

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker atau karsinoma merupakan suatu massa pertumbuhan jaringan abnormal yang tidak dapat dikendalikan dan tidak terkoordinasi dengan pertumbuhan jaringan normal serta tidak berhenti meskipun rangsangan pemicu pertumbuhan telah berhenti. Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan kematian terbanyak pada wanita yang kasusnya cenderung meningkat setiap tahunnya. Kanker dapat bersifat progresif, infiltratif, dan metastasis, yakni tumbuh lebih cepat dari sel tubuh normal, dapat menyebar ke organ atau jaringan di sekitarnya, dan menyebar ke organ yang letaknya lebih jauh dari lokasi awal. Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari komponen kelenjar (epitel duktus atau lobulus) atau komponen selain kelenjar seperti jaringan lemak, pembuluh darah, dan saraf jaringan payudara (Arnold et al., 2022). Menurut Kemenkes RI (2021) Kanker payudara atau carcinoma mammae adalah penyakit dimana sel-sel payudara abnormal tumbuh diluar kendali dan membentuk tumor. Kanker payudara beerasal dari kelenjar, saluran dan jaringan pendukung payudara tetapi tidak termasuk kulit payudara.

2.1.2 Epidemiologi

Pada tahun 2022, tercatat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara pada wanita di seluruh dunia, menjadikan kanker ini sebagai jenis kanker paling umum yang menyerang perempuan secara global. Angka ini juga disertai dengan 670.000 kematian, mencerminkan beban penyakit yang sangat tinggi secara global, baik dari sisi morbiditas maupun mortalitas (J. Kim et al., 2025). Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN 2020, dilaporkan sebanyak 68.858 kasus baru kanker payudara, yang mencakup sekitar 16,6% dari total kasus kanker baru di negara ini. Selain itu, lebih dari 22.000 kematian tercatat akibat penyakit ini, menandai kanker payudara sebagai penyebab kematian utama di antara kanker pada perempuan di Indonesia. Riwayat keluarga menjadi salah satu determinan penting terhadap kejadian kanker payudara. Wanita yang memiliki kerabat tingkat pertama—seperti ibu atau saudara perempuan—yang menderita kanker payudara memiliki peningkatan risiko sebesar 30–50% dibandingkan dengan wanita tanpa riwayat keluarga. Risiko ini meningkat secara signifikan menjadi 13,3% jika satu kerabat terdiagnosis, dan mencapai 21,1% apabila dua kerabat dekat mengidap penyakit yang sama. Kondisi ini menunjukkan adanya pengaruh kuat dari faktor genetik dan hereditas, termasuk mutasi gen seperti BRCA1 dan BRCA2, yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara hingga 60–80% sepanjang hidup seorang wanita (Durham et al., 2023).

2.1.3 Klasifikasi dan Subtipe Kanker Payudara

Kanker payudara dikenal sebagai penyakit heterogen, yang terdiri dari beberapa subtipe molekuler penting yang mempengaruhi prognosis, respons terapi, dan pola metastasis. Pedoman ESMO (2023) dan *American Society of Clinical Oncology/CAP* (2023) menetapkan bahwa klasifikasi kanker payudara terutama didasarkan pada ekspresi *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR), dan HER2, serta indikator proliferasi seperti Ki-67. Hal ini menghasilkan empat subtipe molekuler utama yaitu Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, dan *Triple-Negative/Basal-like* (TNBC). Penentuan subtipe menggunakan imunohistokimia (IHC) pada biopsi tumor. Subtipe-subtipe ini mencerminkan sifat biologis tumor yang berbeda, memungkinkan strategi pengobatan yang lebih tertarget dan efektif (Carlavho et al., 2025).

a. Subtipe Luminal A dan Luminal B

Luminal A ditandai oleh ekspresi positif reseptor estrogen (ER+) dan/atau progesteron (PR+), tanpa overekspresi HER2, serta tingkat proliferasi rendah (Ki-67 <14%). Subtipe ini memiliki prognosis terbaik, cenderung merespons terapi endokrin, dan menunjukkan laju pertumbuhan lambat. Luminal B juga ER+ dan PR+, tetapi bisa HER2 positif atau negatif, dengan tingkat proliferasi lebih tinggi (Ki-67 >14%) dan lebih agresif daripada Luminal A. Prognosisnya lebih buruk dengan risiko relaps lebih tinggi, namun masih dapat diatasi dengan kombinasi hormon dan kemoterapi. Pedoman ini secara klinis ditetapkan berdasarkan asesmen

imunohistokimia (++/- pada ER, PR, HER2) dan nilai Ki-67 pada biopsi tumor (Carlavho et al., 2025).

b. Subtipe HER2-*enriched*

Subtipe HER2+ ditandai oleh overekspresi reseptor HER2 (ERBB2), tanpa ER/PR (untuk subkategori “*enriched*”) atau dengan ER/PR positif. Kanker ini bersifat agresif, tumbuh cepat, dan mudah menyebar. Terapi target HER2 memberikan peningkatan prognosis secara signifikan. Subtipe ini melibatkan kurang lebih 15–20% dari kasus kanker payudara (Carlavho et al., 2025).

c. Subtipe *Triple-Negative/Basal-like* (TNBC)

TNBC adalah kanker payudara yang tidak mengekspresikan ER, PR, maupun HER2. Subtipe ini paling heterogen dan agresif, dengan prevalensi sekitar 15–20% globalnya. TNBC diklasifikasikan lebih lanjut menjadi subkategori molekuler seperti *basal-like 1 & 2*, *mesenchymal-like*, dan *luminal androgen receptor* (LAR), masing-masing memiliki karakteristik klinis spesifik. TNBC cenderung tidak responsif terhadap terapi hormonal dan target, sehingga pengobatan utamanya adalah kemoterapi dan sedang dalam penelitian untuk terapi target baru (Carlavho et al., 2025).

d. Subtipe Histologis Spesifik

Pedoman ESMO/ESR juga menambahkan varian seperti *mucinous*, *papillary*, *tubular*, *apocrine*, dan *inflammatory breast cancer* (IBC). Beberapa subtipe tersebut jarang ditemukan, namun penting karena karakteristik unik dan kebutuhan terapi berbeda. *Mucinous*, *papillary*,

tubular, apocrine, metaplastic, subtype yang banyak tipenya memiliki prognosis lebih baik dibanding *invasive ductal carcinoma*. *Apocrine carcinoma*, subtype dengan lebih dari 90% sel apocrine, androgen receptor positif, dan biasanya ER/PR negatif termasuk varian yang sangat spesifik dan langka. *Inflammatory breast cancer (IBC)* yaitu subtype klinis agresif dengan manifestasi inflamasi, sering RNK negatif, dengan prognosis buruk dan pola penyebaran khusus (Cobb et al., 2024).

Tabel 1. Subtipe Kanker Payudara

Subtipe	ER/PR	HER2	Ciri & Respons Terapi
Luminal A	+	-	Prognosis terbaik, sensitif hormon, pertumbuhan rendah
Luminal B	+	+/-	Lebih agresif, tingkat proliferasi tinggi, butuh hormon + kemoterapi
HER2-enriched	-	+	Agresif, cepat menyebar, respons baik pada terapi target HER2
TNBC / Basal-like	-	-	Heterogen, agresif, opsi terapi terbatas, klasifikasi genetik lanjutan
Subtipe langka	Var	Var	<i>Mucinous, papillary, tubular, apocrine;</i> karakteristik berbeda, prognosis bervariasi

2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko

Kanker payudara berkembang melalui interaksi kompleks antara faktor genetik, hormonal, gaya hidup, dan lingkungan. Perubahan pada gen

regulasi pertumbuhan dan reparasi DNA (BRCA1 dan BRCA2) mengakumulasi mutasi somatik yang meningkatkan proliferasi sel payudara secara abnormal. Faktor hormonal baik endogen maupun eksogen memodulasi pertumbuhan sel melalui reseptor estrogen/progesteron. Paparan jangka panjang terhadap estrogen, baik alami seperti menstruasi dini atau menopause terlambat maupun dari terapi hormon eksogen (HRT, kontrasepsi oral), meningkatkan risiko melalui efek mitogenik dan mutagenesis hormon oksigenatik (Nurfajriah & Cahyati, 2024).

Faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian kanker payudara antara lain:

a. Jenis kelamin

Kanker payudara secara dominan menyerang wanita, dengan insiden sekitar 99% terjadi pada perempuan. Pria tetap bisa mengalami kanker payudara, namun prevalensinya sangat rendah, yaitu sekitar 1 dari 800 pria seumur hidup. Perbedaan ini sebagian besar disebabkan oleh faktor hormonal, terutama pengaruh estrogen dan progesteron, serta perbedaan struktur anatomi jaringan payudara antara pria dan wanita. Estrogen diketahui meningkatkan proliferasi sel epitel payudara yang, jika terjadi secara berlebihan atau tidak terkendali, dapat memicu transformasi maligna. Karena itu, jenis kelamin perempuan secara biologis merupakan faktor risiko yang tidak dapat dihindari dalam kasus kanker payudara (Guo et al., 2025; WHO, 2022).

b. Usia

Usia adalah faktor risiko paling signifikan untuk kanker payudara. Lebih dari dua pertiga kanker invasif terjadi pada wanita berusia di atas 55 tahun. Penuaan menyebabkan akumulasi mutasi somatik pada sel dan peningkatan durasi paparan hormonal, khususnya estrogen, yang mendukung pertumbuhan sel kanker. Studi di Afrika mencatat bahwa rerata usia pasien kanker payudara adalah 49,5 tahun, lebih tinggi dibanding kelompok kontrol dengan rerata 41,5 tahun, memperkuat bukti bahwa risiko meningkat seiring bertambahnya usia (Momozawa et al., 2022).

c. Riwayat keluarga dan mutasi genetik

Wanita dengan anggota keluarga tingkat pertama yang pernah menderita kanker payudara memiliki risiko 1,5 hingga 2 kali lebih tinggi terkena kanker serupa. Risiko meningkat secara signifikan jika lebih dari satu anggota keluarga terkena. Selain itu, mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 merupakan penentu risiko genetik paling penting. Wanita pembawa mutasi BRCA1 berisiko mengalami kanker payudara hingga 65–80% dalam hidupnya, sementara BRCA2 sekitar 45–60% (Yu et al., 2025).

d. Usia menarche

Usia menarche yang lebih awal yaitu <12 tahun berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Hal ini disebabkan oleh periode paparan estrogen yang lebih panjang selama masa hidup, yang dapat merangsang proliferasi sel epitel payudara. Meta-analisis oleh *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC) menyatakan bahwa wanita dengan menarche sebelum usia 12 tahun

memiliki risiko 23% lebih tinggi dibanding mereka yang mengalami menarche pada usia ≥ 15 tahun (Momozawa et al., 2022).

e. Riwayat menyusui

Menyusui memberikan efek protektis terhadap kanker payudara. Hal ini karena menyusui menurunkan kadar estrogen dan memperpendek durasi paparan hormon selama hidup. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa setiap 12 bulan menyusui menurunkan risiko kanker payudara sebesar 4%. Selama kehamilan dan menyusui terjadi proliferasi sel mammae dan alveoli, lalu dipenuhi air susu. Setelah berhenti menyusui, terjadi involusi dan remodeling jaringan (Ye et al., 2024).

f. Usia menopause

Menopause yang terjadi lebih lambat, pada usia lebih dari 55 tahun meningkatkan risiko kanker payudara karena memperpanjang durasi paparan terhadap estrogen. Setiap tahun keterlambatan menopause dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara sekitar 3%. Estrogen terus mendorong proliferasi sel epitel payudara, dan menopause terlambat berarti paparan tersebut berlangsung lebih lama. Meskipun usia menopause dipengaruhi oleh banyak faktor, durasinya berkorelasi positif dengan risiko kanker payudara, terutama pada subtype ER-positif (Momozawa et al., 2022).

g. Paparan lingkungan

Zat pengganggu endokrin (*endocrine-disrupting chemicals/EDCs*) seperti BPA, DDT, dan PCB dapat meniru kerja estrogen dan merangsang pertumbuhan sel kanker pada jaringan payudara. Paparan jangka panjang

terhadap bahan kimia ini, terutama pada masa pubertas atau usia muda, dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Studi *machine learning* tahun 2022 menemukan bahwa wanita yang tinggal di dekat area pertanian atau industri kimia memiliki risiko lebih tinggi. Radiasi medis, terutama pada usia muda, juga meningkatkan risiko kanker payudara secara bermakna (Graffeo et al., 2022).

2.2 Riwayat Keluarga

2.2.1 Definisi Riwayat Keluarga

National Cancer Institute (NCI) menggambarkan *family history* sebagai catatan hubungan keluarga beserta riwayat penyakit mereka, termasuk penyakit terkini dan yang telah lampau, dan menyatakan bahwa pola penyakit dalam keluarga dapat terungkap melalui riwayat ini. Di bidang onkologi, *family health history* adalah elemen dalam *health risk assessment* (HRA) yang bahkan bisa menjadi prediktor paling kuat untuk risiko kanker, terutama pada sindrom kanker herediter (NCI, 2020).

Standar praktis dalam konseling genetik dan onkologi mencakup anggota keluarga derajat pertama yang terdiri atas orang tua, anak dan saudara kandung. Anggota keluarga derajat kedua yang terdiri atas kakek/nenek, paman/bibi, keponakan, cucu serta saudara tiri. Riwayat keluarga digunakan untuk menilai kemungkinan kanker herediter-kritikal dalam mengarahkan pasien untuk skrining, surveilans, atau konseling genetic (Orlando & Wu, 2023)

2.2.2 Faktor Genetik dan Riwayat Keluarga pada Kanker

Faktor genetik dan riwayat keluarga memainkan peranan penting dalam etiologi berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, ovarium, kolorektal, prostat, dan paru. Riwayat keluarga (*family history*) mengacu pada informasi medis yang mencakup jenis kanker, usia saat diagnosis, serta hubungan kekerabatan antara pasien dan anggota keluarga yang terdampak. Informasi ini sangat bernilai dalam identifikasi individu yang memiliki risiko kanker lebih tinggi dibanding populasi umum. Dalam konteks klinis, penggunaan *family health history assessment* (HRA) telah terbukti dapat meningkatkan kualitas skrining dan upaya pencegahan kanker, terutama ketika dipadukan dengan data genetik (Wu et al., 2022).

Studi terkini menunjukkan bahwa interaksi antara mutasi genetik dan riwayat keluarga bersifat sinergis dalam meningkatkan risiko kanker. Sebagai contoh, wanita pembawa mutasi BRCA1/2 yang juga memiliki riwayat keluarga kanker payudara derajat pertama memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami kanker dibandingkan dengan wanita pembawa mutasi yang tidak memiliki riwayat keluarga. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lee et al. (2021) di *Genome Medicine*, disebutkan bahwa kombinasi data genetik dan riwayat keluarga mampu meningkatkan deteksi varian patogenik hingga 6–7 kali lipat dibanding penggunaan data genetik saja (Bylstra et al., 2021).

Secara epidemiologis, kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak dikaji dalam konteks hereditas. Sekitar 15–25% dari seluruh kasus kanker payudara merupakan kasus familial, yang terutama disebabkan

oleh mutasi pada gen seperti BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, dan PTEN. Namun, varian lain dengan penetransi sedang seperti ATM dan CHEK2 juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker payudara, khususnya ketika dikombinasikan dengan faktor lingkungan dan gaya hidup. Kombinasi antara faktor genetik dan riwayat keluarga memberikan dasar yang kuat bagi pendekatan medis yang lebih presisi dalam pencegahan, deteksi dini, dan manajemen kanker (Durham et al., 2023). Para pembawa mutasi BRCA1 memiliki risiko kumulatif kanker payudara lebih besar yaitu 55–65%, sedangkan BRCA2 mencapai 45–47% sepanjang hidup. Penelitian di *The Lancet Regional Health* (2023) mempertegas bahwa adanya riwayat keluarga mendongkrak penetransi hingga mencapai 44,7% (BRCA1) dan 24,1% (BRCA2) pada usia 60 tahun, dibanding 22,8% dan 17,9% tanpa riwayat keluarga (Jackson et al., 2023).

Gen BRCA1 dan BRCA2 adalah gen penekan tumor yang berperan krusial dalam jalur perbaikan *DNA double-strand breaks* melalui mekanisme *homologous recombination repair* (HRR). Mutasi *germline* pada gen-gen ini menyebabkan kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki dengan benar, memicu akumulasi mutasi, ketidakstabilan genom, dan pada akhirnya transformasi sel menjadi kanker payudara. BRCA1 juga mengendalikan regulasi siklus sel dan menjaga integritas replikasi DNA (Roberts et al., 2023). Penelitian kohort panjang menunjukkan bahwa pembawa mutasi BRCA1 dengan riwayat keluarga memiliki penetransi hingga 44,7% untuk kanker payudara pada usia 60 tahun, dibanding 22,8% tanpa riwayat keluarga. Ini mengindikasikan adanya interaksi sinergis antara mutasi genetik dan faktor familial sekitar—

mungkin melalui faktor genetik tambahan atau *shared environmental exposures*. Demikian pula untuk BRCA2, riwayat keluarga meningkatkan penetransi dari 17,9% menjadi 24,1% (Jackson et al., 2023). Pasien berusia kurang dari 40 tahun dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 dan riwayat keluarga biasanya terdiagnosis lebih awal dan menunjukkan profil tumor lebih agresif misalnya tipe TNBC pada BRCA1, serta tumor hormon-reseptor positif pada BRCA2 (Roberts et al., 2023).

2.2.3 Mutasi Genetik pada Kanker Payudara

Mutasi genetik germline pada gen seperti BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, dan ATM telah lama dikenal sebagai faktor risiko kuat untuk kanker payudara. Sekitar 5–10% dari kasus kanker payudara berasal dari varian patogenik genetik, dengan BRCA1/2 menyumbang 15–25% dari semua kasus herediter. Penemuan mutasi-mutasi ini menjadi kunci dalam menentukan tindakan pencegahan, seperti skrining MRI payudara dan ooforektomi profilaksis. Selain gen BRCA, mutasi gen bermediasi penetransi sedang juga berkontribusi signifikan. Sebagai contoh, PALB2 berkaitan dengan risiko seumur hidup sekitar 35–60%, sedangkan mutasi truncasi pada CHEK2 dan ATM terkait risiko sekitar 25–30%. Sebuah studi meta-analisis modern memperkirakan penetransi ATM sekitar 26% dan PALB2 sekitar 45% bila dihitung hingga usia 80 tahun. Risiko ini dapat meningkat bila disertai riwayat keluarga (Tung et al., 2020).

2.2.4 Mekanisme Genetik dan Hereditas

Pemahaman mengenai mekanisme genetik dan hereditas pada kanker telah mengalami kemajuan pesat seiring dengan meningkatnya ketersediaan teknologi sekuensing genom dan analisis bioinformatika skala besar. Predisposisi genetik bersifat hereditas, terutama dalam bentuk mutasi germline, kini telah dipetakan tidak hanya pada kanker anak-anak seperti leukemia, tetapi juga pada kanker solid seperti payudara, kolorektal, prostat, dan paru. Mutasi germline ini, yang diwariskan dari orang tua, menurunkan ambang mutasi somatik yang diperlukan untuk transformasi maligna, sehingga meningkatkan kemungkinan kanker berkembang lebih awal dan lebih agresif. Proses karsinogenesis berlangsung sebagai hasil dari interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, seperti inflamasi kronis, infeksi virus, paparan karsinogen, serta status hormonal dan metabolik. Temuan ini memberi landasan ilmiah untuk mengembangkan pendekatan preventif berbasis genetik, seperti konseling risiko, pengawasan berkala yang dipersonalisasi, dan strategi intervensi dini, terutama bagi individu dengan riwayat keluarga kuat (Barili et al., 2024).

Pada kanker payudara, mutasi BRCA1 dan BRCA2 menyebabkan defisiensi mekanisme perbaikan DNA double-strand melalui jalur homologous recombination. Mutasi ini meningkatkan risiko kanker payudara juga terkait dengan kanker ovarium. Selain BRCA, gen penentransi sedang seperti PALB2, CHEK2, dan ATM juga terlibat dalam predisposisi kanker payudara dengan risiko sedang, terutama ketika disertai faktor lain seperti riwayat keluarga. Penelitian *Genome-Wide Association Studies* (GWAS)

menunjukkan adanya varian genetik tambahan yang dapat memodulasi risiko kanker pada pembawa mutasi BRCA. Artinya, risiko seorang individu tidak hanya ditentukan oleh adanya satu mutasi, melainkan juga oleh interaksi dengan modifikator genetik lain (Dwornik & Białkowska, 2025).

Regulasi genetik tidak terbatas pada perubahan sekuens DNA. Mekanisme epigenetik seperti metilasi promotor dan regulasi mikroRNA (miRNA) juga terbukti mempengaruhi ekspresi gen-gen supresor tumor seperti BRCA1 dan PTEN. *Promoter hypermethylation* dapat menyebabkan inaktivasi ekspresi BRCA1 meskipun tidak terdapat mutasi struktural, terutama pada kanker payudara subtipe triple-negative. Selain itu, ekspresi miRNA tertentu seperti miR-182 dan miR-146a/b juga diketahui menghambat BRCA1 secara post-transkripsi, memperkuat jalur tumorigenesis dan mempengaruhi respons terapi, seperti terhadap PARP inhibitor. Oleh karena itu, pemahaman tentang regulasi epigenetik sangat penting untuk mengidentifikasi target terapi baru dan strategi deteksi dini (Shokoohi et al., 2025).