

# **KARYA AKHIR**

**KARAKTERISTIK MORFOLOGI PADA PENDERITA  
KARSINOMA PAYUDARA DENGAN RESEPTOR  
ESTROGEN POSITIF DAN RESEPTOR ESTROGEN  
NEGATIF BERDASARKAN ULTRASONOGRAFI  
GRAY SCALE DAN DOPPLER**

***MORPHOLOGY OF POSITIVE AND NEGATIVE ESTROGEN  
RECEPTORS IN BREAST CARCINOMA USING GRAY  
SCALE AND DOPPLER ULTRASONOGRAPHY***

**WENDA ANASTASIA INDRIYANI**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2019**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**KARAKTERISTIK MORFOLOGI PADA PENDERITA  
KARSINOMA PAYUDARA DENGAN RESEPTOR  
ESTROGEN POSITIF DAN RESEPTOR ESTROGEN  
NEGATIF BERDASARKAN ULTRASONOGRAFI  
GRAY SCALE DAN DOPPLER**

**MORPHOLOGY OF POSITIVE AND NEGATIVE ESTROGEN  
RECEPTORS IN BREAST CARCINOMA USING GRAY  
SCALE AND DOPPLER ULTRASONOGRAPHY**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

**WENDA ANASTASIA INDRIYANI**

Kepada



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

**KARYA AKHIR****KARAKTERISTIK MORFOLOGI PADA PENDERITA KARSINOMA  
PAYUDARA DENGAN RESEPTOR ESTROGEN POSITIF DAN  
RESEPTOR ESTROGEN NEGATIF BERDASARKAN  
ULTRASONOGRAFI GRAY SCALE DAN DOPPLER**

Disusun dan diajukan oleh :

**WENDA ANASTASIA INDRIYANI**

Nomor Pokok : C112214209

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir  
pada tanggal 14 Maret 2019  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :  
**Komisi Penasihat,**



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



**Prof.Dr.dr.Muhammad Ilyas,Sp.Rad(K)**  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

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



**dr.Uleng Bahrun,Sp.PK(K),Ph.D**  
NIP. 19680518 199802 2 001



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



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : **Wenda Anastasia Indriyani**

Nomor Mahasiswa : C112214209

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, April 2019

Yang menyatakan,

dr.Wenda Anastasia Indriyani



## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan YME atas berkat dan rahmatNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul “Karakteristik Morfologi pada Penderita Karsinoma Payudara dengan Reseptor Estrogen Positif dan Reseptor Estrogen Negatif berdasarkan Ultrasonografi *Gray Scale* dan *Doppler*”. 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. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), selaku Sekretaris Komisi Penasihat
3. Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, selaku Anggota Komisi Penasihat
4. Dr. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Anggota Komisi Penasihat
5. Dr. dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA (K) selaku Anggota Komisi Penasihat





Mas'oud, Sp.Rad., dr. Achmad Dara, Sp.Rad., dr. Sri Muliati, Sp.Rad., dr. Taufiqulhidayat, Sp.Rad., dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad., 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 Berty Adinatha, ibunda Yohanna 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 Arvin Adiyanto, S.Kom, atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang saya dalam menjalani pendidikan.



9. Kepada kakak Heri Leopold dan Windy Fitriisa 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 YME senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, April 2019

Wenda Anastasia Indriyani



## ABSTRAK

**WENDA ANASTASIA INDRIYANI.** *Karakteristik Morfologi pada Penderita Karsinoma Payudara dengan Reseptor Estrogen Positif dan Reseptor Estrogen Negatif Berdasarkan Ultrasonografi Gray Scale dan Doppler (dibimbing oleh Mirna Muis dan Muhammad Ilyas).*

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik morfologi dan vaskularisasi karsinoma payudara dengan reseptor estrogen positif dan negatif berdasarkan ultrasonografi *gray scale* dan *doppler*.

Metode: Penelitian ini dilakukan di Bagian Radiologi RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar pada Oktober 2018 sampai dengan Februari 2019. Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan metode kajian potong lintang. Analisis data menggunakan statistik melalui uji diagnostik *chi-square* dan Mann-Whitney. Sampel penelitian sebanyak 40 orang dengan karsinoma payudara.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada morfologi akustik posterior antara reseptor estrogen positif dan negatif karena akustik posterior *shadowing* dominan pada reseptor estrogen positif, sedangkan akustik posterior *enhancement* dominan pada reseptor estrogen negatif. Morfologi akustik posterior ini hanya dapat dinilai dengan menggunakan ultrasonografi *gray scale*.

Kata kunci: karsinoma payudara, reseptor estrogen, ultrasonografi *gray scale*, ultrasonografi *doppler*



## ABSTRACT

**WENDA ANASTASIA INDRIYANI.** *Morphology of Positive and Negative Estrogen Receptor in Breast Carcinoma Using Gray Scale and Doppler Ultrasound* (supervised by **Mirna Muis** and **Muhammad Ilyas**)

This study aims to find out morphology characteristics and breast carcinoma vascularization with positive and negative estrogen receptor based on grayscale and doppler ultrasound.

This research was conducted in Radiology Department of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Education Hospital of Hasanuddin University from October 2018 to February 2019. The research was a descriptive study with cross-sectional study method. The data were analyzed using statistics through chi-square and Maa-Whitney diagnostic test.

The result of the research indicate that there is a significant average difference ( $p < 0,05$ ) of posterior acoustics morphology between positive and negative estrogen receptor in which shadowing posterior acoustics is dominant in positive estrogen receptor, while enhancement posterior acoustics is dominant in negative estrogen receptor. Posterior acoustic morphology can only be assessed using grayscale ultrasound.

Key words: *breast carcinoma, estrogen receptor, grayscale ultrasound, doppler ultrasound*



## DAFTAR ISI

	halaman
<b>SAMPUL DEPAN</b>	i
<b>KARYA AKHIR</b>	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b>	iv
<b>KATA PENGANTAR</b>	v
<b>ABSTRAK</b>	ix
<b>ABSTRACT</b>	x
<b>DAFTAR ISI</b>	xi
<b>DAFTAR TABEL</b>	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
Definisi	7
Anatomi Payudara	7
Fisiologi Payudara	10
Epidemiologi	11



E. Faktor Risiko	12
F. Patofisiologi	16
G. Penanda Molekular	18
H. Gejala Klinis	22
I. Diagnosis	23
J. Penanda Molekular dan Gambaran Ultrasonografi	29
K. Penatalaksanaan	31
L. Prognosis	33

### **BAB III KERANGKA PENELITIAN**

A. Kerangka Teori	34
B. Kerangka Konsep	35

### **BAB IV METODE PENELITIAN**

A. Desain Penelitian	36
B. Tempat dan Waktu Penelitian	36
C. Populasi Penelitian	36
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	36
E. Perkiraan Besar Sampel	37
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
G. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	38
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	39
I. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	41

J. Cara Kerja	42
---------------	----

K. Pengolahan dan Analisis Data	45
---------------------------------	----

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

L. Hasil	46
----------	----



1. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan demografi	47
2. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi	48
3. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan morfologi	48
4. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan vaskularisasi	50
5. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan adanya reseptor estrogen	51
6. Analisis statistik reseptor estrogen dengan morfologi dan vaskularisasi lesi	51
B. Pembahasan	57
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan	63
B. Saran	64
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	65
<b>LAMPIRAN</b>	



## DAFTAR TABEL

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
1	Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan demografi	47
2	Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi	48
3	Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan morfologi	49
4	Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan vaskularisasi	51
5	Sebaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan adanya reseptor estrogen	51
6	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan bentuk lesi	52
7	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan margin lesi	52
8	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan orientasi lesi	53
9	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan pola ekho lesi	53
10	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan kalsifikasi pada lesi	54
11	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan akustik posterior pada lesi	55
12	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan tanda sekunder pada lesi	55
13	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan distribusi vaskular pada lesi	56
	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan arah vaskular pada lesi	56
	Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan <i>resistive index</i> (RI)	57



## DAFTAR GAMBAR

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
2.1	Anatomi payudara potongan anterolateral dan sagital	8
2.2	Kuadran payudara	10
2.3	Ultrasonografi <i>Color Doppler</i>	28
2.4	Ultrasonografi <i>Color dan Spectral Doppler</i>	29



## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
Als	<i>Aromatase inhibitors</i>
ER	Reseptor estrogen
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
Her-2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
PR	Reseptor Progesteron
RI	<i>Resistive Index</i>
SERMs	<i>Selective estrogen receptor modulators</i>
SERDs	<i>Selective estrogen down regulators</i>
USG	Ultrasonografi



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	69
Lampiran 2. Formulir persetujuan informed consent	70
Lampiran 3. Formulir kuesioner penelitian	71
Lampiran 4. Tabulasi data sampel penelitian	72
Lampiran 5. Curriculum Vitae	73



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Insiden penyakit keganasan semakin meningkat di dunia. Kanker merupakan salah satu kelompok penyakit dimana sel-sel tubuh berubah dan menyebar, dan tidak terkontrol. (American Cancer Society, 2017) Salah satu studi menunjukkan kejadian kanker merupakan salah satu penyakit terbanyak di dunia. Sekitar 14,9 juta kasus baru pada tahun 2012, dan diprediksikan meningkat menjadi 22 juta kasus baru dalam dua dekade. Salah satu penyakit kanker yang tersering adalah karsinoma payudara. Karsinoma payudara juga merupakan malignansi yang terbanyak pada wanita di seluruh dunia. (Ghoncheh M, 2016)

Sekitar 1,67 juta kasus baru karsinoma payudara terdiagnosis pada tahun 2012 (sekitar 25% kasus dari semua kasus kanker). Kasus karsinoma payudara sedikit lebih banyak pada negara berkembang (883.000 kasus) dibandingkan negara maju (794.000 kasus). (GLOBOCAN, 2012) Angka insidensi karsinoma payudara sekitar 19,4 per 100.000 orang di Afrika Timur dan 89,7 per 100.000 orang di Eropa Timur. Prevalensi tertinggi karsinoma payudara di Indonesia pada tahun 2013 yaitu 0,5‰, sekitar 61.882 kasus, dengan prevalensi di Sulawesi Selatan yaitu 0,7‰, sekitar 61.882 kasus. (Kemenkes RI, 2015, Ghoncheh, 2016)



Pada tahun 2012, karsinoma payudara menempati peringkat ke-5 sebagai penyebab kematian akibat kanker (552.000 kasus) dan merupakan penyebab tersering kematian wanita pada negara berkembang (324.000 kasus, 14,3% dari total kasus), dan merupakan penyebab kedua kematian akibat kanker di negara maju (198.000 kasus, 15,4% dari total kasus), setelah kanker paru. Selama tahun 2010-2013, karsinoma payudara, kanker serviks dan kanker paru merupakan tiga penyakit terbanyak di RS Kanker Dharmais, dan jumlah kasus baru serta jumlah kematian akibat kanker tersebut terus meningkat. (Kemenkes RI, 2015, GLOBOCAN, 2012)

Karsinoma payudara biasanya tidak memberikan gejala pada saat benjolan masih kecil, dan lebih mudah penanganannya, sehingga skrining sangat penting untuk deteksi dini. Gejala klinis yang paling sering adalah benjolan yang tidak nyeri. Gejala lainnya, namun lebih jarang, adalah nyeri payudara, serta perubahan menetap seperti pembengkakan, penebalan atau kemerahan pada kulit, dan perubahan pada puting seperti *discharge* (terutama darah), erosi, atau retraksi. (American Cancer Society, 2017)

Pemeriksaan klinis, mammografi dan ultrasonografi (USG) sangat baik dalam menilai morfologi untuk mendiagnosis benjolan payudara. Ultrasonografi *gray scale* merupakan pemeriksaan yang aman, non-invasif, dan bebas radiasi jika dibandingkan mammografi dalam mengevaluasi payudara. (Gupta K, 2017). Namun, pemeriksaan ini tidak dapat vaskularisasi lesi, yang dapat memberikan informasi mengenai



tumor, seperti tipe malignansi, agresivitas, respon terapi, prognosis, dan probabilitas untuk bermetastasis. (Busilacchi P, 2012)

Perkembangan terakhir mengenai ultrasonografi *Doppler* menunjukkan adanya nilai prediksi pada sinyal *doppler* pada vaskularisasi tumor. Berdasarkan studi oleh Yang, dkk, terdapat hubungan yang signifikan antara vaskularisasi tumor dengan tingkat keganasan lesi payudara, sehingga memungkinkan untuk membedakan lesi yang jinak dan ganas pada payudara. (Yang, 2002)

Karsinoma payudara memiliki manifestasi klinis dan morfologi yang bervariasi, yang memiliki respon terapi yang bervariasi pula. Target terapi berdasarkan subtipe genetik, hormonal atau imunohistokimia sekarang telah dilakukan. Oleh karena itu, pemeriksaan subtipe imunohistokimia telah rutin dilakukan. Pemeriksaan biomolekuler berupa *Estrogen-Progesteron Receptor (ER-PR)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Her2)*, dan Indeks Proliferasi (KI-67). Berdasarkan reseptor hormon ini, karsinoma payudara dibagi atas beberapa subtipe yaitu Luminal A, Luminal B, *Her2-enriched*, dan *triple negative*. Prognosis dan angka survival berbeda-beda tergantung dari subtipe ini. (Sohn YM, 2016)

Karena perbedaan prognosis dan strategi terapi, penting untuk mengetahui subtipe molekular dalam menentukan terapi pada pasien karsinoma payudara. Oleh karena itu, perlu diketahui ada tidaknya



hubungan antara biomarker dan pencitraan untuk memprediksi tipe molekular. (Sohn YM, 2016)

Karsinoma payudara bukan saja memiliki manifestasi klinis dan morfologi yang bervariasi, namun respon terapi juga dapat berbeda meskipun memiliki tipe histopatologi yang sama.

Dalam artikel oleh Hon dkk, mengatakan protokol untuk menentukan terapi suatu malignansi adalah mengetahui variasi lesi terhadap pengaruh hormonal (reseptor estrogen dan progesteron) dan *human epidermal growth factor* (Her2), yang dapat diketahui melalui pemeriksaan imunohistokimia. (Hon JD, 2016)

Oleh sebab itu, kami tertarik untuk meneliti karakteristik berdasarkan morfologi dan tipe vaskularisasi suatu lesi malignansi dengan hasil imunohistokimia.

## B. Rumusan Masalah

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

1. Apakah morfologi karsinoma payudara pada pemeriksaan USG *Gray Scale* dapat digunakan untuk memperkirakan ada tidaknya reseptor estrogen pada karsinoma payudara ?



2. Apakah tipe vaskularisasi pada karsinoma payudara melalui pemeriksaan USG Doppler dapat digunakan untuk memperkirakan adanya reseptor estrogen karsinoma payudara ?

### C. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Mengetahui karakteristik morfologi dan tipe vaskularisasi pada karsinoma payudara berdasarkan ultrasonografi *gray scale* dan *Doppler* dengan reseptor estrogen melalui hasil pemeriksaan imunohistokimia.

#### 2. Tujuan Khusus

1. Menentukan morfologi karsinoma payudara berdasarkan USG *Gray Scale*
2. Membandingkan hasil penilaian morfologi karsinoma payudara berdasarkan USG *Gray Scale* dengan hasil imunohistokimia reseptor estrogen
3. Menentukan tipe vaskularisasi karsinoma payudara berdasarkan USG *Doppler*
4. Membandingkan hasil penilaian tipe vaskularisasi karsinoma payudara berdasarkan USG *Doppler* dengan hasil imunohistokimia reseptor estrogen



#### D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai penilaian morfologi karsinoma payudara dengan menggunakan USG *Gray Scale*
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai penilaian tipe vaskularisasi karsinoma payudara dengan menggunakan USG *Doppler*
3. Jika pada penelitian ini, morfologi dan tipe vaskularisasi USG *Gray Scale* atau *Doppler* dapat memberikan informasi mengenai adanya reseptor estrogen pada karsinoma payudara, maka modalitas non invasif ini dapat membantu klinisi dalam menentukan tindakan yang tepat pada penderita karsinoma 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

#### A. Definisi

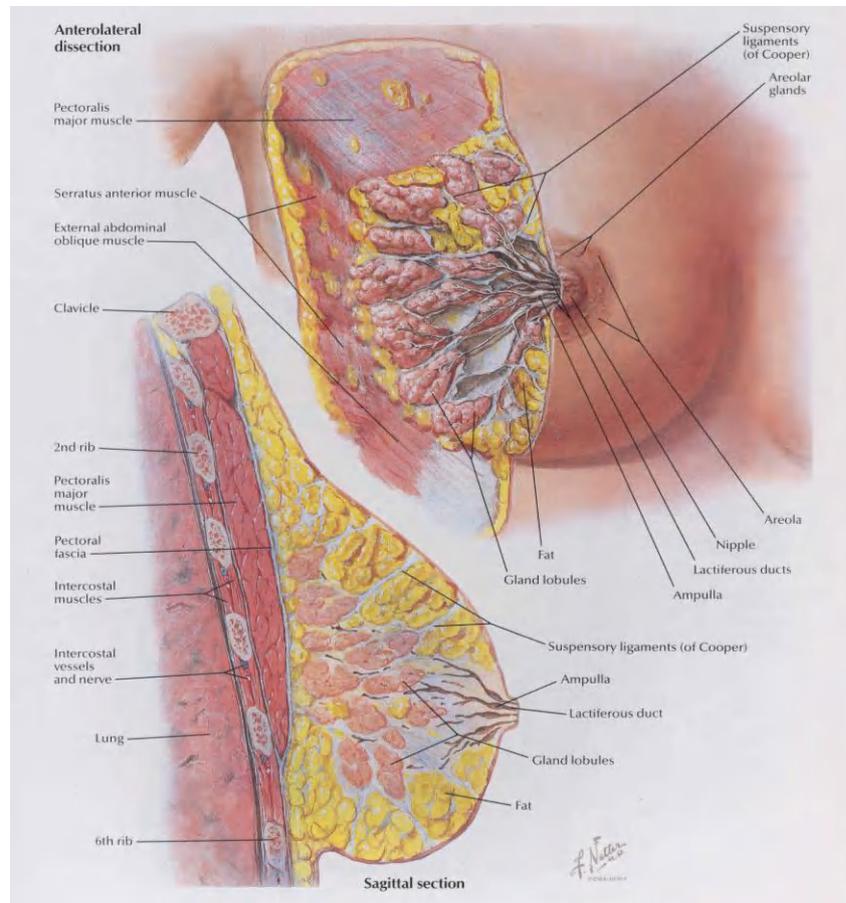
Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan sel-sel dalam tubuh berubah dan menyebar di luar kendali. Sebagian besar sel kanker akan membentuk suatu benjolan atau massa yang disebut tumor, dan diberi nama sesuai organ asal dari tumor. Karsinoma payudara berasal dari jaringan payudara, yaitu glandula yang memproduksi susu, disebut lobulus, atau pada duktus yang menghubungkan glandula dan papila. Sisanya terdiri dari jaringan lemak, jaringan ikat, dan sistem limfatik. (American Cancer Society, 2017)

#### B. Anatomi Payudara

Payudara normal terdiri dari jaringan kelenjar, otot, duktus, lemak, pembuluh darah, saraf dan pembuluh limfe. Pada bagian lateral atas kelenjar payudara, jaringan kelenjar keluar dari bulatannya ke arah aksila, yang dinamakan penonjolan *Spence* atau *axillary tail*. Setiap payudara terdiri atas 12-20 lobulus kelenjar yang masing-masing mempunyai saluran ke papilla mammae, disebut dengan duktus laktiferus. Di antara kelenjar susu dan fascia pektoralis dan antara kulit dan kelenjar susu biasanya terdapat jaringan lemak. Di antara lobulus terdapat jaringan ikat fibrosa yang dinamakan ligamentum cooper yang merupakan struktur jaringan ikat



utama yang berfungsi untuk menyokong dan membantu mobilitas payudara. (Winchester DJ, 2006, Tucker AK, 1993)



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

Perdarahan payudara berasal dari cabang arteri aksilaris yang memperdarahi kuadran superolateral, cabang arteri mammaia interna

memperdarahi daerah sentral dan medial payudara, dan cabang arteri al yang memperdarahi daerah bagian lateral payudara.



(Winchester DJ, 2006, Tucker AK, 1993) Vena-vena payudara umumnya mengikuti perjalanan arteri dengan drainase utama ke aksila. Vena-vena superfisial berkumpul di sekitar puting susu serta mengelilingi glandula dan akan bergabung dengan vena aksilaris, vena thoracica interna dan vena jugularis interna. Vena intercostal, vena mammaia interna dan vena aksilaris adalah vena-vena bagian dalam. (Winchester DJ, 2006, Paredes ES, 2007)

Persarafan kulit payudara diperoleh dari cabang pleksus servikalis dan nervus intercostalis. Jaringan kelenjar payudara dipersarafi oleh saraf simpatis. Muskulus pektoralis mayor dan minor dipersarafi oleh nervus pektoralis; muskulus latissimus dorsi dipersarafi oleh nervus torakodorsalis, dan muskulus serratus anterior dipersarafi oleh nervus torakalis longus. (Winchester DJ, 2006)

Aliran limfatik payudara sekitar 75% ke aksila, kemudian ke kelenjar parasternal, terutama pada bagian sentral dan medial, serta ke kelenjar interpektoralis. Pada aksila terdapat sekitar 50 kelenjar getah bening yang terletak di sepanjang arteri dan vena brachialis. Saluran limfe dari seluruh payudara mengalir ke bagian anterior aksila, sentral aksila, dan bagian dalam aksila, melewati sepanjang vena aksilaris dan berlanjut ke kelenjar servikal bagian kaudal. Sementara jalur limfatik lainnya berasal dari daerah

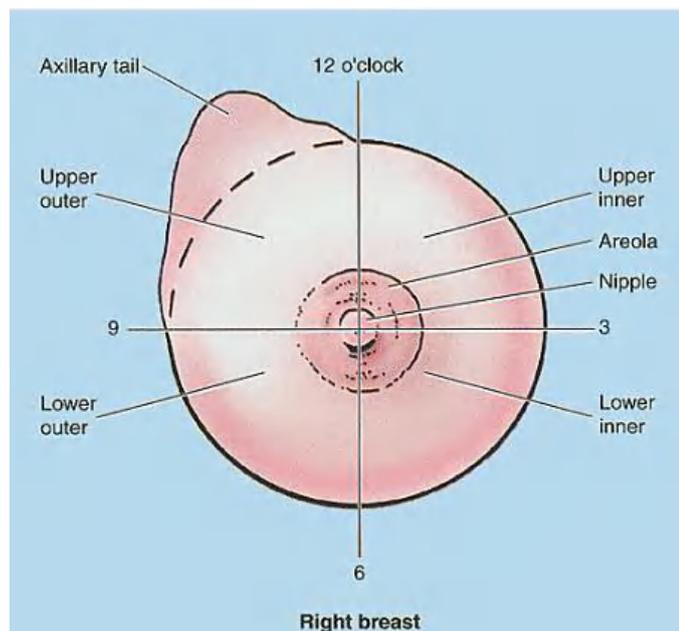
dan medial, yang selain menuju ke kelenjar sepanjang pembuluh  
interna, juga ke aksila kontralateral, muskulus rektus abdominis,



melewati ligamentum falsiparum hepatis ke hari, pleura dan payudara kontralateral. (Winchester DJ, 2006)

Untuk mempermudah menyatakan letak suatu kelainan, payudara dibagi menjadi lima 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)

### C. Fisiologi Payudara

Payudara dalam perkembangannya mengalami beberapa periode yang dipengaruhi oleh hormon, mulai dari masa pubertas,



fertilitas, klimakterium, sampai menopause. Pada masa pubertas, hormon estrogen dan progesteron yang diproduksi ovarium menyebabkan duktus laktiferus berkembang. Kemudian perubahan yang sesuai dengan siklus menstruasi, payudara menjadi lebih besar, dan beberapa hari sebelum menstruasi terjadi pembesaran maksimal, biasanya payudara menjadi tegang dan nyeri. Ketika hamil, payudara menjadi besar karena epitel duktus lobulus dan duktus alveolus berproliferasi dan tumbuh duktus baru karena adanya estrogen dan progesteron yang diproduksi oleh korpus luteum dan plasenta. Ketika partus, korpus luteum mengalami proliferasi dan plasenta menghilang, sehingga estrogen dan progesteron menurun. Peningkatan produksi prolaktin dan sekresi kortikosteroid adrenal memicu produksi susu. Pada masa menopause, hormon yang diproduksi ovarium tidak lagi terbentuk dan sel sekretori alveoli berdegenerasi, jaringan payudara mengalami atrofi dan involusi. (Tucker AK, 1993)

#### **D. Epidemiologi**

Sekitar 1,67 juta kasus baru karsinoma payudara terdiagnosis pada tahun 2012 (sekitar 25% kasus dari semua kasus kanker). Kasus karsinoma payudara sedikit lebih banyak pada negara berkembang (883.000 kasus) dibandingkan negara maju (794.000 kasus). (GLOBOCAN, 2012) Angka insidensi karsinoma payudara sekitar 19,4 per 100.000 orang di Afrika dan 89,7 per 100.000 orang di Eropa Timur. Prevalensi tertinggi karsinoma payudara di Indonesia pada tahun 2013 yaitu 0,5‰, sekitar



61.882 kasus, dengan prevalensi di Sulawesi Selatan yaitu 0,7‰, sekitar 2.975 kasus. (Kemenkes RI, 2015, Ghoncheh, 2012)

Pada tahun 2012, karsinoma payudara menempati peringkat ke-5 sebagai penyebab kematian akibat kanker (552.000 kasus) dan merupakan penyebab tersering kematian wanita pada negara berkembang (324.000 kasus, 14,3% dari total kasus), dan merupakan penyebab kedua kematian akibat kanker di negara maju (198.000 kasus, 15,4% dari total kasus), setelah kanker paru. Selama tahun 2010-2013, karsinoma payudara, kanker serviks dan kanker paru merupakan tiga penyakit terbanyak di RS Kanker Dharmais, dan jumlah kasus baru serta jumlah kematian akibat kanker tersebut terus meningkat. (Kemenkes RI, 2015, GLOBOCAN, 2012)

### E. Faktor Risiko

Faktor risiko dapat meningkatkan risiko untuk terkena karsinoma payudara namun tidak berarti pasti akan terkena penyakit. Beberapa faktor risiko untuk terkena karsinoma payudara adalah sebagai berikut. (American Cancer Society, 2017)

1. Jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko utama untuk karsinoma payudara, meskipun dapat mengenai laki-laki, namun karsinoma payudara mengenai perempuan 100 kali lebih banyak dibanding laki-laki.

usia, kebanyakan karsinoma payudara mengenai perempuan usia 55 tahun atau lebih tua.



3. Genetika. Sekitar 5-10% kasus karsinoma payudara merupakan herediter yang diturunkan dari orang tua. Mutasi gen yang tersering pada karsinoma payudara yang herediter adalah BRCA1 dan BRCA2. Pada sel normal, gen ini membantu memperbaiki DNA yang rusak dengan membentuk protein. Adanya mutasi dari gen ini menyebabkan pertumbuhan sel abnormal. Mutasi gen lain yang juga dapat menyebabkan karsinoma payudara (namun tidak sebanyak BRCA1 dan BRCA2) adalah ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11, dan PALB2.
4. Riwayat keluarga. Sekitar 8 dari 10 perempuan yang terkena karsinoma payudara tidak memiliki riwayat yang sama dalam keluarga, namun perempuan yang memiliki keluarga dekat yang terkena karsinoma payudara, memiliki risiko lebih tinggi. Memiliki relasi keluarga dekat seperti ibu, saudara perempuan atau anak perempuan dengan karsinoma payudara meningkatkan risiko 2 kali lebih besar. Perempuan dengan ayah atau saudara laki-laki dengan karsinoma payudara juga memiliki risiko lebih tinggi.
5. Riwayat karsinoma payudara sebelumnya, meningkatkan risiko untuk terbentuk kanker baru pada payudara yang satunya atau pada payudara yang sama dengan lokasi yang berbeda.
6. Ras dan etnis. Perempuan berkulit putih memiliki risiko lebih tinggi

banding perempuan Afrika-Amerika. Namun pada perempuan dengan usia di bawah 45 tahun, karsinoma payudara lebih sering



mengenai perempuan Afrika-Amerika. Perempuan Afrika-Amerika lebih sering meninggal akibat karsinoma payudara, pada umur berapapun. Perempuan Asia, Hispanik dan Amerika asli memiliki risiko lebih rendah untuk terkena karsinoma payudara dan meninggal akibat karsinoma payudara.

7. Memiliki densitas jaringan payudara yang lebih tinggi. Jaringan payudara yang lebih padat (pada mammogram) berarti memiliki lebih banyak jaringan glandula dan jaringan ikat, dan sedikit jaringan lemak. Perempuan dengan densitas yang lebih tinggi pada mammogram memiliki risiko 1,5-2 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan dengan densitas yang sedang. Beberapa faktor dapat mempengaruhi kepadatan jaringan payudara, seperti usia, status menopause, obat, kehamilan, dan genetik.
8. Memiliki penyakit payudara jinak. Perempuan dengan penyakit payudara jinak dapat meningkatkan risiko karsinoma payudara. Penyakit payudara jinak dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan pengaruhnya terhadap risiko karsinoma payudara. Lesi non proliferaatif, kondisi ini tidak mempengaruhi risiko karsinoma payudara, atau berpengaruh sangat kecil. Yang termasuk keadaan ini adalah perubahan fibrokistik, hiperplasia ringan, adenosis (non sclerosing), tumor Phyllodes (jinak), papilloma (soliter), nekrosis mak, ductal ectasia, fibrosis periductal, metaplasia squamous dan kistik, kalsifikasi epithelial, tumor lain (lipoma, hamartoma,



hemangioma, neurofibroma, adenimyoeptelioma), dan mastitis. Lesi proliferasi tanpa atipia (abnormalitas sel), pada kondisi ini terdapat pertumbuhan berlebihan dari sel ductus atau lobulus, namun sel-sel tersebut masih terlihat normal. Kondisi ini meningkatkan sedikit risiko karsinoma payudara. Yang termasuk keadaan ini adalah hiperplasi ductal (tanpa atipia), fibroadenoma, sclerosing adenosis, papillomatosis, *radial scar*. Lesi proliferasi dengan atipia, pada kondisi terjadi pertumbuhan berlebih pada sel-sel duktus atau lobulus dan sudah tidak terlihat normal. Lesi ini mencakup hiperplasia ductal atipikal (ADH) dan hiperplasia lobular atipikal (ALH). Risiko karsinoma payudara meningkat 4-5 kali dengan perubahan ini, jika terdapat riwayat karsinoma payudara atau hiperplasia dalam keluarga, maka risiko menjadi lebih tinggi. Lobular carcinoma in situ (LCIS), dimana sel menyerupai sel kanker berembang pada lobulus dari glandula payudara, namun perkembangan sel ini tidak melewati dinding lobulus. LCIS disebut juga lobular neoplasia. Perempuan dengan LCIS juga memiliki risiko lebih tinggi terkena karsinoma payudara.

9. Riwayat menstruasi pertama yang cepat (sebelum usia 12 tahun) dan menopause setelah usia 55 tahun, memiliki risiko lebih tinggi disebabkan oleh paparan hormon estrogen dan progesteron yang

lebih lama.



10. Mendapatkan radioterapi pada daerah dada, misalnya pada terapi limfoma, meningkatkan risiko karsinoma payudara. Risiko ini tergantung pada usia mendapatkan radioterapi. Risiko tertinggi jika mendapatkan radiasi pada usia muda, ketika payudara masih berkembang. Terapi radiasi pada usia di atas 40 tahun tidak meningkatkan risiko karsinoma payudara.
11. Terpapar diethylstilbestrol (DES). Pada awal 1940 sampai 1970, beberapa perempuan dengan kehamilan diberikan obat dengan kerja menyerupai estrogen (DES) untuk menurunkan risiko abortus. DES meningkatkan risiko karsinoma payudara.
12. Faktor risiko lain yang masih bisa dimodifikasi, seperti konsumsi minuman beralkohol, obesitas, tidak memiliki aktivitas fisik, tidak memiliki anak, tidak menyusui, obat hormonal (seperti kontrasepsi), dan terapi hormon setelah menopause.

## F. Patofisiologi

Sel-sel kanker terbentuk dari sel normal yang tumbuh secara berlebihan dan tidak terkontrol sehingga membentuk sel abnormal. Sel kanker terbentuk dalam proses yang rumit, disebut dengan transformasi, terdiri dari tahap inisiasi dan promosi. (Klein S, 2005, Mansjoer A, 2000, Disiaia PJ, 2007)



ada tahap inisiasi, terjadi perubahan pada bahan genetik sel yang abkan sel menjadi ganas. Perubahan bahan genetik sel ini

disebabkan karena suatu agen karsinogen, yang bisa berupa bahan kimia, virus, radiasi ataupun sinar matahari. Tetapi tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu karsinogen. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya, disebut promotor, yang menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen. (Klein S, 2005, Mansjoer A, 2000, Disiaia PJ, 2007)

Pada tahap promosi, sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas, sementara sel yang belum mengalami inisiasi tidak akan terpengaruh oleh promosi. Diperlukan beberapa faktor untuk terjadinya keganasan (gabungan sel yang peka dan suatu karsinogen). Promotor adalah zat mutagen tetapi dapat menaikkan reaksi karsinogen dan tidak menimbulkan amplikasi gen dan penggandaan mutlipel gen suatu sel yang mengalami inisiasi akan berubah menjadi maligna. (Klein S, 2005, Mansjoer A, 2000, Disiaia PJ, 2007)

Vaskularisasi tumor merupakan neovaskularisasi atau angiogenesis yang merupakan pembuluh darah baru yang secara acak di dalam tumor, dan tidak memiliki otot polos. (Shaheen R, 2010) Kemampuan sel tumor untuk mengaktivasi angiogenesis memiliki peran penting dalam progresi tumor karena pertumbuhan tumor, invasi dan metastasis bergantung pada angiogenesis. (Ch'ng WS, 2011)



ada tahun 1971, Folkman memberikan hipotesis bahwa tumor akan pada ukuran mikroskopik (1-2 mm) jika tidak ada angiogenesis. Hal

ini sesuai dengan kebutuhan tumor akan nutrisi dan oksigen serta cara untuk membuang “sampah” hasil metabolismenya, dan ini dapat dipenuhi melalui *tumor-induced angiogenesis*. Angiogenesis juga berperan dalam metastasis tumor. Pembuluh darah baru yang terbentuk memiliki struktur yang tidak normal, salah satunya adalah tidak adanya membran basalis. Pembuluh darah abnormal ini lebih permeatif dan menjadi “pintu masuk” sel tumor untuk memasuki sirkulasi dan mikrometastasis jauh. Mikrometastasis pada tempat lain akan dorman kecuali terjadi angiogenesis sekunder dan memberikan jalan sehingga terjadi perkembangan tumor. Konsep angiogenesis ini menjelaskan mekanisme yang mendasari bahwa tumor bergantung pada angiogenesis untuk keluar dari dormansi. Berdasarkan konsep ini pula, keseimbangan faktor proangiogenesis dan antiangiogenesis yang mempengaruhi status dari perubahan ini. (Ch’ng WS, 2011)

### G. Penanda Molekular

Klasifikasi karsinoma payudara telah mengalami perkembangan, dan selama ini digunakan untuk menentukan strategi terapi dan prognosis. Dengan adanya peningkatan pada bidang penelitian kanker dan tingkat molekular, selain klasifikasi histologi, karsinoma payudara diketahui memiliki sub tipe-sub tipe molekular yang memberikan klasifikasi pada karsinoma payudara yang lebih komprehensif. (Malhotra, 2010)



Pemeriksaan imunohistokimia merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mengetahui antigen suatu sel dalam jaringan. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya antigen spesifik dalam suatu sel dengan menggunakan prinsip pengikatan antara antibodi (Ab) dan antigen (Ag) pada jaringan hidup. Pada karsinoma payudara, pemeriksaan imunohistokimia ini dilakukan untuk menentukan tipe molekular sel karsinoma payudara, untuk membantu penentuan terapi dan prognosis.

#### 1. Reseptor Estrogen (ER) dan Reseptor Progesteron (PR)

ER merupakan suatu reseptor yang diaktifkan oleh hormon estrogen yang merangsang pertumbuhan sel-sel epitel payudara normal. Proliferasi juga dapat diaktifkan dalam sel - sel karsinoma payudara. Berdasarkan imunohistokimia, sekitar dua pertiga penderita karsinoma payudara berusia kurang dari 50 tahun mempunyai ER positif, dan sekitar 80% penderita karsinoma payudara berusia lebih dari 50 tahun memiliki ER positif. Secara umum, konsentrasi ER lebih rendah pada premenopause daripada postmenopause. (Lakhani SR, 2012)

ER merupakan faktor prediktif yang kuat untuk respon terhadap terapi hormonal. Respon klinis terhadap terapi hormonal, akan menekan produksi estrogen pada karsinoma payudara dengan ER positif. (Lakhani



PR adalah imunohistokimia rutin yang diperiksa pada karsinoma payudara, dimana reseptor ini diaktifkan oleh hormon progesteron. Terdapat korelasi langsung antara tingkat ekspresi dan respon terhadap terapi hormon. Penilaian ekspresi PR dapat membantu memprediksi respon terapi hormonal secara lebih akurat. Karsinoma payudara dengan PR positif mempunyai respon lebih baik terhadap tamoxifen. Sekitar 55-65% karsinoma payudara adalah PR positif. Karsinoma payudara dengan PR positif menunjukkan prognosis lebih baik daripada PR negatif. Ada 4 fenotipe ekspresi gabungan ER-PR, yaitu: ER(+)/PR(+) adalah yang paling sering (70%) dengan respon terapi hormonal sekitar 60%; ER(-)/PR(-) sekitar 25% yang tidak respon terhadap terapi hormonal (0%) mempunyai tingkat rekurensi yang tinggi, serta 2 fenotipe lainnya dengan tingkat respon yang menengah. (Lakhani SR, 2012)

## 2. *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Her2)*

Her2 merupakan suatu protoonkogen golongan ErbB dari trans membran tyrosin kinase yang berperan dalam faktor pertumbuhan yang bekerja pada intrasel maupun ekstrasel. Pada intrasel Her2 aktif melalui tyrosin kinase pathway yang dapat meregulasi aspek-aspek penting dari fisiologi, proliferasi dan diferensiasi sel. Pada ekstrasel Her2 sebagai koreseptor dan memfasilitasi signal transdusi sebagai bagian dari kompleks

mer yang terbentuk setelah peningkatan ligan. Her2 positif pada payudara memiliki prognosis yang buruk jika dibandingkan Her2 negatif. Her2 positif memiliki tanda molekuler yang berbeda



dengan perubahan yang besar pada pola ekspresi dan jenis kanker lainnya. Ekspresi berlebih Her2 dapat menjadi faktor prognostik yang dihubungkan dengan stadium histologi yang tinggi, proliferasi sel, keterlibatan kelenjar getah bening maupun resistensi kemoterapi. (Lakhani SR, 2012) Her2 yang positif menunjukkan suatu protein dengan tingkat agresivitas yang tinggi terhadap karsinoma payudara. Ekspresi berlebih dari reseptor kanker menunjukkan peningkatan risiko untuk terjadinya kekambuhan (77%) dan prognosis yang jelek. Status Her2 adalah faktor prediktif untuk respon kemoterapi dengan menggunakan *trastuzumab*. (Lakhani SR, 2012)

Her2 dinilai berdasarkan skor intensitas dan persentase sel yang positif :

- 0 = negatif, jika tidak dijumpai atau  $\leq 10\%$  sel-sel tumor
  - Positif 1 = negatif, membran samar terdeteksi  $\geq 10\%$  sel-sel tumor
  - Positif 2 = positif sedang, dijumpai  $> 10\%$  pewarnaan lemah sampai sedang pada membran lengkap
  - Positif 3 = positif kuat, dijumpai  $>10\% - 30\%$  pewarnaan kuat pada membran lengkap.
3. Indeks Proliferasi (Ki-67)

Ki-67 adalah suatu protein nukleus yang dikaitkan dengan proliferasi sel. Pada awalnya diidentifikasi oleh *Gerdes et al* pada tahun 1980 dengan

gunakan antibodi monoklonal tikus. Metode analisis antigen Ki-67 evaluasi imunohistokimia, dimana antigen Ki-67 terdapat pada



siklus sel pada fase-fase tertentu. Pada sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa Ki-67 positif memberikan risiko tinggi untuk kekambuhan dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih buruk, dikatakan Ki-67 berkorelasi linier dengan perkembangan tumor. Ki-67 diukur dengan menghitung poin atau analisa citra dari 500-1000 sel per lapangan pandang. (Inwald EC, 2013)

Biomarker yang secara rutin digunakan untuk menilai karsinoma payudara yaitu ER, PR, Her2, dan Ki-67, dijadikan untuk menentukan subtipe karsinoma payudara berdasarkan kategori molekuler, yaitu (Sohn YM, 2016; Lumachi F, 2013) :

1. Luminal A : ER(+) dan/atau PR(+), Her2(-)
2. Luminal B : ER(+) dan/atau PR(+), Her2(-), Ki-67 > 14%

ER(+) dan/atau PR(+), Her2(+)

3. Her2-enriched : Her2 *amplified*, ER(-) dan PR(-)
4. *Triple negative* : ER(-), PR(-), dan Her2 (-).

Penilaian biomarker dapat menentukan prognosis dan memprediksi respon terapi. Subtipe Luminal A mempunyai respon terapi hormonal yang lebih baik dengan risiko mortalitas lebih rendah. Subtipe Luminal B mempunyai derajat histopatologi yang tinggi, dengan risiko rekurensi yang tinggi. (Stuart JS, 2010)

Subtipe *Triple negative* cenderung memiliki prognosis yang buruk dan tidak memiliki penanda molekuler yang positif, tidak respon terhadap



kemoterapi dan mempunyai risiko tinggi untuk kambuh kembali. (Perou MC, 2011)

## H. Gejala Klinis

Gejala klinis karsinoma payudara biasanya adalah terdapat benjolan keras yang lebih melekat dan terfiksir, biasanya benjolan tidak nyeri dengan tepi iregular. Tanda lainnya dapat berupa tarikan pada kulit di atas tumor, ulserasi, *peau d' orange*, *discharge* dari puting susu, pembesaran kelenjar getah bening ketiak, tumor satelit di kulit, eksim pada puting susu ataupun edema. (American Cancer Society, 2012)

## I. Diagnosis

Berbagai macam cara digunakan untuk mendiagnosis karsinoma payudara dan untuk menentukan apakah sudah ada metastasis ke organ lain. Beberapa tes juga berguna untuk menentukan terapi yang paling efektif.

### 1. Pemeriksaan Klinis

Adanya benjolan pada payudara merupakan keluhan utama dari pasien. Mulanya benjolan tidak terasa sakit, tetapi pada pertumbuhan selanjutnya akan timbul keluhan sakit. Pemeriksaan fisik yang mendukung secara klinis dikatakan ganas apabila ditemukan benjolan pada payudara:

tidak teratur, tepi tidak rata, berbenjol-benjol, batas tidak tegas, perabaan terasa keras, sulit digerakkan, kadang nyeri tekan. Tanda-tanda lain kulit dapat berupa eritema, edema, dimpling, nodul satelit,



ulserasi. Perubahan pada puting dapat berupa retraksi, perubahan warna, erosi, dan sekret. Evaluasi pembesaran kelenjar getah bening mencakup ukuran, jumlah, fiksasi, lokasi pada regio aksila, supraklavikula dan infraklavikula. (Carlson RW, 2009)

## 2. Pemeriksaan Radiologi

### 2.1 Mammografi

Mammografi merupakan pemeriksaan radiologik yang menggunakan sinar X dengan dosis radiasi yang rendah (0,1-0,2 rad).(Novianti FA, 2012) Pemeriksaan mammografi sebagai skrining dilakukan pada perempuan asimtomatik, usia sama dengan atau lebih dari 40 tahun, dan pada perempuan berusia kurang dari 40 tahun tapi memiliki risiko tinggi terjadinya karsinoma payudara. (American Cancer Society, 2012) Pemeriksaan mammografi diagnostik pada pasien yang memiliki tanda-tanda kelainan pada payudara, pasien yang telah menjalani terapi karsinoma payudara, mencari keganasan primer yang belum diketahui, kecurigaan komplikasi implan payudara dan *follow-up*. Mammografi kurang efektif untuk pemeriksaan pasien dengan usia muda, karena jaringan payudara yang relatif masih padat sehingga memberikan gambaran yang kurang baik, karena memberikan atenuasi yang tinggi sehingga sulit dibedakan dengan lesi patologis di sekitarnya. (Klein S, 2005, Harris Jr,

sha ED, 2009)



Kontraindikasi pemeriksaan mammografi antara lain pasien dengan usia kurang dari 40 tahun, sedang haid, perempuan hamil dan menyusui, serta pasien dengan pemasangan *implant* payudara. (Klein S, 2005, Disha ED, 2009)

*The American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS) telah membagi kategori mammografi menjadi 6, yaitu kategori 0 pemeriksaan belum lengkap, kategori 1 normal, kategori 2 suatu gambaran jinak, kategori 3 kemungkinan jinak, kategori 4 mencurigakan suatu keganasan, dimana kategori 4 dibagi menjadi 4A kecurigaan rendah, 4B kecurigaan intermediate, 4C kecurigaan moderate dengan gambaran yang tidak klasik, kategori 5 kemungkinan besar ganas, serta kategori 6 keganasan telah dibuktikan dengan biopsi. (Mansjoer A, 2000, Kumar V, 2005)

## 2.2 Ultrasonografi *Gray Scale*

Ultrasonografi payudara adalah modalitas diagnostik pilihan yang aman untuk mendeteksi kelainan payudara dan merupakan diagnostik pilihan pada perempuan berusia kurang dari 40 tahun dan dengan densitas payudara yang tinggi karena memiliki jaringan parenkim yang banyak. (Disha ED, 2009, Hille H, 2008) Ultrasonografi payudara menggunakan transduser linier dengan frekuensi 5-15 MHz. Dilakukan dengan semua

yang memungkinkan untuk pasien. Pemeriksaan dapat dilakukan semua sudut secara transversal, longitudinal dan radial dimana



transduser mengelilingi *nipple*, meliputi keseluruhan payudara dan aksila, dapat meluas hingga ke area klavikula, batas medial sternum sampai lateral garis mid-aksilaris. (Hille H, 2008)

Dengan ultrasonografi, untuk mengidentifikasi lesi, dapat dinilai berdasarkan bentuk (oval, bulat, iregular), margin (sirkumskripta, *indistinct*, spikulasi, angulasi, mikrolobulasi), orientasi (paralel, non paralel), struktur ekho (*anechoic*, *hyperechoic*, *hypoechoic*, *isoechoic*, heterogen), akustik posterior (tidak ada, *enhancement*, *shadowing*, kombinasi), kalsifikasi (intralesi, di luar lesi), *associated features* (distorsi arsitektural, penebalan kulit, retraksi kulit, edema, vaskularisasi, elastisitas).

Lesi payudara dapat dicurigai lesi ganas melalui morfologinya. Lesi solid yang tidak menunjukkan tanda-tanda malignansi, dianggap sebagai lesi jinak, yaitu lesi yang *hyperechoic*, orientasi paralel, tepi sirkumskripta, bentuk oval.

Gambaran lesi payudara yang dicurigai ganas adalah bentuk lesi yang iregular, margin dapat spikulasi, angulasi, atau mikrolobulasi/lobulasi, pola ekho heterogen, orientasi non paralel, akustik posterior dapat *shadowing* atau *enhancing*, tanda sekunder pada lesi ganas berupa penebalan kulit, penebalan pada ligamentum cooperi, distorsi parenkim payudara sekitar lesi dan invasi ke kutis dan otot pektoralis serta fasianya.



Ultrasonografi *Doppler*

Penggunaan efek *doppler* pertama kali diperkenalkan pada tahun 1980-an dan sejak saat ini tehnik ini digunakan secara luas dalam ultrasonografi (Gibbs dkk.,2009). Efek *doppler* merupakan perbedaan frekuensi suara yang timbul saat suara dipantulkan oleh objek yang bergerak, dalam hal ini sel-sel darah yang bergerak dalam pembuluh darah. Perbedaan frekuensi suara yang diterima (*Doppler shift*) kemudian diukur untuk menentukan ada atau tidaknya aliran darah, arah aliran darah dan kecepatan aliran darah. (Bhargava SK, 2010, Gibbs dkk.,2009)

Distribusi vaskular dapat dikelompokkan menjadi tidak ada vaskular, terdapat vaskular pada perifer lesi, pada sentral lesi, atau kombinasi pada perifer dan sentral lesi. Jumlah vaskular dapat dikelompokkan menjadi absen (tidak ada vaskular), minimal (1-2 vaskular kecil yang slaing tidak berhubungan), moderate (3-4 vaskular yang saling tidak berhubungan), dan *marked* (5 atau lebih vaskular yang saling tidak berhubungan). (Kim, 2018)

Pada penelitian oleh Gupta dkk, lesi yang cenderung ganas memiliki hipervaskularisasi, jika dibandingkan dengan jaringan sekitarnya. Namun hipervaskularisasi juga dapat ditunjukkan pada sebagian kecil tumor jinak. Pada lesi yang jinak, terlihat vaskularisasi pada perifer lesi, sedangkan lesi yang cenderung ganas menunjukkan adanya arteri di bagian sentral lesi, dengan/tanpa vaskular pada perifernya. (Gupta, 2017)



*Spectral / Pulse Wave Doppler* adalah representatif kuantitatif dari *Shift*. Sinyal *Doppler* yang didapat diproses dengan menggunakan

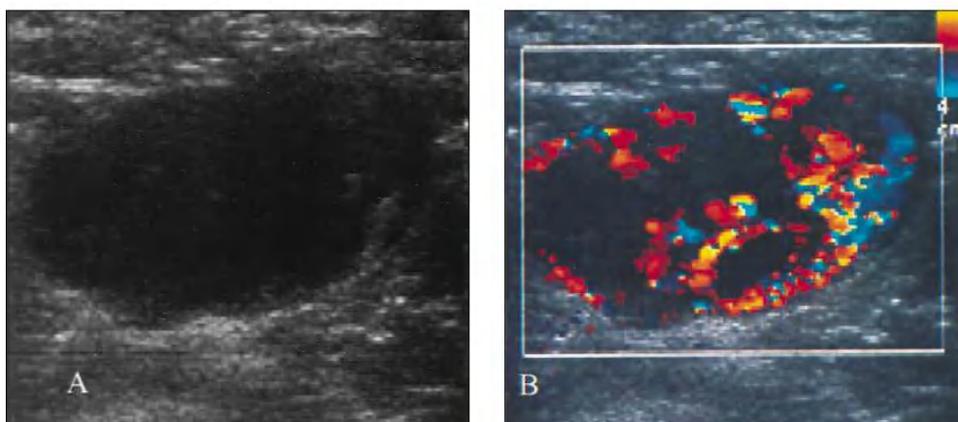
analisis spektral untuk memberikan informasi tentang kecepatan *Doppler* yang lebih berarti. (Gibbs dkk.,2009)

Pada *Spectral Doppler* dapat dihitung nilai *Resistive Index* pembuluh darah berdasarkan rumus (Bhargava SK.,2010) :

$$RI = \frac{\text{Peak Systolic Velocity} - \text{End Diastolic Velocity}}{\text{Peak Systolic Velocity}}$$

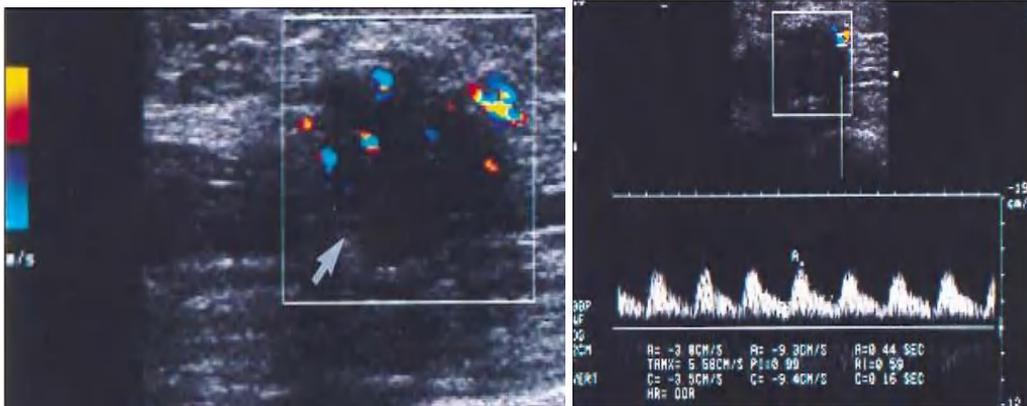
Evaluasi secara kuantitatif dilakukan dengan mengukur *Resistive Index* dari arteri. Ozdemir dkk (2001) dan De Nicola H (2013), mengevaluasi *Resistive Index* arteri pada tumor yang dihubungkan dengan ukuran tumor. Nilai RI yang tinggi menunjukkan lesi bersifat ganas (Hille dkk.,2008)

Berdasarkan penelitian oleh Sirous dkk, nilai RI yang lebih tinggi dari 0,83 merupakan tanda dari suatu keganasan, dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 97%. (Sirous, 2014)



2.3. Ultrasonografi *Color Doppler* menunjukkan infiltrasi kanker duktus dengan ukuran tumor menunjukkan suatu karakteristik malignansi. **A**, USG payudara menunjukkan margin yang lobulated dan matrix yang heterogen. **B**, *Color Doppler* memberi gambaran vaskuler tumor bagian sentral dan perifer, konfigurasi irregular, dengan berbagai ukuran dan arah aliran. Gambar B menunjukkan gambaran mosaik yang berwarna-warni.





**Gambar 2.4.** Ultrasonografi *Color* dan *Spectral Doppler*. Tumor dengan nilai RI  $<0.59$  dan berdasarkan hasil pemeriksaan histologi, lesi adalah jinak. Tumor dengan nilai RI tinggi dan pada pemeriksaan histologi merupakan kanker duktal. (De Nicola., 2013)

## J. Penanda Molekular dan Gambaran Ultrasonografi

Penanda molekular pada karsinoma payudara dapat dibedakan menjadi 2, yaitu ER-positif, terdiri dari luminal A dan luminal B, dan ER-negatif, terdiri dari *Her2-enrich* dan *triple negative*.

Meskipun diagnosis patologi merupakan *gold standard* untuk mengetahui sub tipe molekular dari karsinoma payudara, namun pemeriksaan ini invasif dan mungkin dapat menyebabkan ketidaknyamanan bagi pasien. Oleh karena itu, metode non-invasif untuk diagnosis berusaha untuk semakin dikembangkan. Ultrasonografi merupakan salah satu alat diagnostik pilihan karena memiliki sensitivitas yang cukup tinggi, dan aman untuk pasien serta harga yang relatif murah. (Zhang, 2015)



beberapa penelitian dilakukan oleh Irshad dkk untuk mencari korelasi gambaran morfologi dengan tipe reseptor karsinoma payudara, menunjukkan bahwa sekitar 95% tumor dengan *posterior shadowing*

memiliki reseptor ER positif. Sedangkan tumor dengan *posterior enhancement* memiliki setidaknya 1 atau lebih reseptor (ER/PR) yang negatif, dan memiliki kemungkinan untuk tipe molekular *triple negative* dibandingkan dengan yang tidak *enhance*. (Irshad, 2013)

Penelitian oleh Irshad dkk juga mengemukakan tumor dengan margin yang spikulasi atau angulasi cenderung memiliki reseptor ER positif. Selain itu, tumor dengan ER negatif Her2 positif cenderung memiliki margin yang spikulasi dengan kalsifikasi. Tumor dengan *triple negative* memiliki morfologi dengan margin yang *circumscribed*, hipoekhoik dan jarang menunjukkan kalsifikasi dan *posterior shadowing*. (Irshad, 2013, Zhang, 2015)

Tumor dengan subtype Luminal A biasanya memiliki *echogenic halo* dan *posterior shadowing*. *Echogenic halo* merupakan gambaran dimana sel tumor menginvasi jaringan lemak. *Posterior shadowing* ini disebabkan oleh refleksi atau attenuasi suara yang berlebihan oleh tumor dibandingkan jaringan sekitarnya, terjadi akibat reaksi desmoplastik. Tumor dengan subtype Luminal B biasanya tidak memiliki *echogenic halo* dan memiliki vaskularisasi. Beberapa studi sebelumnya mengemukakan ekspresi berlebih dari Her2 berhubungan dengan peningkatan angiogenesis. Tumor dengan subtype Luminal B dimana terdapat ekspresi berlebih dari Her2 memberikan vaskularisasi pada gambaran ultrasonografi. (Zhang,



Tumor dengan ekspresi berlebih dari Her2 menunjukkan adanya *posterior enhancement*, kalsifikasi, dan vaskularisasi yang prominent, dan biasanya pada perempuan dengan usia lebih dari 52 tahun. Pada tumor dengan bentuk irregular atau oval, margin lobulasi, tidak ada kalsifikasi, dan hipovaskularisasi memiliki akurasi dan spesifisitas yang tinggi untuk subtipe *triple negative*, namun sensitivitasnya rendah. (Zhang, 2015)

### K. Penatalaksanaan

Pada pasien dengan karsinoma payudara, terapi adjuvant sistemik memberikan hasil yang signifikan untuk angka *survival* setelah operasi dan menurunkan angka kekambuhan penyakit.

Ekspresi reseptor estrogen merupakan indikator utama pada respon terapi hormon. Tumor dengan reseptor hormon positif sensitif dengan terapi hormonal, dengan efek samping terkecil pada pasien karsinoma payudara. Terapi hormonal merupakan pilihan standar pada pasien berusia tua, dan perempuan dengan reseptor estrogen positif.

Karsinoma payudara dengan subtipe Luminal A merupakan subtipe terbanyak, dan diterapi dengan terapi hormonal. Subtipe Luminal B memiliki keuntungan jika diberikan kemoterapi neoadjuvant. Terapi adjuvant hormonal dapat diberikan sebelum atau sesudah operasi atau radioterapi, atau dikombinasikan dengan kemoterapi.



Ekspresi ovarium

Supresi fungsi ovarium memberikan alternatif untuk terapi ablasi ovarium, yang dapat ditempuh dengan tindakan bedah ovariectomi, radiasi atau pemberian agonist *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH). Terapi radiasi biasanya berefek lambat dan tidak efektif 100%. Pemberian agonist GnRH dapat menurunkan kadar hormon gonadotropin dan estrogen, namun aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium biasanya kembali normal jika terapi dihentikan. Penggunaan kombinasi agonist GnRH dan terapi adjuvant standar lebih efektif dibandingkan terapi adjuvant saja.

Pada perempuan premenopause yang tidak menerima kemoterapi, supresi ovarium menurunkan rekurensi dan angka mortalitas sebanyak 25%. Keuntungan supresi ovarium setelah kemoterapi hanya pada perempuan premenopause dengan reseptor estrogen positif, sementara kemoterapi lebih efektif pada reseptor estrogen negatif.

## 2. *Selective estrogen receptor modulators* (SERMs) dan *down regulators* (SERDs)

Reseptor estrogen merupakan protein nukleus sebagai faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen *estrogen-responsives*, dan SERMs bekerja untuk menghalangi sinyal pada tingkat reseptor estrogen. SERMs merupakan agonist atau antagonist estrogen tergantung pada interaksinya dengan reseptor estrogen, jaringan target, dan efek post-translasi.

terdapat 3 kelompok SERMs, yaitu *triphenylethylene nonsteroidal* es (contoh: tamoxifen), *other nonsteroidal compounds* (contoh:



toremifene dan raloxifene) dan *steroidal compounds* dengan aktivitas antiestrogen yang lebih komplit, disebut sebagai SERDs (contoh: fulvestrant).

### 3. *Aromatase inhibitors* (AIs)

Biosintesis estrogen dimulai dengan kolesterol, yang mengalami konversi, menjadi progesteron dan androgen. Enzim yang mengkatalisasi konversi ini sama, yaitu aromatase. AIs menghambat kerja dari enzim aromatase, dan menurunkan kadar estrogen yang beredar, menunjukkan terapi alternatif sebagai pengganti SERMs. Namun, pemberian AIs pada perempuan premenopause tidak efektif karena meningkatkan sekresi dari gonadotropin yang diikuti dengan peningkatan estrogen. (Lumachi F, 2013)

Karsinoma payudara dengan subtipe *Her2-enriched* memiliki hasil yang baik jika diberikan trastuzumab, dimana gen Her2 menjadi targetnya. Sedangkan subtipe *triple negative* hanya dapat dilakukan kemoterapi. (Zhang, 2015)

## L. PROGNOSIS

Menurut penelitian Hennigs dkk, karsinoma payudara dengan tipe molekular Luminal A memiliki prognosis paling baik, sementara *triple negative* memiliki prognosis yang paling buruk.

