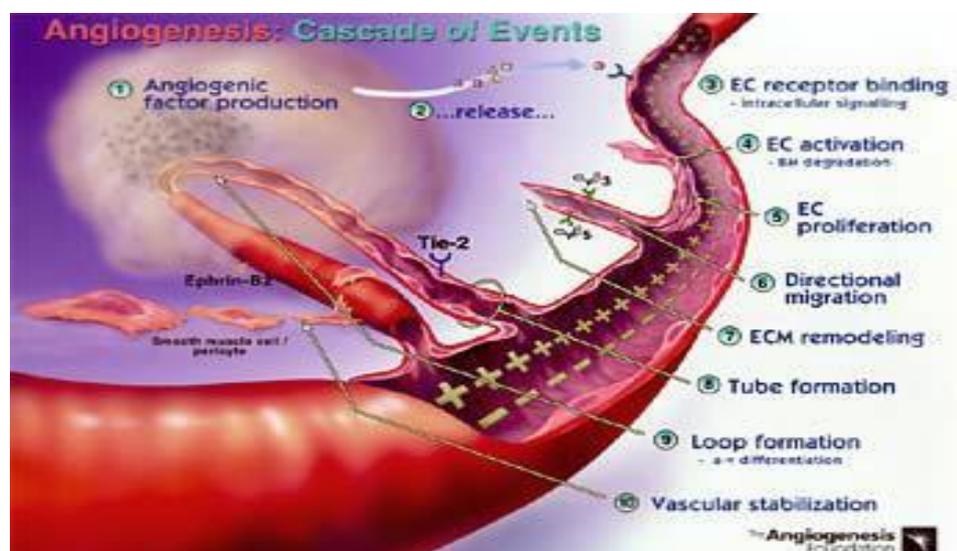
Proses mendasar angiogenesis yang mencakup pembentukan pembuluh darah baru sangat penting untuk pertumbuhan kanker.<sup>45</sup> Proses angiogenesis terdiri dari beberapa tahapan yang dimulai dengan proses inisiasi yang merupakan proses dilepaskannya enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi. Setelah itu, terjadi pembentukan pembuluh darah vaskular, degradasi *Extra Cellular Matrix* (ECM), migrasi serta proliferasi sel endotel, dan pembuatan ECM baru. Kemudian, dilanjutkan dengan

maturasi atau stabilisasi pembuluh darah yang terkontrol serta dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan.<sup>46</sup>



Gambar 2. 8 Struktur Matriks Ekstrasel<sup>46</sup>

Membran basalis dan matriks interstitialis merupakan bagian dari matriks ekstraseluler. Pada ECM, terdapat ikatan antara sel epitel dan endotel yang melapisi pembuluh darah.<sup>46</sup> Komponen ECM terhubung bersama untuk membentuk komposit yang stabil secara struktural yang berkontribusi pada sifat mekanik jaringan.<sup>47</sup>



Gambar 2. 9 Tahap-Tahap Proses Angiogenesis<sup>46</sup>

Proses angiogenesis melibatkan aktivasi *Endothelial Cell* (EC) oleh faktor angiogenik, proliferasi EC, degradasi membran basal dan ECM, pembentukan struktur tabung pembuluh darah serta stabilisasinya.<sup>46</sup> Tahapan-tahapan angiogenesis dapat dijelaskan sebagai berikut.<sup>48,49</sup>

a) Pelepasan faktor stimulus angiogenik

Kumpulan sel akan melepaskan faktor angiogenik yang berupa *growth factor* dan protein rantai pendek lainnya pada kondisi jaringan mengalami hipoksia atau luka. Faktor angiogenik tersebut dapat berdifusi ke sel-sel di jaringan sekitarnya dan mendorong proliferasi sel endotel dan sel radang. Proses inflamasi juga terjadi bersamaan.<sup>48</sup> Pada proses inflamasi, *microvessel* berperan penting karena merupakan suatu jaringan yang dilapisi oleh sel endotel yang berinteraksi dengan faktor peradangan dan angiogenik.<sup>46</sup>

b) Pelepasan enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi

Faktor angiogenik berupa *growth factor* akan berikatan dengan reseptor yang spesifik yang terdapat pada reseptor sel endotel di sekitar lokasi pembuluh darah lama sehingga sel endotel akan teraktivasi dan menghasilkan sinyal yang dikirim dari permukaan sel ke nukleus.<sup>48</sup> Kemudian, organel-organel sel endotel akan memproduksi molekul baru, seperti enzim protease yang berperan penting dalam degradasi ECM dan membran basalis untuk mengakomodasi percabangan pembuluh darah.<sup>46</sup>

c) Disosiasi sel endotel dan degradasi ECM yang melapisi pembuluh darah lama

Disosiasi sel endotel yang distimulasi oleh *growth factor* angiopoietin serta aktivitas enzim-enzim yang dihasilkan oleh sel endotel yang teraktivasi, seperti *urokinase-plasminogen activator* (uPA) dan *matrix metalloproteinases* (MMPs) dibutuhkan untuk menginisiasi terbentuknya pembuluh darah baru.<sup>49</sup> Dengan sistem enzimatik tersebut, sel endotel dari pembuluh darah lama akan mendegradasi ECM dan

menginvasi stroma dari jaringan-jaringan di sekitarnya sehingga sel-sel endotel yang terlepas dari ECM akan bersifat responsif terhadap sinyal angiogenik.<sup>46</sup>

d) Migrasi dan proliferasi sel endotel

Degradasi proteolitik dari ECM diikuti oleh migrasi sel endotel ke matriks yang terdegradasi dan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik.<sup>48</sup> Beberapa diantaranya dilepaskan dari hasil degradasi ECM, seperti fragmen *peptide*, fibrin, ataupun asam hialuronik.<sup>46</sup>

e) Pembentukan lumen dan pembuatan ECM baru

Sel endotel yang bermigrasi mengalami elongasi dan sejajar sel endotel lain untuk membuat struktur percabangan pembuluh darah baru yang kuat.<sup>48</sup> Proliferasi sel endotel meningkat sepanjang percabangan vaskular. Kemudian, lumen terbentuk dengan pelengkungan dari sel-sel endotel. Pada tahap ini, kontak antarsel endotel dibutuhkan.<sup>46</sup>

f) Fusi pembuluh darah baru dan inisiasi aliran darah

Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian pembuluh darah untuk memediasi terjadinya sirkulasi darah.<sup>46</sup> Pada tahap akhir, pembentukan struktur pembuluh darah baru akan distabilkan oleh sel mural (sel otot polos dan perisit) sebagai jaringan penyangga dari pembuluh darah yang baru terbentuk. Tanpa adanya sel mural, struktur dan jaringan antar pembuluh darah sangat rentan dan mudah rusak.

### 2.3.3 Peran angiogenesis

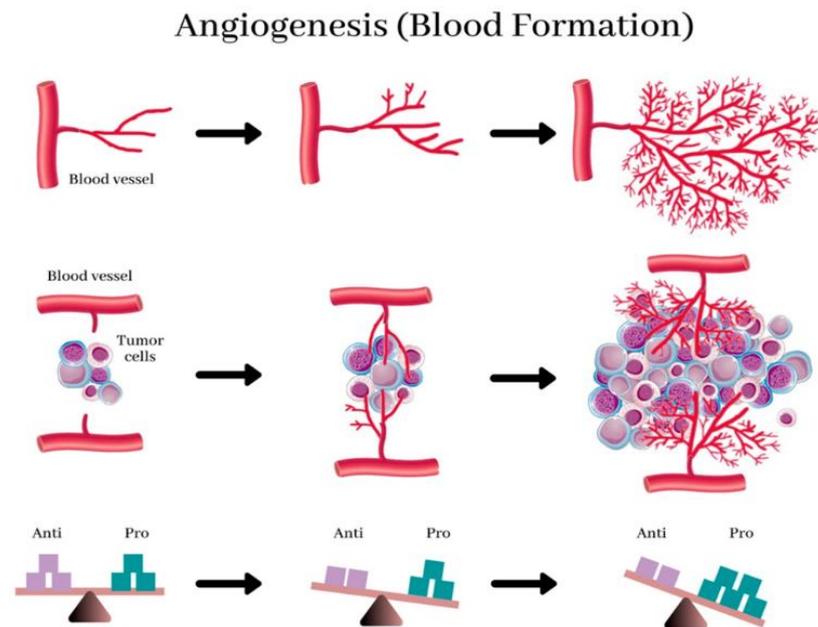
Angiogenesis berperan sebagai indikator adanya perubahan status sel kanker dari benigna menjadi maligna.<sup>44</sup> Sel kanker diketahui bersifat maligna apabila sudah berukuran 2 mm<sup>3</sup> atau lebih.<sup>50</sup>

Pembentukan *de novo* pembuluh darah dari yang sudah ada sebelumnya merupakan respons terhadap beberapa rangsangan, baik fisiologis maupun patologis.<sup>51</sup> Proses fisiologis yang menyebabkan terjadinya angiogenesis mencakup proses penyembuhan luka, pembangunan

kembali sel-sel yang melapisi uterus menjelang menstruasi, dan pembuatan plasenta yang merupakan tempat sirkulasi nutrisi antara ibu dan bayi menjelang kehamilan.<sup>32</sup> Sementara, dalam kondisi patologis, tubuh mengalami kehilangan pengendalian angiogenesis yang dapat menyebabkan proses infiltrasi kanker ke jaringan yang sehat yang mengakibatkan artritis rematoid, kebutaan pada pasien DM, psoriasis, *juvenile hemangioma*, dan penyakit lainnya.<sup>52</sup> Angiogenesis berlebih terjadi ketika sel yang abnormal memproduksi faktor angiogenik dalam jumlah tinggi sehingga menghambat efek inhibitor angiogenesis.<sup>53</sup> Sebaliknya, rendahnya produksi faktor angiogenik dapat menghambat terjadinya regenerasi sel pembuluh darah sehingga terjadi gangguan sirkulasi darah dan gangguan distribusi nutrisi pada jaringan tubuh. Dengan demikian, dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis, stroke, infertilitas, ulkus, dan lamanya penyembuhan luka. Kelainan ini dapat berakibat pada kematian jaringan.<sup>46</sup>

Selama angiogenesis, *Endothelial Cells* (ECs) yang sudah ada sebelumnya melakukan peristiwa morfogenik<sup>54</sup> yang terkoordinasi mencakup degradasi membran basal, pertumbuhan serta percabangan sel endotel, pembentukan lumen pembuluh darah, anastomosis pembuluh darah, dan perekrutan sel mural dalam menghasilkan jaringan pembuluh darah baru yang menyediakan darah ke jaringan yang mengalami hipoksia.<sup>55</sup>

### 2.3.4 Faktor-faktor yang berperan pada angiogenesis



Gambar 2. 10 *Angiogenic Switch*<sup>56</sup>

Selama pembentukan kanker, terjadi gangguan keseimbangan antara produksi faktor pro-angiogenik dan anti-angiogenik yang dikenal dengan istilah *angiogenic switch* yang memungkinkan berlangsungnya proliferasi dan pertumbuhan sel kanker. Banyak faktor yang mempengaruhi, diantaranya faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh sel kanker itu sendiri, perubahan lingkungan mikro (*micro-environment*), rekrutmen progenitor sel endotel dari sumsum tulang, dan penekanan inhibitor angiogenesis alami.<sup>57</sup> Selama pertumbuhan sel kanker, angiogenesis diinduksi oleh berbagai rangsangan. Proliferasi yang cepat menyebabkan hipoksia karena difusi oksigen terbatas akibat pertumbuhan jaringan. Untuk mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen yang adekuat pada sel kanker yang besarnya lebih dari 2-3 mm<sup>3</sup>, diperlukan pembuluh darah baru. Hipoksia merupakan stimulus yang penting pada pertumbuhan pembuluh darah.<sup>58</sup> Sel kanker merespon tekanan oksigen rendah dengan meningkatkan respon *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF). Respons HIF dimediasi melalui faktor transkripsi dimer yang diinduksi HIF-1 $\alpha$  dan diekspresikan secara konstitutif oleh HIF-1 $\beta$  (juga dikenal sebagai translokator nuklir aril hidrokarbon).<sup>59</sup>

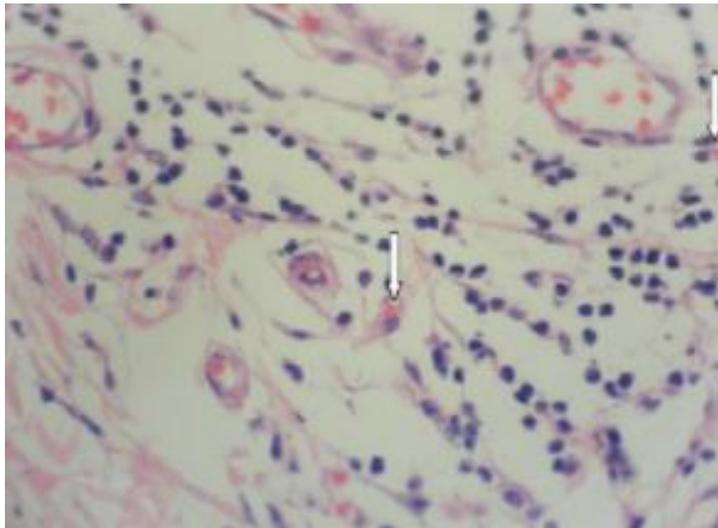
Tabel 2. 1 Faktor Pro-Angiogenik dan Obat Anti-Angiogenik<sup>56</sup>

No.	Pro-angiogenik		Anti-angiogenik
	Jenis	Peran	
1.	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> : VEGF A, VEGF B, VEGF C	Stimulasi vaskulogenesis, remodeling angiogenik, meningkatkan survival sel endotel (mencegah apoptosis sel endotel dan regresi pembuluh darah)	<i>Metalloproteinase inhibitors</i>
2.	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i> FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4	Merangsang angiogenesis	<i>Fumagillin analogues (AGM1470)</i>
3.	<i>Angiopoietin</i> : Ang-1, Ang-2	Maturasi pembuluh darah baru dan menjadikan pembuluh darah baru lebih peka terhadap VEGF	<i>Group B Streptococcus toxin</i>
4.	<i>Angiostatin</i> dan <i>Endostatin</i>	Menghambat migrasi sel endotel, memacu regresi vaskularisasi kanker	<i>Interferons</i>
5.	<i>Ephrin-B2</i>	Maturasi dan diferensiasi pembuluh darah	<i>Pentosan polysulphate</i>
6.	<i>Thrombospondin-1</i>	Meningkatkan apoptosis sel endotel	<i>VEGF blocking antibodies</i>
7.	<i>Transforming Growth Factor (TGF) <math>\beta</math></i>	Meningkatkan maturasi pembuluh darah dan produksi matriks ekstraseluler	<i>VEGF receptor kinase inhibitors</i>
8.	<i>Tumor Necrosis Factor (TNF) <math>\alpha</math></i>		
9.	<i>Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor)</i>		
10.	<i>Platelet derived growth factor</i>		
11.	<i>Scatter factor (hepatocyte growth factor)</i>		
12.	<i>Interleukin 8</i>		
13.	Protein & peptida yang lain : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Transforming growth factor (TGF) <math>\alpha</math></i></li> <li>• <i>Granulocyte colony stimulating factor</i></li> <li>• <i>Angiogenin</i></li> <li>• <i>Platelet activating factor</i></li> <li>• <i>Proliferin</i></li> <li>• <i>Substance P</i></li> </ul>		
14.	Non Peptida : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactate</i></li> <li>• <i>Hyaluron fragment</i></li> <li>• <i>Erucamide</i></li> </ul>		

## 2.4 *Microvessel Density*

### 2.4.1 Definisi

*Microvessel* atau pembuluh mikro didefinisikan sebagai pembuluh kecil yang memiliki sel endotel yang berdekatan dengan sel kanker dan dibatasi dengan jelas oleh jaringan ikat di sekitarnya.<sup>16</sup> Pembuluh mikro ini membentuk jaringan yang mengatur perfusi darah lokal dan melakukan pertukaran darah-jaringan.<sup>60</sup>



Keterangan : Panah putih (*microvessel*)

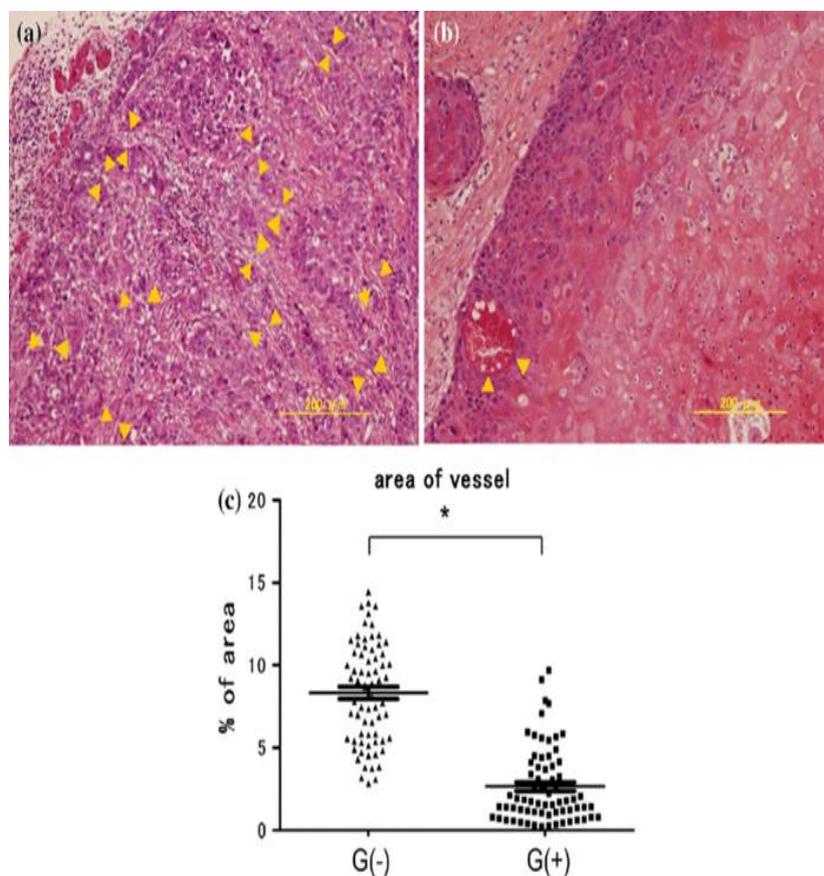
Gambar 2. 11 *Microvessel* Perbesaran 400x<sup>16</sup>

Densitas pembuluh darah mikro pada payudara berhubungan dengan risiko kanker payudara yang dipengaruhi oleh jumlah jaringan lemak, jaringan ikat, dan epitel pada payudara. Densitas payudara yang berbeda-beda pada perempuan dipengaruhi oleh 20-30% status *menopause*, berat badan, paritas, serta kecenderungan terhadap genetik.<sup>61</sup> Payudara dengan proporsi jaringan lemak yang lebih tinggi memiliki densitas yang lebih rendah. Kanker akan lebih mudah dideteksi pada payudara yang memiliki densitas yang lebih tinggi. Perempuan yang memiliki densitas payudara yang lebih tinggi memiliki risiko 2-6 kali untuk berkembang menjadi kanker daripada perempuan dengan densitas payudara yang rendah.<sup>32</sup>

*Microvessel density* telah banyak digunakan dalam mengevaluasi angiogenesis dan merupakan salah satu penanda prognostik yang paling

berguna untuk memantau progresivitas dan kelangsungan hidup pada pasien kanker.<sup>62</sup> Peningkatan MVD telah menunjukkan korelasi dengan prognosis yang lebih buruk pada berbagai jenis kanker.<sup>63</sup> Alasan mengapa parameter ini penting untuk diketahui lebih lanjut adalah untuk mencari informasi penting mengenai hubungannya dengan karakteristik klinikohistopatologi kanker dan membantu dalam hal pengujian terapi anti-angiogenik.<sup>64</sup>

Seperti yang disinggung sebelumnya bahwa pertumbuhan sel kanker secara langsung tergantung pada pembentukan jaringan pembuluh darah baru.<sup>56</sup> Setelah sel kanker baru mencapai ukuran kecil dengan diameter beberapa milimeter, ekspansi lebih lanjut dari populasi sel kanker memerlukan induksi pembuluh darah kapiler baru. Pembuluh darah baru ini juga meningkatkan kesempatan sel kanker untuk memasuki sirkulasi.<sup>63</sup>



Keterangan : Panah kuning (*microvessel*)

Gambar 2. 12 Area Pembuluh Darah Mikro perbesaran 100x<sup>65</sup>

Pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* representatif untuk pembuluh darah di bagian sel kanker.<sup>66</sup> Panah kuning pada gambar di atas menunjukkan pembuluh darah mikro.<sup>65</sup>

#### 2.4.2 Kuantifikasi pembuluh mikro

Secara histologis, beberapa cara dapat dilakukan untuk mengamati angiogenesis pada sel kanker dengan pengukuran semikuantitatif kepadatan mikrovaskular atau *microvessel density*. Imunohistokimia (IHK) merupakan salah satu cara dengan menggunakan *marker* anti *Cluster of Differentiation* (CD)34.<sup>62,67</sup> CD34 adalah suatu glikoprotein transmembran yang terekspresi pada sel progenitor hematopoetik dan sel endotel.<sup>68</sup>

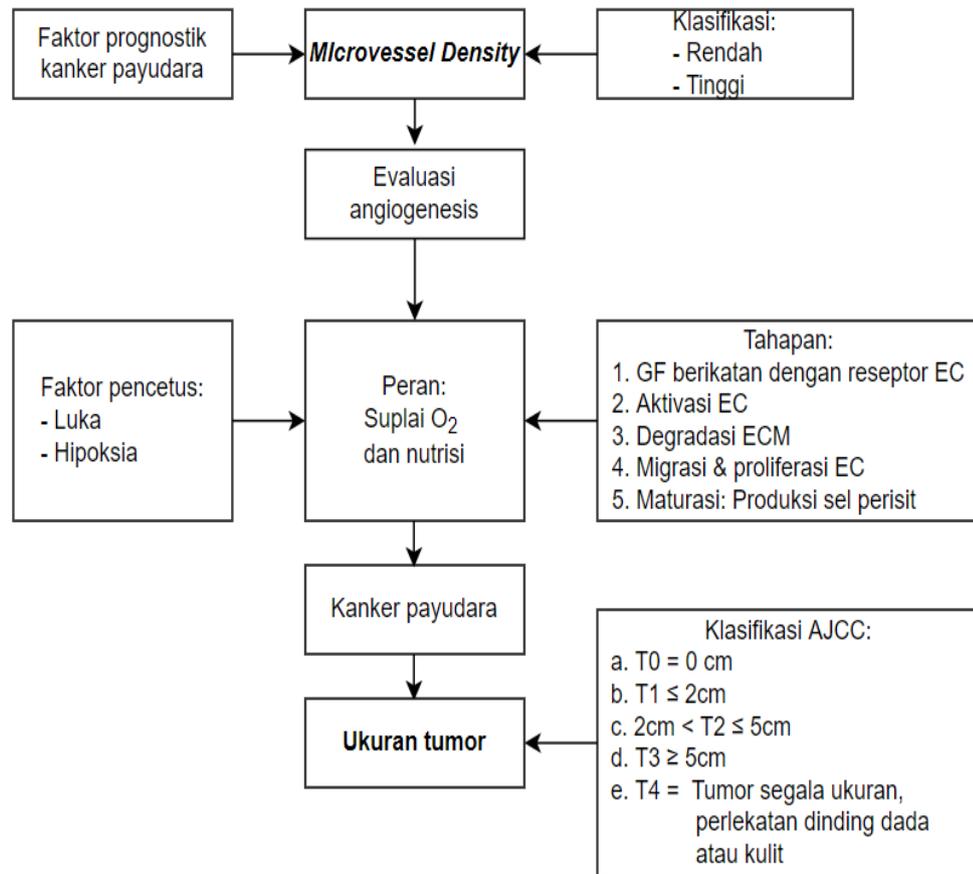
Selain itu, dapat dilakukan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* yang bersifat lebih praktis. Pada awalnya, sedian biopsi kanker payudara direndam formalin *buffer*, dilakukan parafin blok, dipotong dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan jaringan 4-6 mikrometer, diletakkan pada objek gelas, diwarnai dengan *hematoxylin* dan *eosin*,<sup>12</sup> lalu diperiksa dengan mikroskop cahaya dengan fokus pada lima area yang padat dengan sel kanker aktif menggunakan perbesaran 100x.<sup>65</sup> Kemudian, dicari 1 bagian yang paling tinggi densitas *microvessel* dan dibaca sebanyak 5 lapang pandang. Dari hasil pembacaan, dilakukan perhitungan *mean* dan menentukan *cut off point* MVD dengan menggunakan nilai median. Setelah itu, MVD dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu MVD rendah dan tinggi.<sup>12</sup>

*Microvessel density* diidentifikasi sebagai lumen yang dilapisi dengan sel endotel. Pembuluh darah dengan lumen yang terdefinisi dengan baik (tetapi bukan sel tunggal) dipertimbangkan untuk masuk pembuluh darah mikro.<sup>69</sup> Pembuluh mikro yang memiliki diameter luminal lebih besar, terletak di jaringan otot yang relatif tebal dan memiliki lesi sklerotik dieksklusikan.<sup>66</sup> *Microvessel density* sering dijumpai di jaringan ikat sekitar sel tumor (stroma) dan jarang pada sel tumor. *Microvessel density* dengan metastasis secara signifikan lebih tinggi daripada tanpa metastasis.<sup>70</sup>

## **2.5 Hubungan Antara MVD dengan Ukuran Tumor**

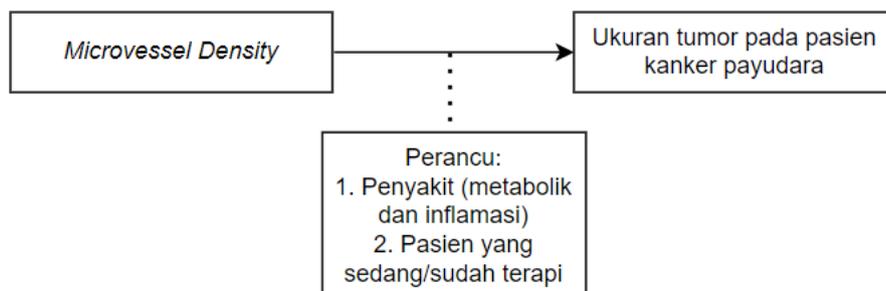
Angiogenesis dibutuhkan untuk menyuplai oksigen dan nutrisi yang cukup untuk pertumbuhan sel kanker payudara. Sel kanker payudara membutuhkan nutrisi dan suplai oksigen yang konstan melalui jaringan pembuluh darah kapiler. Ketika suplai darah berkurang, sel kanker tidak mampu tumbuh yang menyebabkan terjadinya nekrosis.<sup>56</sup> Kebanyakan kanker tidak akan tumbuh lebih dari ukuran mikroskopik 1-2 mm<sup>3</sup> tanpa adanya angiogenesis. Komponen penting yang perlu diketahui pada proses ini adalah vaskularisasi untuk menyediakan kebutuhan nutrisi dan sebagai jalur untuk sel kanker mengalami ekstrasvasasi (migrasi sel kanker dari sirkulasi darah menuju organ tubuh lainnya).<sup>70</sup> Perkembangan suatu kanker bergantung pada neovaskulatur sekitar kanker. Proses angiogenesis dipengaruhi oleh keseimbangan antara faktor stimulasi dan inhibitori yang dikeluarkan oleh sel kanker. Pertumbuhan ukuran sel kanker akan difasilitasi oleh proses angiogenesis dengan memberikan oksigenasi pada sel kanker melalui berbagai proses bertahap, meliputi proliferasi sel endotel, motilitas sel endothelial melalui matriks ekstraseluler, dan diferensiasi kapiler.<sup>46</sup>

## 2.6 Kerangka Teori



Bagan 2.1 Kerangka Teori

## 2.7 Kerangka Konsep



Bagan 2.2 Kerangka Konsep

## **2.8 Hipotesis**

Semakin tinggi tingkat *microvessel density*, semakin besar ukuran tumor pada pasien kanker payudara.