

KARYA AKHIR

**KARAKTERISTIK MORFOLOGI KANKER PAYUDARA
BERDASARKAN ULTRASONOGRAPHY DAN STRAIN
ELASTOGRAPHY DIBANDINGKAN DENGAN HASIL
PEMERIKSAAN RESEPTOR ESTROGEN**

***MORPHOLOGY CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER
BASED ON ULTRASONOGRAPHY AND STRAIN
ELASTOGRAPHY COMPARED WITH THE
RESULT OF ESTROGEN RECEPTOR***

INGGRID GRACE MUSTAKIM



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



Optimization Software:
www.balesio.com

**KARAKTERISTIK MORFOLOGI KANKER PAYUDARA
BERDASARKAN ULTRASONOGRAPHY DAN STRAIN
ELASTOGRAPHY DIBANDINGKAN DENGAN HASIL
PEMERIKSAAN RESEPTOR ESTROGEN**

***MORPHOLOGY CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER
BASED ON ULTRASONOGRAPHY AND STRAIN
ELASTOGRAPHY COMPARED WITH THE
RESULT OF ESTROGEN RESEPTOR***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

INGGRID GRACE MUSTAKIM

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



KARYA AKHIR

KARAKTERISTIK MORFOLOGI KANKER PAYUDARA BERDASARKAN ULTRASONOGRAPHY DAN STRAIN ELASTOGRAPHY DIBANDINGKAN DENGAN HASIL PEMERIKSAAN RESEPTOR ESTROGEN

Disusun dan diajukan oleh :

INGGRID GRACE MUSTAKIM

Nomor Pokok : C112214208

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir

Pada tanggal 19 Maret 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :
Komisi Penasihat,


Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad
Pembimbing Utama


Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : **Inggrid Grace Mustakim**

Nomor Mahasiswa : C112214208

Program Studi : Ilmu Radiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2019

Yang menyatakan,

dr.Inggrid Grace Mustakim



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan atas berkat, kasih dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul “Karakteristik Morfologi Kanker Payudara Berdasarkan Ultrasonography dan Strain Elastography Dibandingkan Dengan Hasil Pemeriksaan Reseptor Estrogen” Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis -1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna , sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik, saran, dan koreksi dari semua pihak. banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak, maka karya akhir ini akhirnya dapat selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad selaku Ketua Komisi Penasihat
2. Prof.Dr.dr.Bachtiar Murtala Sp.Rad (K), selaku Sekretaris Komisi Penasihat
3. Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, selaku Anggota Komisi Penasihat
4. dr. Nurlaily Idris. Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasihat
5. dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA(K) selaku Anggota Komisi Penasihat

atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari

bantuan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Saya ucapkan terima kasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang



telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi FK-Unhas ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, KPPS Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di departemen radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), selaku Kepala Departemen Radiologi FK-UNHAS dan dr.Sri Asriyani, Sp.Rad (K),M.Med.ED selaku Ketua Program Studi Radiologi FK-UNHAS atas segala arahan dan bimbingan yang diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen radiologi, serta segala arahan dan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan karya akhir ini.
3. dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, dr .Junus Baan, Sp. Rad, Dr .dr .Mirna Muis Sp.Rad, dr .Dario Nelwan, Sp. Rad, dr .Rafikah Rauf, Sp.Rad, dr. Hasanuddin, Sp.Rad (K) Onk, dr. Frans Liyadi, Sp.Rad (K), dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir, Sp. Rad, dr. M. Abduh, Sp. Rad., dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad., dr. Achmad Dara, Sp.Rad., dr. Sri Muliati, Sp.Rad., dr. fiqquhidayat, Sp.Rad., dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad., dr.Nikmatia ef, Sp.Rad(K). dr.Isnaniah Sp. Onk Rad, serta seluruh pembimbing dan



dosen luar biasa dalam lingkup Departemen Radiologi FK-Unhas atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

4. Direksi beserta seluruh staf RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS. Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
5. Para staf FK-Unhas, Para staf PPDS FK-Unhas, staf Administrasi Departemen Radiologi FK-Unhas, dan Radiografer Bagian Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
6. Teman-teman terbaik angkatan Januari 2015 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
7. Kedua orang tua saya, ayahanda Ir. Robert H.F. Mustakim (Alm), M.Eng.Sc, ibunda Dra. Yosephine de Keizer yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus ikhlas memberikan semangat dan dukungan moril maupun materil, membimbing, mendidik dan senantiasa mendoakan saya.
8. Khususnya kepada suami saya tercinta Jusuf M. O. Mantayborbir, ST dan anak saya tercinta Sommy Mathew Mantayborbir dan Rachellea Grace Mantayborbir atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan

ang saya dalam menjalani pendidikan.



9. Kepada kakak Ir. Yudith H. Mustakim, MT, adik dr. Gabriella A. Mustakim, dan Kezia R. Mustakim, SKG serta segenap keluarga lainnya atas dukungan, bantuan dan doanya.
10. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan baik moril maupun materiil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terima kasih.

Akhirnya saya mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini. Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Tuhan senantiasa melimpahkan Berkah, Kasih dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, Maret 2019

Inggrid Grace Mustakim



ABSTRAK

INGGRID MUSTAKIM. *Karakteristik Morfologi Kanker Payudara Berdasarkan Ultrasonography dan Strain Elastography Dibandingkan dengan Hasil Pemeriksaan Reseptor Estrogen (dibimbing oleh Mirna Muis dan Bachtiar Murtala).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik morfologi kanker payudara berdasarkan *ultrasonography* dan *strain elastography* dengan reseptor estrogen melalui hasil pemeriksaan imunohistokimia.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan metode kajian potong lintang. Penelitian dilakukan di Bagian Radiologi Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar dari Oktober 2018 sampai dengan Februari 2019. Sampel penelitian sebanyak 40 orang yang datang dengan kanker payudara. *Gray scale ultrasonography* dan *strain elastography* digunakan terhadap sampel untuk menilai morfologi dan kekakuan lesi payudara. Analisis data menggunakan statistik melalui uji diagnostik *chi-Square*, uji Mann-Whitney, dan ROC curve.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan rata-rata yang signifikan ($p > 0,05$) antara morfologi akustik posterior dan *strain ratio* pada kanker payudara dengan reseptor estrogen positif dan negatif. Hal ini menunjukkan morfologi lesi kanker payudara dengan reseptor estrogen positif dominan memiliki akustik posterior *shadowing*, sedangkan reseptor estrogen negatif tidak ada akustik posterior. Perbedaan rata-rata yang signifikan ($p > 0,05$) pada *strain ratio elastography* menunjukkan bahwa lesi kanker payudara dengan reseptor estrogen positif memiliki kekuatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan lesi dengan reseptor estrogen negatif. Nilai median *strain ratio* 5,71 pada reseptor estrogen positif dan 2,75 pada reseptor negatif.

Kata kunci: *ultrasonography gray scale*, *strain elastography*, kanker payudara, reseptor estrogen



ABSTRACT

INGGRID MUSTAKIM. *Morphology Characteristics of Breast Cancer Based on Ultrasonography and Strain Elastography in Comparison with the Treatment Result of Estrogen Receptor* (supervised by **Mirna Muis** and **Bachtiar Murtala**)

This study aims to find out the morphology characteristics of breast cancer based on ultrasonography and strain elastography with estrogen receptor through the result of immunohistochemistry treatment.

This research was a descriptive study with cross sectional study method. The research was conducted in Radiology Unit of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital of Makassar from October 2018 to February 2019. The sample consisted of 40 people having breast cancer. Grayscale ultrasonography and strain elastography were used for samples to assess the morphology and the stiffness of breast lesion. The data were analysed using statistics through diagnostic chi square, Mann-Whitney, and ROC curve tests.

The results of the research indicate that there is significant average difference ($p > 0.05$) between posterior acoustics and strain ratio of breast cancer with positive and negative estrogen receptor. This indicates that the morphology of breast cancer lesion with dominant positive estrogen receptor has shadowing posterior acoustics, while negative estrogen receptor does not have posterior acoustics. Significant average difference ($p > 0.05$) of strain ratio elastography indicates that breast cancer lesion with positive estrogen receptor has a higher stiffness compared to lesion with negative estrogen receptor. The median value of strain ratio is 5.71 for positive estrogen receptor and 2.75 for negative receptor.

Key words: ultrasonography grayscale, strain elastography, breast cancer, estrogen receptor



Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR ISI

	HALAMAN
Daftar Isi	xi
Daftar Tabel	xiv
Daftar Gambar	xvi
Daftar Singkatan	xvii
Daftar Diagram	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Definisi	7
B. Epidemiologi	8
C. Patogenesis	9
D. Ekspresi gen pada Kanker Payudara	12
E. Faktor Resiko	13
F. Anatomi Payudara	16
G. Matriks Ekstraseluler Jaringan Payudara	17
H. Vaskularisasi Payudara	20
I. Fisiologi Payudara	22



J. Diagnosis	22
K. Terapi	45

BAB III KERANGKA PENELITIAN

A. Kerangka Teori	49
B. Kerangka Konsep	50

BAB IV METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	51
B. Tempat dan Waktu penelitian	51
C. Populasi penelitian	51
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	52
E. Besar Sampel	52
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	52
G. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	53
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	54
I. Ijin penelitian dan Ethical Clearance	56
J. Cara Kerja	56
K. Alur penelitian dan Pengumpulan Data	59
L. Pengolahan dan Anaisis Data	60

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian	61
Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan	



demografik dan letak lesi	62
2. Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan	
Morfologi	64
3. Sebaran Karakteristik Sampel berdasarkan Skor Tsukuba	65
4. Sebaran Karakteristik Sampel Berdasarkan	
Reseptor Estrogen	66
5. Hubungan Morfologi Lesi dengan Reseptor Estrogen	66
6. Hubungan Elastisitas Lesi dengan Reseptor Estrogen	73
B. Pembahasan	76
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	85
B. Saran	86



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Sebaran sampel berdasarkan Demografik dan Letak lesi	62
2. Sebaran Sampel berdasarkan Hasil Patologi Anatomi	63
3. Sebaran Karakteristik morfologi berdasarkan Ultrasound Grayscale	64
4. Sebaran Skor Tsukuba terhadap Kanker Payudara	66
5. Sampel Sebaran Penelitian Berdasarkan Reseptor Estrogen	66
6. Sebaran Sampel Menurut Bentuk Lesi Terhadap Reseptor Estrogen	67
7. Sebaran Sampel Menurut Margin Lesi Terhadap Reseptor Estrogen	67
8. Sebaran Sampel Menurut Orientasi Lesi Terhadap Reseptor Estrogen	69
9. Sebaran Sampel Menurut Pola Ekho Lesi Terhadap Reseptor Estrogen	70
10. Sebaran Sampel Menurut Akustik Posterior Lesi Terhadap Reseptor Estrogen	70
Sebaran Sampel Menurut Kalsifikasi Lesi Terhadap Reseptor Estrogen	71



12. Sebaran Sampel Menurut Tanda Sekunder Terhadap	
Reseptor Estrogen	73
13. Sebaran Sampel Menurut Skor Tsukuba Terhadap	
Reseptor Estrogen	73
14. Sebaran Sampel Menurut Ratio Elastografi terhadap	
Reseptor Estrogen	74



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Anatomi payudara	17
2	Kuadran Payudara	20
3	Vaskularisasi payudara	21
4	USG Grayscale kanker duktal invasif	27
5	USG Grayscale Fibroadenoma	28
6	USG Grayscale Kista simple	28
7	Strain Elastografi	33
8	Skor Tsukuba	35
9	Strain elastografi Skor Tsukuba 5	36
10	Strain elastografi kanker ductal invasif	36
11	Strain elastografi kanker fibroadenoma	37
12	Strain elastografi kanker musinosus	37
13	Pemeriksaan IHC reseptor estrogen dan progesterone	44
14	ultrasound grayscale : bentuk lesi	68
15	ultrasound grayscale : margin lesi	69
16	ultrasound grayscale : Pola ekho lesi	71
17	ultrasound grayscale : Tanda sekunder	73
18	Strain Elastography : skor tsukuba 4	75
	Strain elastography : skor tsukuba 5	76



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
ER	Reseptor Estrogen
PR	Reseptor Progesteron
<i>Her2</i>	<i>Human Epidermal Growth factor Reseptor 2</i>
SE	Strain Elastografi
USG	<i>Ultrasonography</i>
WHO	<i>World Health organization</i>
IDC	<i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
ILC	<i>Invasive lobular carcinoma</i>
P13K	<i>Phosphatidylinositol-3 Kinase</i>
BCT	Breast Conservating Therapy
SOB	Salpingo Ovariektomi Bilateral
ROI	Region of Interest



DAFTAR DIAGRAM

Nomor		halaman
1	ROC curve	75
2	Karakteristik morfologi dan elastisitas kanker payudara pada reseptor estrogen positif dan negatif	84



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1	SURAT REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
LAMPIRAN 2	LEMBAR INFORM CONSENT
LAMPIRAN 3	LEMBAR ANAMNESA
LAMPIRAN 4	DATA SAMPEL PENELITIAN
LAMPIRAN 5	CURRICULUM VITAE



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker payudara merupakan kanker tersering di dunia, ditemukan 25% dari seluruh kejadian kanker berdasarkan data Globocan tahun 2012. (Howlader, 2014) Insiden kanker payudara memiliki peringkat pertama di Amerika Serikat. (Zeleniuch, 2005) Negara-negara Asia Pasifik juga menyumbang tingginya angka kejadian kanker payudara. Indonesia adalah negara ketiga dengan insiden kanker payudara tertinggi di kawasan Asia Pasifik. (Youliden, 2014) Kanker payudara merupakan kanker tersering yang ditemui di Indonesia. Berdasarkan data laporan badan registrasi kanker perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2011, didapatkan 4729 atau 28,13% kasus kanker payudara dari seluruh keganasan pada perempuan. (Badan registrasi kanker, 2015)

Angka kematian yang disebabkan kanker payudara di seluruh dunia diperkirakan sebanyak 522.000 pada tahun 2012. Angka kematian ini mengalami penurunan sekitar 2 % per tahun di beberapa Negara, antara lain Australia, New Zealand dan Negara-negara Uni Eropa. (Youliden, 2014; Duffi, 2012) Beberapa kepustakaan menyatakan bahwa penurunan angka kematian dan peningkatan kesintasan pada kanker payudara, dipengaruhi oleh deteksi dini dan pengobatan yang optimal. (Zeleniuch, 2005; Duffy,



Diagnosis dini pada penderita kanker duktal invasif payudara selama ini adalah menggunakan pemeriksaan histopatologik, dengan melakukan penilaian terhadap derajat keganasan kanker duktal invasif payudara, yaitu dengan menggunakan sistem Bloom dan Richardson. Sistem tersebut berdasarkan pada bentukan tubulus (kelenjar), derajat pleomorfisitas inti dan tingkat aktivitas mitosis sel kanker. Derajat bentukan tubulus, pleomorfisitas inti dan tingkat aktivitas mitosis sel kanker, dinilai dalam skor 1, 2 dan 3 (Rosai, 2004; Schinitt, 2010)

Berdasarkan WHO, tipe histologis dan derajat kanker merupakan penting dalam diagnosis dan prognosis element morfologi dalam terapi kanker payudara. Prognosis dan elemen prediksi terhadap respon terapi ditambahkan yaitu derajat histologi, hormone reseptor (estrogen (ER) dan progesteron (PR)) dan status HER2. Sejak tahun 2000. Kanker payudara, terutama invasive ducal cancer, telah diklasifikasikan kembali berdasarkan perubahan genomic yang mendasari prognosis tinggi yang berbeda-beda. Klasifikasi molekuler intrinsic ini dibedakan atas subtype Luminal A, luminal B, HER2 positif, basal like, dan triple-negatif. (Boisserie, 2013)

Standar pengobatan kanker payudara saat ini tidak lagi bersifat tunggal tetapi secara multimodalitas terpadu antara pembedahan, kemoterapi, radioterapi, hormonal terapi, biologi terapi dan terapi suportif. Meskipun telah banyak kemajuan dalam penanganan kanker payudara,

, 2003)



ASCO dan Collage of American Pathologists (CAP) bergabung untuk membuat evidence-based guideline pada test yang optimal dalam mengetes estrogen receptor (ER) dan progesterone reseptor (PR). Guideline menyarankan status ER dan PR harus ditetapkan untuk seluruh individu kanker payudara yang berkurang. Tujuan dari kedua tes tersebut adalah untuk memberikan terapi endokrin bagi pria maupun wanita yang menderita kanker payudara. Penderita dengan kanker payudara yang rekuren harus selalu dilakukan pemeriksaan reseptor hormone sehingga rencana terapi dapat dilakukan berdasarkan informasi biologi terbaru. (Hammond, 2010)

Dalam satu decade ini, penggunaan ultrasonography bagi lesi payudara telah berkembang dari membedakan antara massa kistik dan massa solid menjadi penyaringan terhadap kanker payudara. Beberapa penelitian menemukan penggunaan elastography memberikan karakteristik lebih lanjut terhadap lesi payudara. (Nariya Cho et all, 2011)

Saat ini, strain elastography (SE) menjadi alat yang penting dalam mendiagnosa kanker payudara, dimana SE telah berhasil membedakan lesi payudara yang ganas dan jinak, serta meningkatkan spesifitas dan akurasi ultrasound konvensional dalam menilai lesi payudara. Prinsip dasar SE adalah koefisien elastisitas, yang bervariasi diantara jaringan-jaringan payudara : jaringan adipose, fibrosis, noninvasive ductal kanker dan

ductal kanker. Lesi yang malignant lebih padat kaku dibandingkan benign. Secara histologis, kanker payudara bermacam-macam, factor



patologik penting dalam mengklasifikasi kanker payudara, terapi dan prognosisnya. Penelitian dasar telah mengungkapkan bahwa kekakuan kanker memiliki kaitan dengan progresivitas kanker, jumlah kolagen matriks ekstraseluler memiliki peranan terhadap kekakuan kanker, penelitian klinis juga telah mengindikasikan kekakuan kanker sesuai dengan progresivitas penyakit. (Ye Jin, 2017)

US elastograhya dapat membantu secara semiquantitative mengukur kekakuan dengan cara mengukur perubahan pixel yang dibandingkan dengan sekitarnya secara real time. (Nariya Cho et al, 2011).

Meskipun memiliki tipe histopatologi yang sama, namun kanker payudara dapat memiliki manifestasi klinis, morfologi maupun tingkat elastisitas yang bervariasi dimana hal-hal tersebut dapat menyebabkan perbedaan dalam respon terhadap terapi hormonal.

Pemeriksaan imunohistokimia saat ini dijadikan patokan dalam menilai respon suatu kanker payudara terhadap terapi hormonal. Oleh sebab itu kami tertarik melakukan penelitian yang menilai karakteristik antara morfologi dan elastisitas kanker payudara melalui pemeriksaan USG gray scale dan elastografi terhadap hasil imunohistokimia reseptor estrogen suatu lesi malignansi sehingga diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan nilai prediksi arah yang tepat serta prognosis suatu lesi payudara malignansi.



B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- Apakah morfologi Kanker payudara dari pemeriksaan USG Gray Scale dapat digunakan dalam memperkirakan ada tidaknya reseptor estrogen pada kanker payudara
- Apakah strain elastografi USG payudara dapat digunakan dalam memperkirakan adanya reseptor estrogen pada kanker payudara?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui karakteristik morfologi kanker payudara berdasarkan ultrasonografi dan strain elastography dengan reseptor estrogen melalui hasil pemeriksaan imunohistokimia.

2. Tujuan Khusus

- a. Menentukan morfologi kanker payudara dengan menggunakan USG gray scale
- b. Menentukan elastisitas kanker payudara dengan menggunakan strain elastography



- c. Membandingkan gambaran morfologi kanker payudara dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia reseptor estrogen
- d. Membandingkan hasil penilaian elastisitas dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai karakteristik morfologi kanker payudara dengan reseptor estrogen dengan menggunakan USG Gray scale
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai elastisitas kanker payudara dengan reseptor estrogen dengan menggunakan Strain Elastografi.
3. Jika pada penelitian ini, morfologi dan elastisitas USG gray scale dapat memberikan informasi mengenai adanya reseptor estrogen pada kanker payudara, maka modalitas non invasif ini dapat membantu klinisi dalam menentukan tindakan yang tepat pada penderita kanker payudara sehingga dapat mengurangi tingkat morbiditas dan mortalitas
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah yang berguna bagi penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi

Kanker merupakan ancaman yang besar bagi kesehatan masyarakat di dunia. Kanker timbul ketika sel pada organ tubuh kita mulai tumbuh diluar kendali. Sel yang normal membelah diri dan tumbuh dengan cara biasa, namun kanker tidak demikian. Mereka terus bertumbuh dan semakin bertambah banyak dibandingkan dengan sel yang normal. Biasanya pembelahan sel yang abnormal membentuk benjolan yang disebut tumor. Tidak semua kanker memiliki sifat yang menyebar. Kanker yang tidak menyebar disebut tumor jinak. Sel dari tumor jinak tidak menyebar ke organ tubuh lain, sementara tumor yang ganas dapat menyebar dari kanker primer dan melalui aliran darah menuju bagian tubuh yang lain.

Kanker adalah penyakit akibat mutasi sekumpulan gen pada sel tubuh yang mengatur proses-proses penting, yaitu siklus pembelahan sel, pengaturan kematian sel (apoptosis), dan pertahanan kestabilan atau integritas genom (bentuk jamak dari gen). Mutasi gen dapat terjadi dari dua sumber yaitu internal dan eksternal. Sumber internal meliputi mutasi yang disebabkan oleh kesalahan, paparan radikal bebas dari proses metabolik, serta kesalahan replikasi DNA dan kromosom. Sementara sumber eksternal berasal dari lingkungan, yaitu paparan radiasi polusi, virus, dan makanan. Secara



sederhana, ketidakstabilan genom akibat paparan dari sumber internal maupun eksternal merupakan syarat utama terjadinya kanker.

Tumor adalah istilah umum untuk setiap benjolan pada payudara yang dapat bersifat jinak dan ganas. (Segen, 2006) Tumor payudara ganas atau disebut juga kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar dan jaringan penunjang payudara, tidak termasuk kulit payudara. (DEPKES, 2010). Penyebab spesifik kanker payudara belum diketahui. Beberapa penelitian menunjukkan deteksi dini pada kanker payudara merupakan kunci kesuksesan terapi.

Epidemiologi

Menurut data *GLOBOCAN (IARC)* tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 43,3%, dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. (KEMENKES RI, 2015). Hampir seperempat (24%) dari semua kanker payudara didiagnosis di Wilayah Asia Pasifik (sekitar 404.000 kasus dengan angka kejadian 30 per 100.000), dengan jumlah terbesar berada di China (46%), Jepang (14%) dan Indonesia (12%). Di Asia tenggara, insidens tertinggi kanker payudara berada di Singapura, dimana angka kejadiannya 65 per 100000 penduduk. (Bhatia,



Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 0,5 per 1000 perempuan. (Kemenkes RI,

2015). Data Badan Pusat Statistik di Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2015 terdapat 3036 penderita kanker payudara. Untuk Kota Makassar sendiri terdapat 170 kasus kanker payudara dan sekitar 317 kasus perempuan yang terdeteksi memiliki kanker payudara.

Patogenesis

Perubahan pada sel-sel kanker biasanya disebabkan oleh mutasi pada gen pengkode protein (*protein-encoding genes*) yang meregulasi pembelahan sel normal. Gen-gen tersebut terbagi menjadi 3 grup, yaitu (Annenberg learner, 2003):

- *Proto-oncogenes*, yaitu gen yang memproduksi protein yang secara normal meningkatkan pembelahan sel atau menghambat proses kematian sel normal. *Proto-oncogenes* yang mengalami mutasi disebut *oncogenes* yang mengaktivasi sinyal pengkodean sehingga faktor yang menstimulasi pertumbuhan sel terus menerus diproduksi.
- *Kanker suppressors*, yaitu gen yang memproduksi protein yang berfungsi menghambat pembelahan sel atau memacu kematian sel.

Mutasi pada gen tersebut menyebabkan mekanisme *kanker suppressors* tidak berfungsi, sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan membentuk kanker.



- *DNA (Deoxyribonucleic acid) repairs genes*, yaitu gen yang menghambat mutasi yang dapat menyebabkan timbulnya kanker. Gen-gen ini berperan dalam memulihkan DNA dan kromosom yang rusak karena faktor-faktor lingkungan seperti *ionizing radiation*, sinar UV (ultraviolet) dan zat-zat kimia dapat menyebabkan mutasi.

Keganasan berkembang akibat mekanisme replikasi dan fungsi sel berubah secara menyeluruh dimulai dari mutasi genetik yang menimbulkan perubahan fenotip/morfologi, kemudian muncul perubahan kebiasaan sel dan perubahan kebiasaan klinik yang akhirnya memacu timbulnya keganasan. (Azhar, 2000)

Tumor jinak tumbuh dan berkembang perlahan, biasanya membentuk suatu tepi jaringan berserat terkompresi yang disebut kapsul yang memisahkan tumor dari jaringan induk. Kapsul ini sebagian besar terdiri dari matriks ekstraselular yang diendapkan oleh sel stroma seperti fibroblas, yang diaktifkan oleh kerusakan akibat hipoksia akibat tekanan kanker yang meluas. Enkapsulasi semacam ini tidak mencegah pertumbuhan tumor namun menciptakan rangkaian jaringan yang membuat kanker menjadi diskrit, mudah teraba, mudah bergerak dan mudah di bedah. (Robbins dan Cotran, 2015).

Kanker payudara memiliki batas yang kurang baik dan tidak jelas dari jaringan normal di sekitarnya. Kanker payudara secara perlahan

dan membentuk kapsul fibrosa yang menginvasi struktur normal terdekat. Massa pseudokapsul ini menunjukkan sel-sel yang



mampu menembus margin kanker dan menginvasi area sekitar, pola pertumbuhan seperti *crablike* merupakan tanda khas dari kanker. (Robbins dan Cotran, 2015).

Sel epitel-stroma mengatur laju pertumbuhan kanker dan membantu menentukan derajat invasi dan potensi metastasis. Kekakuan kanker terutama di regulasi oleh interaksi antara sel kanker, sel stromal dan matrix extracellular yang dianggap sebagai awal pembentukan *microenvironment*. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat kekakuan kanker dapat menyebabkan progresifitas kanker. (Hayashi et al, 2015; Insana et al, 2004)

Kanker tumbuh dalam serangkaian tahap perkembangan yang disebut *multistep tumorigenesis*, yaitu

- Tahap Inisiasi, terjadi banyak mutasi pada kumpulan gen yang mengatur fungsi utama sel, misalnya replikasi sel. Kerusakan atau mutasi gen ini bersifat menetap, akumulatif, dan dapat diwariskan ke sel tubuh (somatik) generasi berikutnya melalui proses mitosis. Tanpa adanya inisiasi lesi genetik, kanker tidak akan terjadi
- Tahap Promosi, terjadi proses seleksi terhadap sel-sel yang telah mengalami mutasi pada tahap inisiasi. Pada seleksi ini terjadi ketika ada paparan faktor yang memicu replikasi sel. Misalnya, paparan hormon pada rahim dan kelenjar payudara wanita yang memicu replikasi sel. Sel yang telah mengalami akumulasi mutasi gen juga akan bereplikasi

hingga jumlahnya meningkat. Hormon tidak menimbulkan mutasi,



tetapi akan memperbanyak sel-sel yang telah mengalami mutasi sehingga hormon termasuk sebagai faktor atau agen promosi.

- Tahap Progresi, terjadi ketika sel yang telah mengalami mutasi terpromosikan menjadi sel kanker dan tidak bisa kembali menjadi sel normal. Mutasi yang terjadi sudah berlebihan sehingga timbul ketidakstabilan genom yang masif. Akibatnya, muncul fenotipe baru, seperti kemampuan untuk meninggalkan lokasi awalnya, menembus batas jaringan normal, dan berpindah ke organ lain (metastasis). Sel dengan kombinasi mutasi yang benar-benar cocok untuk mempertahankan hidupnya akan lolos seleksi dan berkembang menjadi semakin ganas.

Ekpresi gen pada kanker payudara

Terdapat dua tipe estrogen reseptor yang ada yaitu alpha dan beta. ($ER\alpha$ dan $ER\beta$). Beberapa jaringan mengekspresikan reseptor ini yaitu payudara, ovarium dan endometrium mengekspresikan $ER\alpha$, sementara ginjal, otak, paru dan beberapa organ lainnya mengekspresikan $ER\beta$. (wong et al, 2018).

Kedua ER subtype membawa DNA ikatan domain dan berasal pada nucleus dan cytosol. Ketika estrogen masuk ke sel, akan berikatan dengan ER. Kompleks ini bermigrasi ke nucleus dan menyebabkan produksi protein yang menginduksi terjadi perubahan di dalam sel, (wong et al, 2018).



1. Peranan estrogen pada progresi dan perkembangan kanker payudara.

Dua hipotesis utama yang mencoba untuk menjelaskan efek tumorigenic dari estrogen adalah (i) efek genotoksik dari metabolit estrogen melalui radikal (*initiator*) dan (ii) properti hormonal estrogen menginduksi proliferasi dari kanker seperti premalignant sel (*promotor*)

2. Peranan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)

HER2 berasal dari rumpun epidermal growth factor receptor (EGFR) dan sampai saat ini tidak diketahui memiliki ligand. Meskipun demikian protein ini telah menunjukkan bentuk cluster di dalam membrane sel pada tumor ganas payudara. Mekanisme karsinogenesis masih banyak yang belum diketahui, namun over ekspresi dihubungkan dengan perumbuhan kanker yang cepat, ketahanan hidup yang singkat, dan rendahnya respon terhadap agen kemoterapi (Wong et al, 2018).

Faktor Risiko

Menurut Shah (2014), ada beberapa hal yang menjadi faktor risiko terjadinya kanker payudara yaitu :

1. Jenis kelamin : perempuan atau wanita adalah faktor risiko yang paling

signifikan untuk terjadinya kanker payudara. Walaupun laki-laki juga terdampak terkena kanker payudara, khusus pada wanita terjadi perubahan pertumbuhan sel-sel payudara yang konstan, terutama karena



aktivitas hormon estrogen dan progesteron. Aktivitas kedua hormon inilah wanita memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami kanker payudara.

2. Usia : kanker payudara meningkat insidennya seiring dengan bertambahnya usia. Pada wanita di bawah 40 tahun, angka penderita kanker payudara tergolong rendah. Di Amerika Serikat, hanya 5% perempuan dengan diagnosis kanker payudara yang usianya di bawah 40 tahun. Insiden akan meningkat setelah usia 40 tahun dan tertinggi pada wanita dengan usia 70 tahun.

3. Faktor-faktor reproduksi :

- Menarche dan Menopause , menarche melambangkan perkembangan lingkungan hormonal yang matur pada wanita muda dan awal dimulainya siklus bulanan dari hormon yang menginduksi ovulasi, menstruasi dan proliferasi sel-sel di payudara dan endometrium. Usia menarche yang lebih muda secara konsisten diasosiasikan dengan meningkatnya risiko kanker payudara. Sedangkan menopause menurunkan risiko kanker payudara ketika menopause nampaknya berkaitan dengan reduksi pembelahan sel payudara akibat berhentinya siklus menstruasi. Selain itu, saat menopause terjadi juga penurunan kadar hormon endogen, yang secara substantif memang lebih rendah dibandingkan selama premenopause.



- Laktasi, terdapat dua mekanisme biologis utama yang dapat memicu efek protektif terhadap kanker payudara: menyusui dapat menghasilkan diferensiasi terminal yang lebih lanjut dari epitel payudara, juga dapat menunda siklus ovulasi setelah melahirkan. Yang menyusui dalam jangka waktu lama, terjadi penurunan insiden kanker payudara.
- 4. Riwayat kanker payudara : dibedakan menjadi proliferasif dan non proliferasif. Non proliferasif tidak berhubungan dengan keganasan payudara. Kanker proliferasif meningkatkan resiko keganasan payudara.
- 5. Riwayat keluarga : sekitar 3-10% penderita mempunyai riwayat herediter. Turut pula mempengaruhi adalah jumlah keluarga yang terkena, hubungan kandung atau tidak dan usia saat di diagnosis.
- 6. Paparan hormon endogen dan faktor reproduksi (yang berhubungan dengan peran ovarium). Dalam hal ini terjadi peningkatan keganasan pada menarche usia muda (12 tahun), nulipara, anak pertama lahir > 35 tahun, menyusui jangka lama, menopause lanjut (>55 tahun). Dikatakan bahwa resiko keganasan akan menurun dengan dilakukannya ovariectomi.
- 7. Paparan hormon eksogen berupa pemberian terapi hormonal jangka lama.
- 8. Diet dan pola hidup, makanan berlemak dan konsumsi alkohol

meningkatkan risiko keganasan payudara karena berhubungan dengan peningkatan estrogen.



9. Radiasi , paparan radiasi pada usia >40 tahun memberikan risiko rendah sedangkan anak-anak yang mendapat radiasi pada usia dini mempunyai risiko tinggi.

Anatomi Payudara

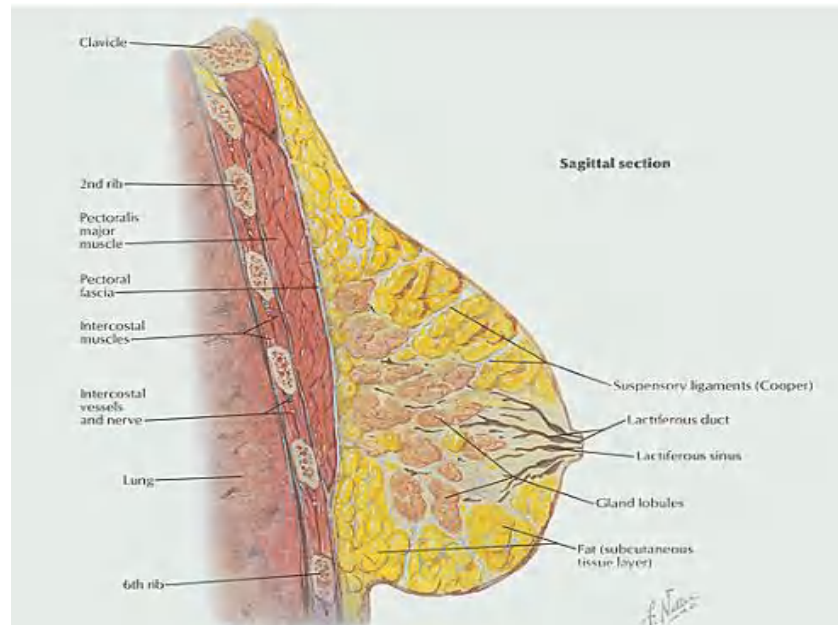
Pada wanita dewasa, payudara terletak di bagian depan sampai samping dinding dada, dari setinggi iga ke dua sampai iga ke tujuh dan terbentang dari tepi lateral sternum sampai linea axillaris media. Tepi lateral atasnya meluas sampai sekitar tepi bawah musculus pectoralis major dan masuk ke axilla. Besarnya ukuran payudara bervariasi tergantung usia seorang wanita dan dipengaruhi oleh faktor hormonal. Payudara mempunyai tiga lapisan yaitu lapisan subkutan yaitu lapisan bawah kulit yang terdiri dari kulit, jaringan lemak bawah kulit dan jaringan ikat luar. Lapisan kedua adalah lapisan mammaria yang terdiri dari kelenjar, duktus dan jaringan ikat, lapisan ketiga adalah lapisan retromammaria yaitu lapisan belakang payudara yang terdiri dari lemak belakang payudara, otot dan jaringan ikat dalam.

Secara umum, payudara terdiri atas dua jenis jaringan yaitu :

1. Jaringan glandular (kelenjar) : Kelenjar susu (lobus) dan salurannya (duktus)

Jaringan stromal (penopang) : Jaringan lemak, jaringan ikat dan saluran limfe. (Rosai, 2002).





Gambar 2.1. Anatomi payudara potongan sagital (Netter, 2011)

Menurut Seymour (2000) setiap payudara terdiri atas 15-20 lobus yang tersusun radier dan berpusat pada papilla mamma. Dari tiap lobus keluar duktus laktiferus, pada bagian terminal duktus laktiferus terdapat sinus laktiferus yang kemudian menyatu terus ke puting susu dimana ASI dikeluarkan. Saluran utama tiap lobus memiliki ampulla yang membesar tepat sebelum ujungnya yang bermuara ke papilla. Tiap papilla dikelilingi oleh daerah kulit yang berwarna lebih gelap yang disebut areola mamma. (Seymour dan Schwartz, 2000).

Matriks ekstraseluler jaringan payudara



struktur epitelial pada payudara berasal nipple, membentuk cabang ductus dan berakhir pada terminal ductal lobular unit,

dimana cairan susu dibentuk. Ductus payudara dan lobules-lobulus merupakan struktur yang berlapis-lapis yaitu : (Robertson, 2015)

1. Lapisan paling dalam merupakan sel epitelial luminal yang berfungsi untuk mensekresikan susu selama laktasi
2. Lapisan kedua yang menyelubungi sel epitelial adalah sel myoepithelial, merupakan sel-sel kontraktil yang mensekresikan dan mengatur protein matriks ekstraseluler
3. Dibawah kedua lapisan tersebut merupakan lapisan khusus matriks protein yang membentuk membran basalis

Lapisan sel myoepithelial diyakini memiliki peranan sebagai tumor suppressor pada jaringan payudara yang normal karena kemampuannya dalam mensekresikan protein khusus matriks ekstraseluler dari membran basalis. Lapisan sel myoepithelial menghilang pada progresivitas kanker. Sel myoepitelial disekitar tumor mengalami pergeseran sekresi protein matriks ekstraseluler, kehilangan ekspresi tumor suppressive laminin dan peningkatan ekspresi kolagen

Membran basalis, struktur berlapis-lapis yang kompleks dan bersilangan antara multiple laminin, collagen IV dan kolagen lain, proteoglikans. Hilangnya membran basalis merupakan stadium utama dimana progresi malignansi tinggi. Lapisan paling dalam membran basalis merupakan jaring-jaring laminin

luminal sel mengekspresikan Cytokeratins (CK 7, 8, 18, 19),
l membrane antigen (EMA), milk fat globule membrane antigen



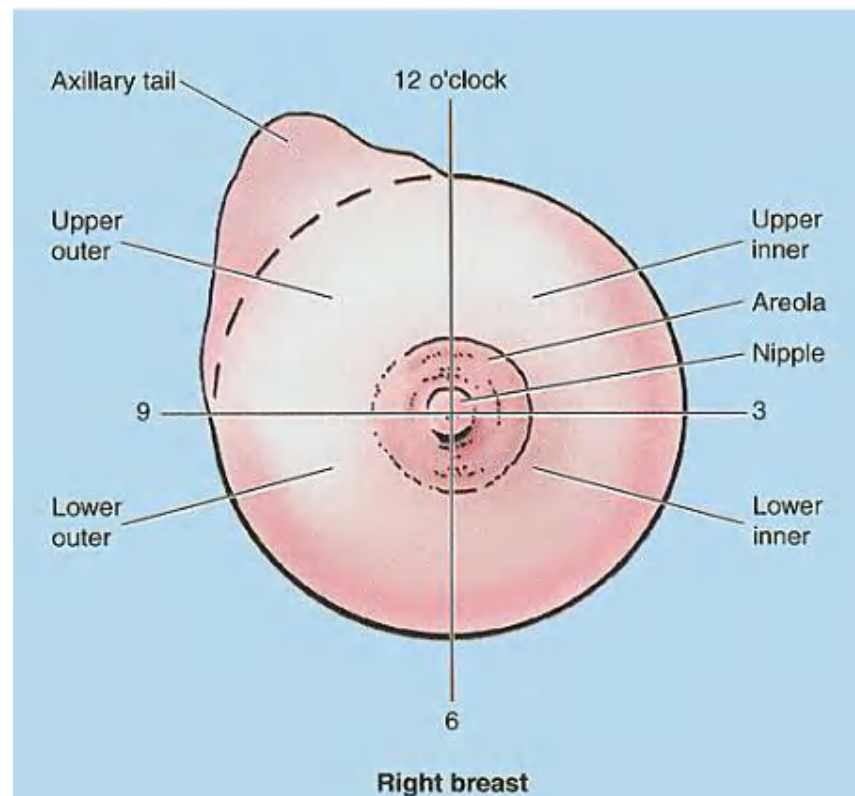
(MFGM), α -lactalbumin, estrogen receptor (ER), dan progesterone receptor (PR), myoepithelial sel mengekspresikan sel basal tipe CKs dan spesifik marker : aktin otot polos, calponin, S100 dan p63, sementara tipe sel membrane basal mengekspresikan sitokeratin yang berbeda. (Bocker, 1992; Ichihara, 1997; Yeh, 2008)

Disekitar ductus dan lobules dari epitel glandula terdapat stroma payudara yang berisi adiposit, fibroblast dan kapiler-kapiler dengan perpaduan yang berbeda-beda pada masing-masing matriks ekstraseluler. stroma matriks ekstraseluler memiliki peranan dalam tumorigenesis. Microarchitectural dari collagen jaring fibrilar pada stroma diyakini memiliki peranan dalam menentukan kekakuan dari stromal ekstraseluler, dicurigai bahwa kekakuan stroma dapat memicu tumor untuk menjadi lebih progresif. (Robertson, 2015)

Menurut Hoskins et, al (2005) Untuk mempermudah menyatakan letak suatu kelainan, payudara dibagi menjadi empat regio, yaitu :

- a. Kuadran atas bagian medial (kuadran superomedial)
- b. Kuadran atas bagian lateral (kuadran superolateral)
- c. Kuadran bawah bagian medial (kuaran inferomedial)
- d. Kuadran bawah bagian lateral (kuadran inferolateral)





Gambar 2.2. Kuadran payudara (Dashner, 2011)

Vaskularisasi Payudara

1. Arteri

Payudara mendapat perdarahan dari :

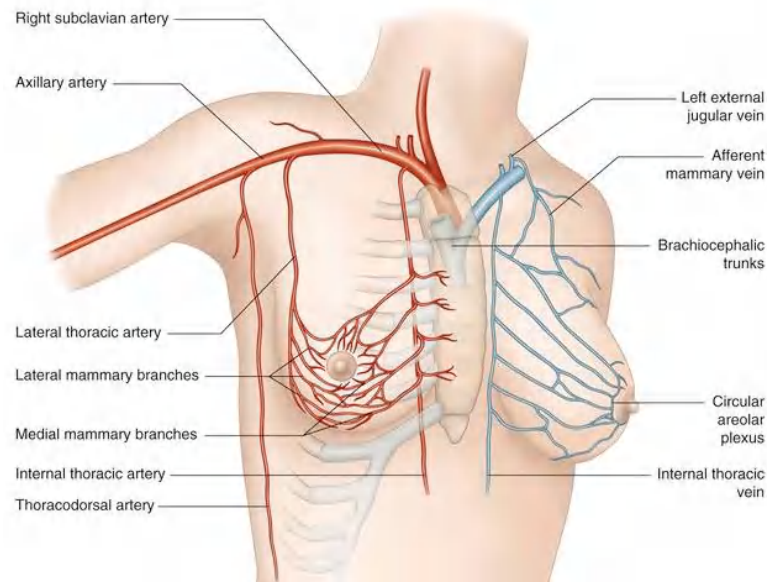
- Cabang-cabang perforantes arteri mammae interna.
- Rami pektoralis arteri thorako-akromialis
- Arteri thorakalis lateralis (arteri mammae eksternal)
- Arteri thorako-dorsalis



terdapat tiga grup vena :

Cabang-cabang perforantes vena mammae interna

- Cabang-cabang vena aksillaris
- Vena-vena kecil bermuara pada vena interkostalis. (Hughes, 2000)



Gambar 2.3. Vaskularisasi payudara (Dashner, 2011)

Perdarahan kelenjar payudara terdiri dari *rami mammarii mediales* dan *laterales*. *Rami mammaria mediales* berasal dari ramus perforans arteri thoracica interna/arteri mammae interna (merupakan cabang dari arteri subclavia) yang muncul pada intercostalis space II,III dan IV. *Rami mammaria laterales* berasal dari beberapa sumber yaitu arteri thoracica superior (cabang pertama arteri axillaris), arteri thoracica lateralis/arteri mammae eksterna (cabang kedua arteri axillaris), cabang pektoralis dari arteri thoracoacromialis (cabang kedua dari arteri axillaris) dan ramus perforans dari arteri intercostalis posterior II,III dan IV. Dari semua sumber *mammaria laterales*, arteri thoracica latealishlah yang paling dominan (JR, 2006).



Fisiologi Payudara

Fungsi utamanya adalah mensekresi susu untuk nutrisi bayi. Fungsi ini langsung dan diperantarai oleh hormon-hormon yang sama dengan yang mengatur fungsi sistem reproduksi. Oleh karena itu glandula mammae dianggap sebagai pelengkap sistem reproduksi. Glandula mammae mencapai potensi penuh pada perempuan saat *menarche*; pada bayi, anak-anak, dan pada laki-laki, glandula ini bersifat rudimenter. (Price, 2006)

Diagnosis

1. Riwayat dan pemeriksaan fisis

Riwayat klinis diarahkan untuk menilai risiko kanker dan menentukan ada atau tidaknya gejala-gejala yang mengindikasikan penyakit payudara. Ini harus mencakup usia *menarche*, status menopause, kehamilan sebelumnya dan penggunaan kontrasepsi oral atau terapi hormon post-menopause. Riwayat pribadi kanker payudara dan usia saat diagnosis, serta riwayat kanker lainnya yang diobati dengan radiasi. Sebagai tambahan, sejarah keluarga dengan kanker payudara dan / atau kanker ovarium pada relatif tingkat pertama harus ditentukan.

Riwayat tindakan / penyakit payudara harus dijelaskan, termasuk biopsi payudara sebelumnya. Setelah estimasi risiko untuk kanker payudara ditentukan (lihat diatas), pasien harus dievaluasi untuk gejala-gejala seperti nyeri payudara, sekret puting, kelemahan, nyeri tulang



dan penurunan berat badan. Pemeriksaan fisik harus mencakup inspeksi visual dengan pasien duduk tegak. Sekret puting, asimetri dan massa yang jelas harus diperhatikan. Permukaan kulit harus diperiksa untuk perubahan-perubahan seperti; lesung, eritema, *peau d' orange* (terkait dengan keganasan lokal atau kanker payudara inflamasi). Massa dievaluasi berdasarkan ukuran, bentuk, lokasi, konsistensi dan mobilitas. (Shah, 2014)

Penemuan dini kanker payudara dimulai dengan peningkatan kesadaran masyarakat tentang perubahan bentuk atau adanya kelainan di payudara mereka sendiri (SADARI/Pemeriksaan Payudara Sendiri). SADARI dimulai sejak menarche dan sebaiknya dilakukan setiap kali habis menstruasi(hari ke 10 siklus menstruasi). Pemeriksaan oleh tenaga medis terlatih (dokter) sebaiknya dilakukan setiap 3 tahun sekali pada perempuan 20-39 tahun dan setahun sekali pada perempuan usia 40 tahun ke atas. Apabila ditemukan benjolan pada pemeriksaan yang dilakukan oleh tenaga kesehatan terlatih, maka dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan menggunakan mammografi dan atau USG Gray Scale (Depkes,2010). Tanda-tanda yang harus diwaspadai adalah apabila terjadi penambahan yang tidak biasa pada ukuran payudara, salah satu payudara menggantung lebih rendah dari biasanya, terdapat lekukan seperti lesung pipit pada kulit payudara, retraksi papil payudara atau pada areola payudara, pembengkakan pada lengan bagian atas,



perubahan penampilan papilla payudara dan keluar cairan seperti susu atau darah dari salah satu papilla payudara (Depkes,2010)

2. Imaging

a. Mammografi

Mammografi adalah pencitraan medis khusus yang menggunakan dosis rendah sistem x-ray untuk melihat bagian dalam payudara. Mammogram dapat membantu dalam deteksi dini dan diagnosis penyakit payudara pada wanita. Mamografi memainkan bagian penting dalam deteksi dini kanker payudara karena dapat menunjukkan perubahan dalam payudara hingga dua tahun sebelum pasien atau dokter dapat merasakannya.. Noah, 2017)

Sistem klasifikasi BIRADS membagi payudara menjadi 4 tipe yaitu :

- Tipe A : hampir seluruh komposisi payudara adalah lemak
 - Tipe B : tampak area yang terdapat fibroglandular
 - Tipe C : densitas payudara heterogen yang dapat mengaburkan suatu massa
 - Tipe D : densitas payudara sangat tinggi, sensitifitas berkurang.
- (Noah, 2017)

b. Ultrasonografi



Ultrasonografi (USG) payudara menggunakan USG *Gray scale* Bmode (*Brightness Modulation*). Pada USG Bmode, echo yang

kembali ditampilkan sebagai spektrum abu-abu. Amplitudo echo diwakili oleh spektrum abu-abu, mulai dari warna hitam hingga putih (Block B, 2012). Echo yang lebih kuat/amplitudo yang tinggi akan ditampilkan sebagai titik yang lebih terang dibandingkan dengan eko yang lebih lemah (Sanders et al,2017).

Ultrasonografi mempunyai berbagai fungsi dalam mengevaluasi benjolan pada payudara. Dengan transduser linear berfrekuensi tinggi dan beresolusi tinggi, maka benjolan yang kecil dan gambaran detil dari suatu kanker dapat terlihat. (Paredes ES, 2007).

Keterbatasan USG adalah USG sangat tergantung operator yang melakukan pemeriksaan, selain itu skening dilakukan hanya pada area yang kecil pada suatu saat sehingga gambaran keseluruhan tidak tervisualisasi, hal ini dapat menyebabkan adanya kanker yang tidak terdeteksi. Hal-hal utama yang dinilai pada USG payudara antara lain bentuk, orientasi (hubungan long axis terhadap kulit, apakah paralel seperti yang biasa ditemukan pada fibroadenoma atau non paralel seperti pada umumnya kanker), tepi kanker, ekogenitas dan homogenitas matriks kanker serta attenuasi/*shadowing*. Hal-hal lain yang perlu diperhatikan adalah distorsi struktur sekitar, retraksi/angulasi ligamentum Cooper, dilatasi duktus, kalsifikasi dan perubahan pada kulit, jaringan lemak subkutan dan musculus pectoralis mayor. Echogenitas kanker



(anechoic, hypoechoic, hyperechoic and isoechoic) dibandingkan dengan ekogenitas jaringan lemak subkutan (Mendelson dkk.,2001).

Massa solid yang tidak menunjukkan tanda-tanda malignansi harus dianggap sebagai tumor benign. Tanda-tanda itu antara lain kanker yang hiperechoic, *parallel orientation*, *circumscribed margin* dan berbentuk elips(Raza dkk., 2010).

Tanda primer :

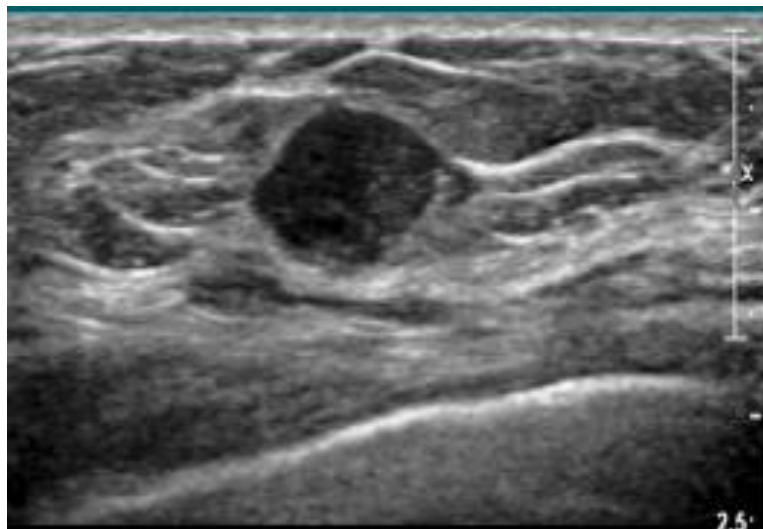
- a. Bentuk - lesi jinak : teratur (bulat / oval)
 - lesi ganas : tak teratur (irreguler)
- b. Batas - lesi jinak : circumscribed, obscured
 - lesi ganas : mikrolobulasi, indistinct, spiculated
- c. Pola ekho - lesi jinak : hypoechoic, homogen dan halus
 - lesi ganas : heterogen dan kasar
- d. Ekho posterior - lesi jinak : penyangatan
 - lesi ganas : ada/tidak ada (bayangan akustik Posterior/penyangatan)
- e. Bayangan samping - lesi jinak : uni/bilateral
 - lesi ganas : tidak ada

Tanda sekunder

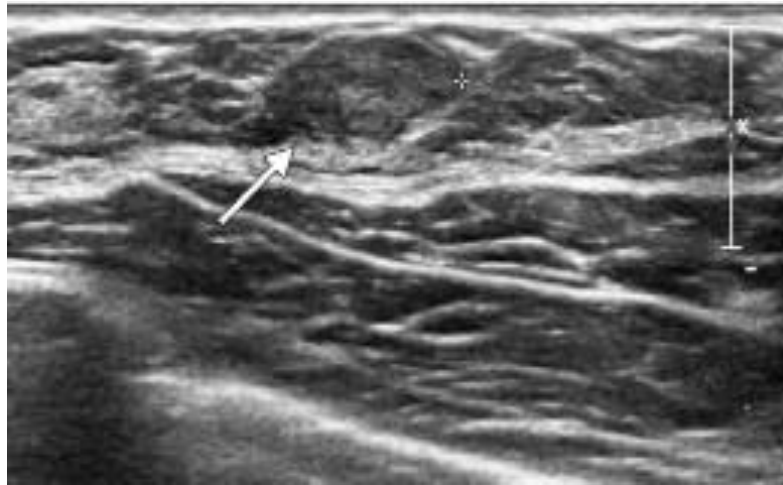
Lesi ganas : penebalan kulit, penebalan pada ligamentum cooperi, distorsi parenkim payudara sekitar lesi dan invasi ke kutis dan otot serta fasianya.



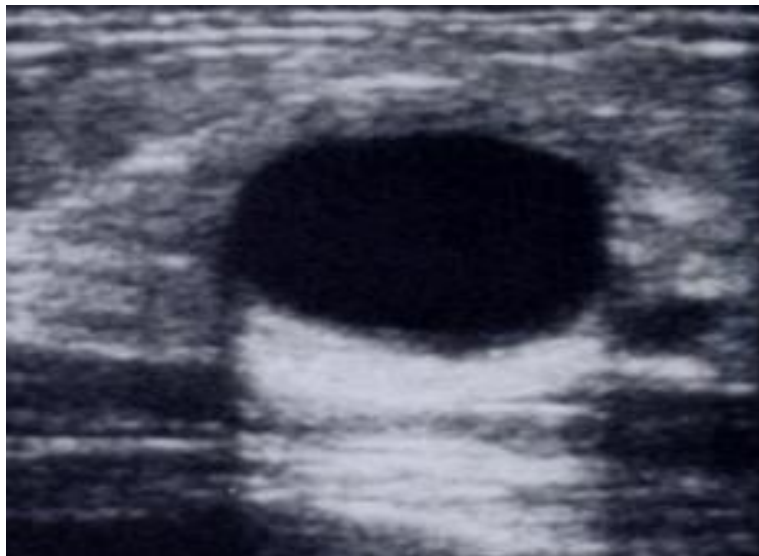
Pemeriksaan USG Gray Scale merupakan modalitas diagnostik pada wanita di bawah 35 th dengan densitas payudara yang tinggi karena mempunyai jaringan parenkim lebih banyak dibandingkan jaringan lemak dimana hal ini sulit dengan mammografi. Tiga gambaran struktur yang perlu diperhatikan adalah batas dan bentuk, internal *echo* dan bayangan *echo* posterior. (Makes, 2005)



Gambar 2.4. Massa solid hipoechoic, hasil pemeriksaan histopatologi adalah kanker duktal invasif. (Hooley et al, 2013)



Gambar 2.5. Wanita 27 tahun dengan benjolan payudara. Pemeriksaan USG menunjukkan massa superfisial bentuk oval dicurigai sebagai fibroadenoma. (Hooley et al, 2013)



Gambar 2.6. Kista simpel. (Venta Luz et al, 1994)

Tipe payudara berdasarkan USG Gray Scale terbagi 3 yaitu :

- a. Homogenous – fat
- b. Homogenous – fibroglandular
- c. Heterogenous



Pada awal tahun 2000, beberapa penulis perlihatkan faktor –faktor seperti grade tumor dan reseptor hormone (estrogen dan progesterone) dapat mempengaruhi tampilan radiografik .

Adanya reseptor hormone merupakan prognosis yang baik dan mengindikasikan kanker sensitive terhadap hormone. kanker yang memiliki hormone reseptor negatif memiliki prognosis yang lebih buruk. kanker dengan reseptor negatif lebih baik respon terhadap kemoterapi. (Boisserie, 2013)

Pada imaging kanker dengan reseptor positif memiliki bentuk yang irregular (pada 80% kasus), margin yang spikulated (pada 68%). Peripheral echogenic halo tampak pada 64% kanker dengan reseptor + dan HER (-). Dalam penelitian juga ditemukan bahwa kanker payudara dengan Reseptor positif cenderung memiliki posterior shadowing. (Boisserie, 2013)

Tipe luminal A dalam aplikasi klinis berhubungan dengan tipe kanker tubular, invasive ductal kanker (IDC) atau grade I atau grade II invasive lobular kanker (ILC), mengekspresikan kanker estrogen reseptor (R+) dengan indeks proliferasi yang rendah ($Ki67 < 15\%$, interpretasi dengan teknik immuno-histochemistry). Penelitian Taneja dengan menggunakan mammography. Grup luminal lebih sering memberikan margin yang spiculated dibandingkan subtype lainnya. Dengan sonography pada

an yang dilakukan oleh Au-Yong, hampir semua kriteria malignansi
ra memberikan gambaran bentuk irregular, margin angular atau



spikulated, dengan echogenic halo. Dan posterior shadow. Hubungan tumor dan parenkim menunjukkan reaksi desmoplastik dan menyebabkan perkembangan yang lebih lambat. Pada study retrospektif terhadap kekakuan pada elastography, Chang menghubungkan Emed dengan molekuler subtype. Chang menunjukkan bahwa tumor dengan Emed <50 KPa merupakan subtype luminal. (Boisserie, 2013)

Subtype luminal B dalam praktek klinis berhubungan dengan grade II dan III invasive kanker, mengekspresikan estrogen reseptor (R+), dengan nilai Her2 0, 1+, 2+ notamplified (luminal B HER2—) atau amplified (luminal B HER2+), dengan indeks proliferasi yang tinggi (KI67 > 15%). Kanker berkembang dengan mutasi BRCA 2 biasanya dimiliki oleh tipe molekuler ini. Dalam penelitian Taneja. Massa dengan bentuk yang spikulated lebih sering diamati pada grup luminal dibandingkan tipe yang lain. Lebih sering pada luminal B (33%) dibandingkan dengan tipe luminal A. distorsi arsitektural jarang pada luminal B dibandingkan subtype lainnya. Pada sonography, bentuk irregular (88% kasus) dan posterior shadow (85% kasus) biasanya ditemukan. (Boisserie, 2013)

Tipe Her2 (non-luminal) tipe ini dalam klinis berhubungan dengan grade II atau III invasive kanker, tidak mengekspresikan estrogen (R-), dengan Her2 score 3+ atau 2+ dengan berapapun nilai KI67. Pada mammography, massa dengan margin yang indistinct merupakan

istik yang paling sering sekitar 42 % pada serial taneja. Adanya asi polymorphous dalam massa atau cluster pada distribusi



segmental signifikan dengan status Her2 (+). Kalsifikasi berhubungan dengan komponen intraductal dapat memprediksikan status Her2 + jika nilai Her 2+ pada mikro-biopsi (dengan imunohistokimia) dengan sonography, massa dengan bentuk irregular, dalam beberapa literature digambarkan memiliki margin yang bervariasi bergantung pada alat dan operator yang melakukan pemeriksaan. Margin yang indistinct ditemukan pada 94% kasus pada penelitian Au-yong, namun margin spikulated ditemukan dalam 56% kasus wang. Hubungan tumor dan parenkim. Hubungan antar permukaan tumor-parenkim sering terjadi tiba-tiba pada kanker R-Her2+ (91%) dibandingkan kanker dengan R+her2- (64%). Posterior enhancement lebih sering ditemukan pada kanker R-Her2- (50%) dibandingkan R-Her2+ (29%) dalam penelitian Ko.

c. Strain Elastography

Tujuan dari elastografi adalah untuk menilai kekakuan jaringan yang didasarkan pada 3 tahap yaitu :

1. Eksitasi : transmisi tegangan pada jaringan (mekanis, getaran, pergeseran)
2. Akuisisi : rekaman sinyal yang di induksi oleh deformasi jaringan akibat tegangan
3. Analisis : regangan jaringan yang diinduksi oleh propagasi tegangan

Dengan menggunakan elastografi, kekakuan maupun elastisitas

dapat diukur dan diubah menjadi gambar. Dasar fisika elastografi bergantung pada kekakuan jaringan yang dihitung dengan modulus (E atau elastisitas), yang ditentukan dengan menghitung rasio



antara kompresi (s atau tegangan) yang dilakukan pada jaringan dan deformasi jaringan yang dihasilkan (e atau regangan). Prinsip ini didasarkan pada respon mekanik dari medium setelah diberikan tekanan geser dan longitudinal. Satuan Modulus Young (E) adalah kilopascal (kPa). (Garra, 2007)

$$\text{Modulus Young} = \frac{\text{tegangan (stress)}}{\text{regangan (strain)}} \text{ atau } E = \frac{S}{E}$$

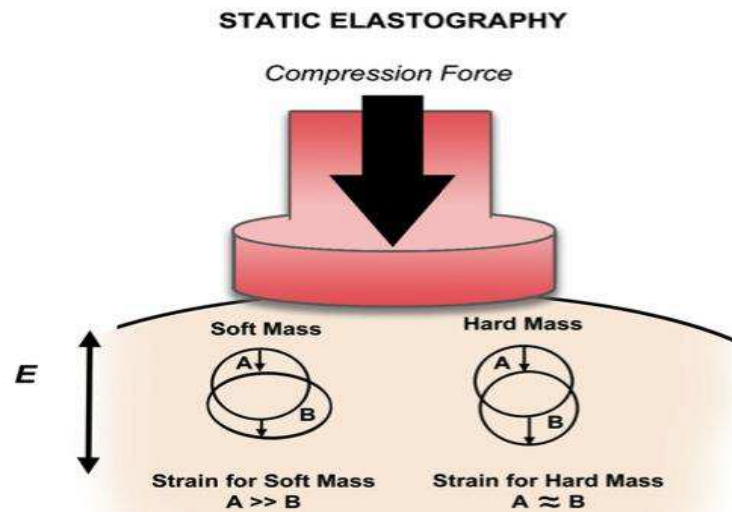
Jika jumlah tegangan (stres) yang awalnya diterapkan pada jaringan diketahui, elastisitasnya bisa ditentukan. Sebagian besar kanker terasa kaku pada palpasi karena memiliki nilai regangan lebih rendah dan modulus Young yang lebih tinggi. Meskipun palpasi secara inheren subjektif, kekakuan dapat diukur dengan elastografi, dengan menggunakan proses 3 langkah:

1. Menerapkan tegangan kecil ke jaringan (s)
2. Mengukur perpindahan jaringan (e)
3. Perkirakan kekakuan berdasarkan perpindahan jaringan (dengan menghitung rasio regangan (*strain ratio*) atau modulus Young)

Dalam praktek klinis, penentuan tegangan awal yang diterapkan pada jaringan (yaitu, langkah 1) menimbulkan tantangan yang signifikan karena tegangan biasanya dibuat oleh tekanan transduser berulang, yang bervariasi antar operator yang berbeda atau bahkan operator yang sama.

an awal juga tergantung pada sudut di mana gaya diterapkan. (2007)





Gambar 2.7. Strain elastography menilai pergeseran jaringan dimana pergeseran jaringan lunak lebih besar dibanding jaringan yang keras. (Garra, 2007)

Elastografi ultrasound menggunakan elastografi regangan (*strain elastography*) atau gelombang geser (*shear wave elastography*). Strain elastography juga dikenal sebagai elastografi statik atau kompresi. Dengan teknik ini, kompresi berulang yang lembut diterapkan pada jaringan dengan probe ultrasound atau gerakan alami (detak jantung atau pernapasan). Hal ini menyebabkan perpindahan jaringan (regangan), yang dapat diukur dengan melacak pergerakan longitudinal jaringan sebelum dan sesudah kompresi untuk mengidentifikasi gerakan jaringan. Regangan lebih besar pada jaringan lunak dibandingkan dengan jaringan keras, karena jaringan lunak akan mudah mengalami perubahan bentuk bila mengalami tekanan eksternal. (Schaefer et al, 2011; Barr, 2015)



Strain elastography memberikan informasi kualitatif. Modulus Young dapat dihitung karena tegangan awal pada jaringan bervariasi,

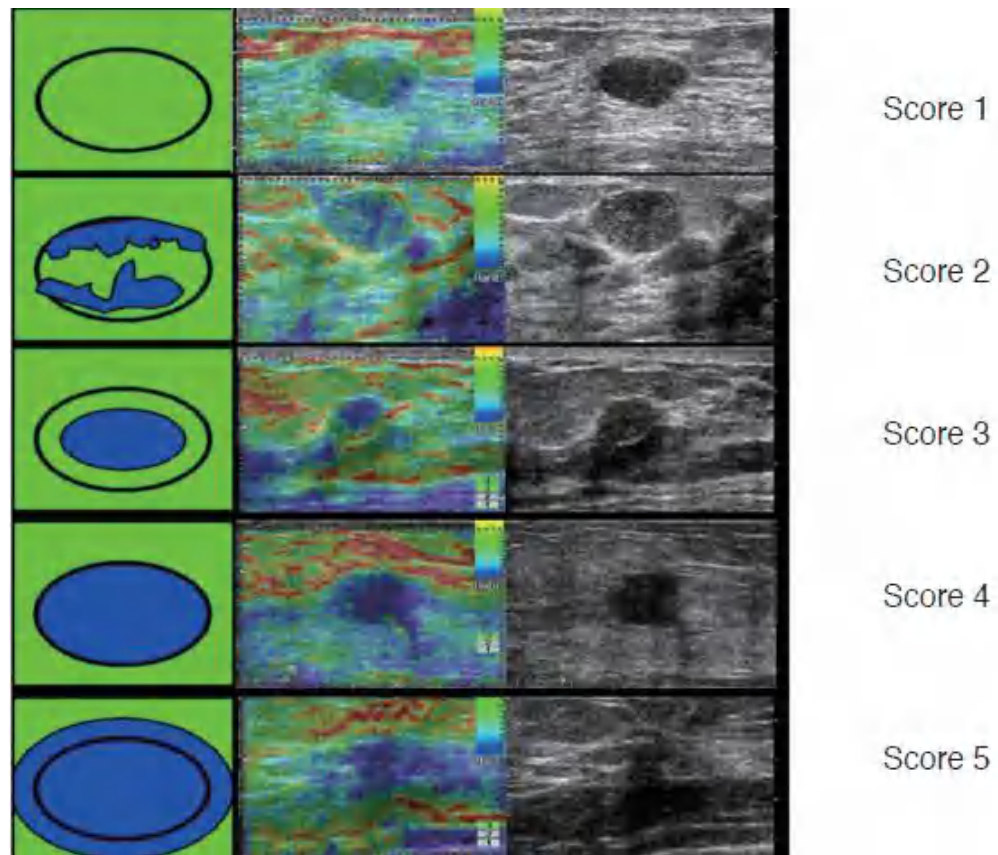
tergantung pada tekanan transduser awal dan komposisi jaringan di bawahnya. Namun, rasio regangan (*strain ratio*) dapat dihitung dengan membandingkan regangan lesi dengan jaringan normal di sekitarnya (seperti lemak). Jaringan lunak akan memiliki nilai regangan yang lebih tinggi daripada jaringan kaku. (Garra, 2007)

Ultrasound elastografi memberikan informasi mengenai kekakuan jaringan, disamping bentuk dan vaskular yang dapat dihasilkan oleh ultrasound konvensional. Pada penyakit payudara, skor elastisitas hampir menyamai diagnostic dengan metode konvensional. Walaupun, pada praktik klinisnya, elastografi tidak digunakan sendiri namun sebagai tambahan dalam pemeriksaan ultrasound konvensional. (Ako, 2007)

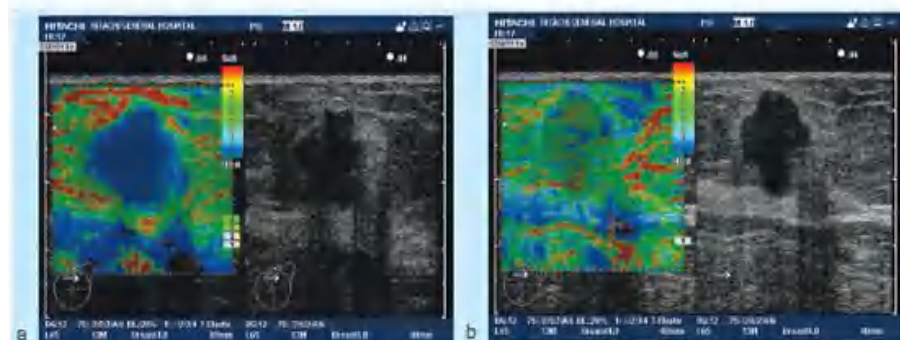
Ultrasound elastografi digunakan untuk melakukan evaluasi massa payudara dan karakterisasi, dan banyak studi yang melaporkan bahwa ultrasound elastografi dapat meningkatkan spesifisitas ultrasound B-mode konvensional dalam membedakan massa payudara jinak dan ganas. (Lee et al, 2014)

Gambar elastografi payudara diklasifikasikan menjadi 5 pola pencitraan (skor elastisitas Tsukuba) yang dibandingkan dengan lesi yang ditemukan di B-mode. (Lee et al, 2014)





Gambar 2.8. Skor Tsukuba. Skor 1 mengindikasikan elastisitas lesi pada seluruh bagian lesi (seluruh lesi tampak berwarna hijau sama seperti jaringan normal disekitarnya). Skor 2 mengindikasikan elastisitas sebagian besar lesi (lesi tampak berwarna hijau dan biru). Skor 3 mengindikasikan elastisitas lesi pada perifer dengan sparing pada bagian tengah lesi (bagian tengah lesi berwarna biru dengan area perifer yang berwarna hijau). Skor 4 mengindikasikan tidak tampak elastisitas lesi secara keseluruhan (seluruh lesi berwarna biru) dan skor 5 mengindikasikan tidak tampak elastisitas lesi secara keseluruhan dan area sekitar (lesi dan area sekitar berwarna biru). (Lee et al, 2014)

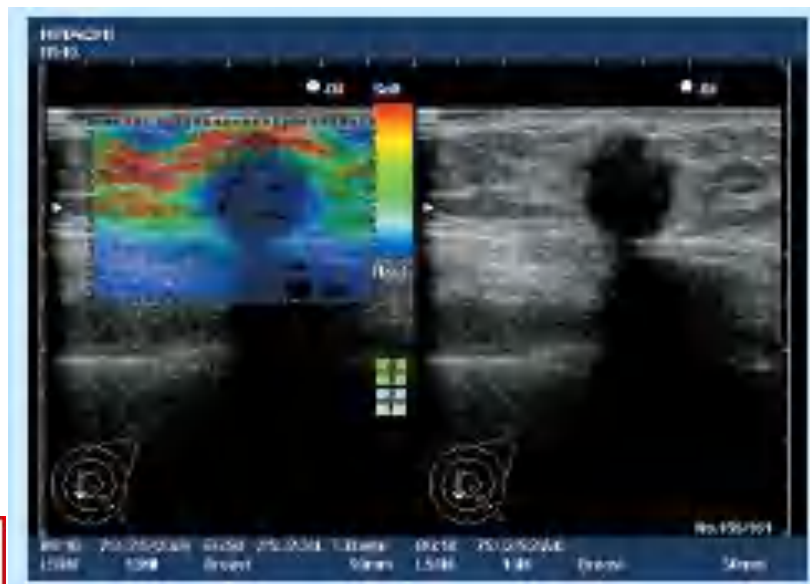


Gambar 2.9. (a) gambar elastografi dengan kompresi yang tepat (muskulus pectoralis mayor didalam ROI berwarna biru) yang mengindikasikan skor 5; (b) gambar elastografi dengan kompresi yang berlebihan (muskulus pectoralis mayor berwarna merah) yang mengindikasikan skor 2. (Ako, 2007)

Hal-hal yang diperhatikan dalam menilai skor elastisitas :

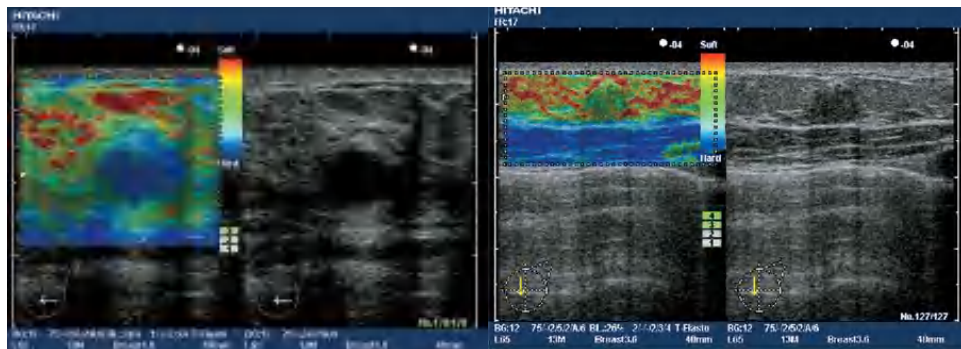
1. Menilai skor secara horizontal

Elastisitas gambar berubah pada perubahan gerakan probe secara vertical saat dikompresi. Oleh karena itu, skor lebih akurat pada posisi horizontal. (Ako, 2007)

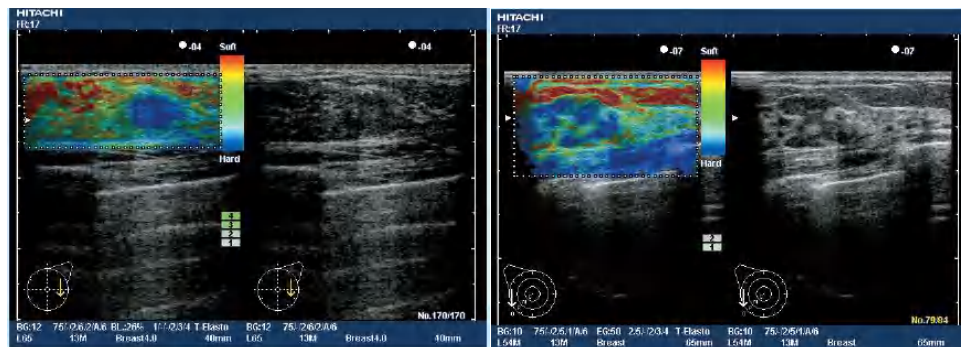


Gambar 2.10. Wanita 71 tahun dengan kanker duktal invasif. (Ako, 2007)

2. Pemeriksa kadang merasa ragu saat menilai gambar sebagai skor 2 atau skor 4 di mana area biru jelas dominan namun tampak pula area hijau. Skor 2 didefinisikan sebagai gambar yang muncul dengan warna hijau diperifer dimana warna hijau tersebut mendominasi. (Ako, 2007)



Gambar 2.11. Wanita 48 tahun dengan kanker duktal invasif. Walaupun tampak beberapa area hijau, karena area biru lebih besar maka skor elastisitas adalah 4. (Ako, 2007). **Gambar 2.12.** Wanita 38 tahun dengan fibroadenoma mamma. Skor elastisitas 1. (Ako, 2007)



Gambar 2.12. Wanita 44 tahun dengan kanker musinosum. Skor elastografi 3. (Ako, 2007) **Gambar 2.13.** Wanita 37 tahun dengan kanker duktal *insitu*. Dengan elastografi, tampak area berwarna biru dan hijau, skor elastisitas 2 namun tampak bagian kaku yang jelas sehingga biopsi perlu dilakukan. (Ako, 2007)

Beberapa laporan kasus menunjukkan hubungan antara keakuratan kanker dan subtype tumor menggunakan strain elastography. Pada penelitian biofisik telah mengungkapkan bahwa

kekakuan kanker berhubungan dengan progresifitas. Kekakuan kanker merupakan karakteristik dari matriks ekstraseluler yang diatur oleh kolagen cross linking. Mekanisme ini melibatkan beberapa molekul termasuk integrin dan lysyl oksidase, dan meningkatkan progresi kanker melalui peningkatan phosphatidinositol-3 kinase (PI3K) memberikan efek langsung terhadap aktivitas oksidase lysyl pada progresifitas kanker payudara yang dimediasi hanya melalui kemampuan mengubah kekakuan matriks ekstraseluler, secara tidak langsung mempengaruhi sifat sel epitelial dan potensial tumorigenik. Seperti diketahui aktivasi PI3K merupakan kejadian sering pada tumor malignant dan meningkatkan resistensi terapi, sebagai tambahan overekspresi dari HER2 berhubungan dengan derajat tingginya sensitivitas intraseluler terhadap kekakuan matriks dan yang mempengaruhi kemampuan perubahan pada kekakuan intraseluler adalah matrix-stiffness-dependent.

Pada sebuah penelitian menggunakan kanker colon, properti dari mekanisme kekakuan berhubungan dengan selularitas tumor dan derajat fibrosis memiliki hubungan dengan kekakuan. Tingginya kekakuan disekitar tumor dapat diakibatkan oleh reaksi desmoplastik. (Jung Min Chang)

Seperti yang dikemukakan oleh penelitian yang dilakukan oleh Antanu et al, yang mengatakan bahwa pada kanker payudara terbentuk lapisan keras dari fibroblast tidak berdiferensiasi yang



dibentuk disekitar epitel kanker payudara, yang disebut dengan reaksi desmoplasia. Pada fibroblast tidak berdiferensiasi ini, aromatase yang merupakan enzyme dalam biosintesis estrogen mengalami overekspresi sehingga menghasilkan jumlah besar estrogen. Reaksi desmoplasia ini juga bertanggung jawab dalam dalam mempertahankan konsistensi keras dan kadar estrogen tinggi dalam tumor melalui overekspresi aromatase pada fibroblast tidak berdiferensiasi tersebut.

Stromal, atau reaksi desmoplastik secara histologi pada kanker payudara dapat bervariasi dari predominant seluler (fibroblast/myofibroblast) dengan sedikit kolagen sampai jaringan padat aseluler. Salah satu komponen kanker payudara adalah adanya stroma kolagen yang padat, yang disebut juga respon desmoplastik. Meskipun dalam sebuah penelitian pada tahun 1950-an mengusulkan bahwa desmoplasia diwakili oleh kondensasi kolagen yang sebelum sudah ada namun saat ini telah ditemukan bukti bahwa kolagen dibentuk pada myofibroblast yang ada di interstitium. Beberapa mekanisme yang dihasilkan dari aktivasi myofibroblast dan sintesis kolagen telah disetujui. Ini termasuk mekanisme imun cytokine dan mikrovaskular injury dengan komponen yang serupa dengan penyembuhan luka (walker, 2001)

Dikatakan bahwa lesi ganas payudara biasanya memiliki reaksi desmoplastic atau waktu penggandaan singkat yang jelas



sehingga menjadikannya lebih kaku dibandingkan yang jinak. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ye Jin et al pada tahun 2017 yang membandingkan antara elastisitas dan subtype molekuler dengan menggunakan *strain elastography* ditemukan perbedaan kekakuan berdasarkan subtype molekuler dimana kekakuan yang tinggi diamati pada tumor ganas dengan luminal A yang mungkin disebabkan oleh sifat invasive yang rendah sehingga pertumbuhan lebih lambat dan memiliki waktu yang cukup untuk menghasilkan reaksi desmolastik yang memiliki peranan penting dalam perubahan kekakuan tumor dengan komponen fibrosis dan matriks ekstraseluler. Sementara Triple negatif dalam penelitian ini lebih rendah derajat kekakuan disebabkan oleh sifat yang agresif, selularitas yang tinggi dan bertumbuh lebih cepat sehingga sifat tumor lebih kearah nekrosis daripada fibrosis. (Ye jin, 2017).

Namun dalam penelitian yang dilakukan oleh Jun Min Chang et al pada tahun 2013 yang menilai kekakuan tumor dengan tipe molekuler triple negatif dengan menggunakan *shear wave elastography* ditemukan bahwa Triple negatif tumor memiliki derajat kekakuan yang lebih tinggi dibandingkan ER (+) tumor. Namun pada penelitian ini dikatakan bahwa tumor dengan kekakuan yang tinggi pada HER2 dan triple negatif diamati pada tumor yang memiliki ukuran lebih dari 10 cm sementara tumor yang lebih kecil dari 10 cm



memiliki derajat kekakuan yang lebih rendah dari ER (+). (Jun min chang, 2013).

Demikian pula dalam penelitian yang dilakukan oleh Dominković, et al pada tahun 2015 yang meneliti gambaran elastography pada triple negatif dengan menggunakan shear wave elastography yang menemukan bahwa triple negatif kanker payudara lebih lunak atau lebih rendah derajat kekakuannya dibandingkan kanker payudara yang non triple negatif (ER(+) / Her2(+)) namun derajat kekakuannya lebih tinggi dibandingkan tumor jinak (Dominković, et al, 2015)

d. Pemeriksaan Histopatologi Kanker Payudara

Pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas dalam mendiagnosis kanker payudara termasuk mengetahui etiologi, patogenesis, korelasi klinikopatologis dan penentuan prognostik. (Hilbertina, 2015). Histopatologi adalah studi pada jaringan yang mengalami suatu penyakit dengan fokus pada perubahan anatomi mikroskopi (Mifflin H, 2007).

Secara mikroskopis, sel-sel kanker tumbuh dalam lembaran-lembaran yang difus, sarang-sarang sel yang berbatas tegas, ataupun sel-sel yang tersebar secara individu. Terminologi adenokanker tidak digunakan sebagai sinonim kanker duktal tipe invasif karena struktur tubular dapat ditemukan atau tidak ditemukan sama sekali. Secara



umum, sel-sel kanker memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi, berukuran lebih besar dan pleomorfik dibandingkan kanker invasif tipe lobular. Sel-sel kanker juga memiliki inti dan anak inti yang prominen, lebih banyak mitosis, serta pada 60% kasus dapat ditemukan nekrosis. Gambaran lain yang dapat ditemukan adalah fokus metaplasia skuamosa, metaplasia apokrin, atau *clear cell changes*.

Gambaran stroma jaringan ikat disekitarnya bervariasi, dapat berupa jaringan yang fibrotik hiperseluler sampai hiposeluler, jaringan nekrotik berasal dari massa kanker, atau jaringan ikat disekitarnya. Pada kasus dengan stroma yang banyak, identifikasi sel kanker akan menjadi lebih sulit.

F. Pemeriksaan Imunohistokimia

Karakteristik biologi kanker digunakan untuk memperkirakan prognosis dan memilih sistem terapi yang tepat untuk pasien dengan kanker payudara. Teknologi molekuler yang lebih lanjut telah mengabungkan biomarker bersama dengan imunohistokimia dan biomarker serum. Marker imunohistokimia biasanya digunakan untuk menuntun rencana terapi, menggolongkan kanker payudara ke dalam subtype yang biologi dan sifatnya berbeda. Dan juga sebagai prognosis dan factor prediksi. (Zaha DC, 2014)

Imunohistokimia digunakan untuk menentukan karakter protein seluler atau bermacam-macam sel permukaan pada seluruh jaringan. Kanker payudara IHC dapat digunakan untuk menentukan subtype atau phenotype molekuler. (Zaha, DC, 2014)



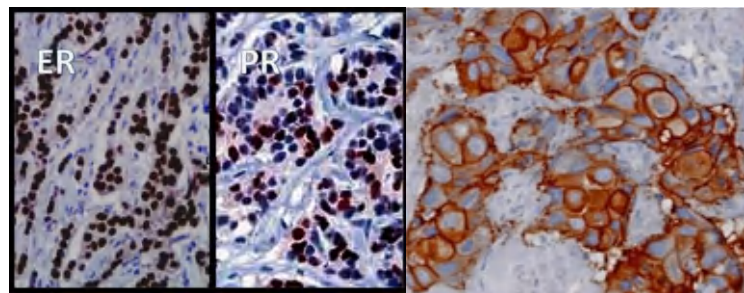
Dalam konferensi *12th International Breast Cancer* yang berlangsung di St Gallen (Switzerland) pada bulan maret 2011, mengidentifikasi empat subtype dari kanker payudara berdasarkan oestrogen and progesterone receptors, and overekspresi dan atau amplifikasi dari *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) oncogene. (Carmen, 2014)

Subtype molekuler dari kanker payudara berdasarkan ekspresi gen yaitu :

- **Luminal A** kanker payudara dengan hormone-receptor positive (estrogen-receptor and/or progesterone-receptor positive), HER2 negatif, dan memiliki level rendah dari protein Ki-67, dimana membantu mengontrol kecepatan pertumbuhan sel kanker. Kanker Luminal A merupakan derajat rendah, cenderung untuk tumbuh dengan pelan dan memiliki prognosis terbaik.
- **Luminal B** kanker payudara dengan hormone-receptor positive (estrogen-receptor and/or progesterone-receptor positive), dan HER2 positive atau HER2 negatif dengan level tinggi Ki-67. Kanker Luminal B umumnya tumbuh pelan namun sedikit lebih cepat dari kanker luminal A dan prognosisnya sedikit lebih buruk.
- **Triple-negatif/basal-like** kanker payudara dengan hormone-receptor negatif (estrogen-receptor and progesterone-receptor negatif) and HER2 negatif. Tipe kanker ini biasanya pada wanita dengan gen mutasi *BRCA1*.



- **HER2-positif** Kanker payudara dengan hormone-receptor negatif (estrogen-receptor and progesterone-receptor negatif) and HER2 positif. Kanker HER2-enriched cenderung untuk tumbuh lebih cepat dari kanker luminal dan memiliki prognosis paling buruk, namun biasanya sukses dengan terapi pada HER2 protein, seperti Herceptin (Trastuzumab), Perjeta (pertuzumab), Tykerb (lapatinib), and Kadcylla (T-DM1 or ado-trastuzumab emtansine). (Boisserie, 2013)



Gambar 2.14. A. Estrogen Receptor (**ER**) pemeriksaan menggunakan IHC (cokelat). Progesterone Receptor (**PR**) pemeriksaan menggunakan IHC (cokelat). (x20) (allred et all, 2014). B. Menunjukkan pewarnaan dari sel *moderately differentiated invasive ductal kanker*. (HER2 IHC x 60) (Hammond, 2007)

Terapi

Terapi pada kanker payudara sangat ditentukan luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi dari agen biomolekuler. Terapi pada kanker payudara selain mempunyai efek terapi yang tidak diinginkan, sehingga sebelum memberikan terapi haruslah mempertimbangkan untung ruginya dan harus dikomunikasikan dengan pasien dan keluarga. **(kemenkes, 2013)**

I. Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan kanker payudara.

Jenis pembedahan pada kanker payudara :

1. Mastektomi

- Mastektomi radikal Modifikasi (MRM)

MRM adalah tindakan pengangkatan kanker payudara dan seluruh payudara termasuk kompleks autolog seperti latisimus dorsi (LD) flap atau transverse rectus abdominis myocutaneus (TRAM) flap; atau dengan prosthesis seperti silicon.

- Mastektomi simple

Mastektomi simple adalah pengangkatan seluruh payudara beserta

kompleks putting areolar, tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila

asi :



- Kanker phylodes besar
- Keganasan payudara stadium lanjut dengan tujuan paliatif menghilangkan kanker
- Penyakit paget tanpa massa kanker
- DCIS

- Mastektomi subcutan (nipple skin sparing mastektomi)

Mastektomi subcutan adalah pengangkatan seluruh jaringan payudara, dengan preservasi kulit dan kompleks-areola, dengan atau tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila

Indikasi :

- Mastektomi profilaktik
- Prosedur onkoplasti

2. Breast conservating therapy (BCT)

BCS adalah pembedahan atas kanker payudara dengan mempertahankan bentuk (cosmetic) payudara, dibarengi atau tanpa dibarengi dengan rekonstruksi. Tindakan yang dilakukan adalah lumpektomi atau kuadrantektomi disertai diseksi kelenjar getah bening aksila level 1 dan level 2.

Tujuan utama dari BCT adalah eradikasi kanker secara onkologis dengan mempertahankan bentuk payudara dan fungsi sensasi

Kontraindikasi :

Kanker payudara yang multisentris, terutama yang lebih dari 1 kwadran payudara



- Kanker payudara dengan kehamilan
- Penyakit vascular dan kolagen (raltif)
- Kanker di kuadran sentral (relative)

Syarat :

- Terjangkaunya sarana mamografi, potong beku, dan radioterapi.
- Proporsi antara ukuran kanker dan ukuran payudara yang memadai.
- Pilihan pasien dan sudah dilakukan diskusi yang mendalam.
- Dilakukan oleh dokter bedah yang kompeten dan mempunyai tim yang berpengalaman.(Spesialis bedah konsultan onkologi.
- Kanker oayudara stadium IV premenopausal dengan reseptor hormonal positif

3. Salfingo Ovariektomi Bilateral (SOB) Salfingo ovariektomi bilateral adalah pengangkatan kedua ovarium dengan/ tanpa pengangkatan tuba Falopii baik dilakukan secara terbuka ataupun per-laparaskopi.Tindakan ini boleh dilakukan olehspesialis bedah umum atau Spesiali Konsultan Bedah Onkologi, dengan ketentuan tak ada lesi primer di organ kandungan. Indikasi :

Kanker payudara stadium IV premenopausal dengan reseptor hormonal positif.

II. Terapi Sistemik

- Kemoterapi Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi



- Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima
- Hasil pemeriksaan imunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan.

1. Terapi Hormonal

- Pemeriksaan imunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemo atau hormonal sehingga diperlukan validasi pemeriksaan tersebut dengan baik.
- Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif.
- Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I sampai IV.
- Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+,PR+,Her2-) pilihan terapi adjuvan utamanya adalah hormonal bukan kemoterapi. Kemoterapi tidak lebih baik dari hormonal terapi.
- Pilihan terapi tamoxifen sebaiknya didahulukan dibandingkan pemberian aromatase inhibitor apalagi pada pasien yang sudah menopause dan Her2
- Lama pemberian adjuvan hormonal selama 5-10 tahun.

