

HASIL PENELITIAN

**HUBUNGAN GRADING HISTOPATOLOGI TERHADAP JUMLAH
TROMBOSIT PADA PENDERITA *LOCAL ADVANCED BREAST CANCER* DI
MAKASSAR**



Oleh :

IMANUEL TABA PARINDING

Pembimbing :

Dr. Djonny Ferianto Pualilin Sp.B (K) Onk

Dr.dr. Arifin Seweng, MPH

DIBAWAKAN DALAM RANGKA PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER

SPELIALIS BAGIAN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2018



Optimization Software:
www.balesio.com

KARYA AKHIR
HUBUNGAN GRADING HISTOPATOLOGI TERHADAP JUMLAH
TROMBOSIT PADA PENDERITA LOCAL ADVANCED BREAST
CANCER DI MAKASSR

Disusun dan diajukan oleh:

IMANUEL TABA PARINDING
Nomor Pokok: C104213205

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 23 November 2018

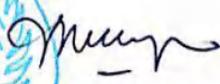
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Menyetujui:

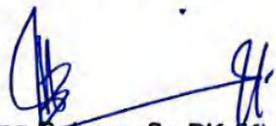
KOMISI PENASIHAT

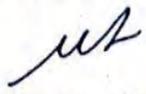

Dr. Djonny Ferianto Pualilin, Sp.B(K)Onk
Pembimbing utama


Dr. dr. Arifin Seweng MPH
Pembimbing Anggota

Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan
a.n. Wakil dekan Bd Akademik
Riset dan Inovasi,


Dr. Uleng Bahrun, Sp.PK.(K).PhD
NIP. 19680518 199802 2 001


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



DAFTAR ISI

BAB I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Masalah	3
2. Rumusan Masalah.....	6
3. Tujuan Penelitian	6
4. Tujuan Umum	6
5. Tujuan Khusus	6
6. Manfaat Penelitian.....	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Pendahuluan.....	8
2. 2 Epidemiologi.....	9
2. 3 Etiologi	9
2. 4 Patogenesis.....	10
2. 5 Trombositosis dan supresi limfosit pada keganasan	20
2. 6 Peranan platelet dalam pertumbuhan tumor.....	20
2. 7 Diagnosis	

BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP

3. 1 Kerangka Teori	39
3. 2 Kerangka Konsep.....	40

BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN

4. 1 Desain Penelitian	41
Tempat dan Waktu Penelitian	41
Subyek Penelitian.....	41
Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	42



4. 5 Definisi Operasional.....	43
4. 6 Alur Penelitian.....	44
4. 7 Analisa Data.....	44
4. 8 IJIN PENELITIAN DAN ETHICAL CLEARANCE (KELAIKAN ETIK)	45
4. 9 CARA KERJA.....	45
4. 10 IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARIABEL	45
4. 11 PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA	45

BAB V HASIL PENELITIAN

5. 1 Analisis Hubungan Grading dengan Trombosit.....	47
--	----

BAB VI DISKUSI.....	56
----------------------------	-----------

BAB VII PENUTUP

7. 1 Ringkasan Kesimpulan.....	60
--------------------------------	----

7. 2 Kesimpulan.....	60
----------------------	----

7. 3 Saran.....	61
-----------------	----

DAFTAR PUSTAKA



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Saat ini dari data yang diperoleh diperkirakan 170-190 kasus baru pada tiap 100 ribu orang, dan kanker mendapatkan urutan ke 6 penyebab kematian terbanyak setelah penyakit infeksi. Data yang diambil dari 13 laboratorium patologi di Indonesia selama periode 1988- 1991 menunjukkan bahwa leher, uterus, payudara, kelenjar, kulit dan nasopharynx adalah daerah terbanyak yang mengalami Kanker (Bland,2009)

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan pada wanita yang menyebabkan angka kematian yang tinggi di seluruh dunia, dan merupakan dua puluh dua persen dari semua tumor ganas pada wanita. Data dari Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) tahun 2007, di Amerika Serikat diperkirakan 62.030 dengan kanker in situ, 178.480 wanita didiagnosis menderita kanker payudara invasif dan lebih dari 40.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut. Angka kematian ini dapat ditekan jika terdapat cara untuk memprediksi

lanan kanker payudara dan hasil/ respon terhadap terapi (ACS,2013)



Hubungan antara peningkatan jumlah platelet dan keganasan sudah dikenal sejak lebih dari 100 tahun yang lalu. (Riess, 1872). Trombositosis, yaitu jumlah platelet yang lebih dari 400000/ μ L, ditemukan pada berbagai tumor padat, seperti karsinoma paru-paru, ginjal, payudara, esophagus, gaster, dan kolon (Pedersen and Milman, 1996; Erdemir et al., 2007). Prevalensi dari trombositosis bervariasi, mulai dari 10% sampai 57% pada pasien kanker (Sierko and Wojtukiewics, 2004).

Patogenesis trombositosis pada keganasan belum dapat dipastikan. Namun ada bukti bahwa sel tumor mensekresi faktor humoral yang akan menyebabkan trombositosis (Wu et al, 1996). Trombositosis preoperative juga telah diamati sebagai variable prognostik yang buruk pada keganasan ginekologis termasuk kanker vulva, cervix, ovarium, dan endometrium (Hernandez et al., 1992); Zeimet et al., 1994; Menczer et al., 1996; Metindir and Dilek, 2009).

Peran trombosit berkaitan erat dalam tahapan metastase kanker, termasuk memfasilitasi migrasi sel tumor, dan invasi dalam pembuluh darah. Trombositosis telah dikaitkan dengan berbagai keganasan, termasuk pada carcinoma mammae. Parameter trombosit sendiri yaitu index trombosit terdiri dari mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), dan plateletcrit (Pct). Pada beberapa studi di temukan bahwa MPV dan PDW merupakan penanda dari

asi platelet, sedangkan Pct berkaitan dengan kuantitatif platelet (Wu et al,).



Pada kanker payudara dapat terjadi trombositosis akibat produksi trombopoietin, trombopoietin menstimulasi pembentukan platelet (Alexander WS, 1999; Caen JP et al, 1999; George JN, 2000) dan diregulasi oleh feedback positif dari kandungan granular alpha platelet yang dilepas selama aktivasi (Sungaran R et al, 2000). Sel-sel karsinoma dapat juga menghasilkan trombopoietin, khususnya kanker stadium lanjut (Sasaki et al, 1999)

Teori lain menyebutkan bahwa keterlibatan Interleukin 6 yang tinggi dalam darah saat ada keganasan juga berpengaruh pada trombositosis (Gasti G et al, 1993; Estrov Z et al, 1995; Blay JY et al, 1997). Schuler et al menyebutkan dalam laporannya tentang keterlibatan IL-6 dalam hematopoiesis dan respon inflamasi. Interleukin-6, trombopoietin, dan/atau kombinasi keduanya dapat dihubungkan dengan keterlibatannya pada trombositosis yang dicetuskan oleh sel kanker.

Peningkatan resiko trombositosis di amati selama bertahun-tahun pada pasien dengan kanker payudara namun hingga baru-baru ini dianggap sebagai fenomena paraneoplastik, wanita penderita kanker payudara dengan trombositosis dianggap memiliki prognosis yang buruk yang di percaya terdapat peran langsung terhadap patogenesisnya. Hal ini sesuai dengan peran trombosit pada inflamasi, penyembuhan luka, sepsis, bukti klinis dan eksperimental saat ini menunjukkan peran pada progresi kanker payudara (Metindir and Dilek, 2009).

Pemeriksaan *complete blood count* yang didalamnya memuat informasi tentang index trombosit, merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat dan



murah, yang selalu diperiksa oleh klinisi. Sampai saat ini sepengetahuan kami penelitian mengenai korelasi rasio trombosit-platelet dengan *carcinoma mammae* khususnya di Indonesia masih kurang penelitiannya, sehingga kami tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah semua penderita kanker payudara mengalami peningkatan trombosit ?
2. Apakah ada hubungan antara jumlah trombosis dengan gambaran histopatologi?

1.3 Tujuan

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan nilai trombosit dengan grading pada kanker payudara.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hubungan Kanker Payudara dengan jumlah trombosit pada pasien kanker payudara.
- b. Untuk membandingkan jumlah trombosit dengan grading histopatologi

1.4 Hipotesis

Semakin tinggi Jumlah trombosit maka semakin buruk grading histopatologi pasien kanker payudara



1.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang peningkatan nilai trombosit pada pasien kanker payudara.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan bagi pengembangan ilmu kedokteran dan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pedoman bagi klinisi dalam memprediksi progresifitas kanker payudara.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pendahuluan

Kanker Payudara adalah pertumbuhan baru yang ganas terdiri dari sel-sel epitelial yang cenderung menginfiltrasi jaringan sekitarnya dan menimbulkan metastasis. Kanker payudara dapat tumbuh di mana saja pada kelenjar mammae. Tumor biasanya dikelompokkan berdasarkan asal selnya, yakni lobuler atau duktal. Karsinoma duktus in situ merupakan proliferasi sel ganas di dalam duktus tanpa invasi stroma, biasanya unilateral, terkadang multifokal. Sering dapat dideteksi dengan mamografi. Karsinoma lobus in situ (LCIS) merupakan proliferasi sel ganas dalam lobus payudara. Jarang dapat teraba atau terlihat mamografi. Biasanya multisentrik dan sering bilateral (ACS,2013).

2.2 Epidemiologi

Lebih dari 25 tahun terakhir, insiden kanker payudara meningkat secara global, dengan angka kejadian tertinggi ditemukan di negara-negara barat. Perubahan pola reproduksi, peningkatan modalitas screening, perubahan pola makan dan penurunan aktivitas menjadi alasan peningkatan insiden ini.

Meskipun insiden kanker payudara terus meningkat secara global, tetapi angka

akibat kanker payudara mulai menurun, khususnya pada negara-negara
Pada tahun 2002, insiden kanker payudara pada wanita sangat bervariasi,



terjadi 3,9 kasus per 100.000 wanita di Mozambique sementara di Amerika Serikat terjadi 101,1 kasus per 100.000 wanita. Pada tahun 2008, American Cancer Society (ACS) memperkirakan telah terjadi hampir 1,4 juta kasus kanker payudara invasive baru di dunia (Mian TY, 2009)

2.3 Etiologi

Sebagaimana kanker lainnya, penyebab pasti kanker payudara masih belum diketahui. Namun, tiga faktor yang dianggap penting terhadap terjadinya kanker payudara adalah perubahan genetik, pengaruh hormon, dan faktor lingkungan,

Seperti pada sebagian besar kanker lainnya, mutasi yang memengaruhi protoonkogen dan gen penekan tumor di epitel payudara turut serta dalam proses transformasi onkogenik. Di antara berbagai mutasi tersebut, yang paling banyak dipelajari adalah ekspresi berlebihan protoonkogen *ERBB2 (HER2/NEU)*, yang diketahui mengalami amplifikasi pada hampir 30% kanker payudara.

Gen ini adalah anggota dari family reseptor faktor pertumbuhan epidermis, dan ekspresi berlebihannya berkaitan dengan prognosis yang buruk. Secara analog, amplifikasi gen RAS dan MYC juga dilaporkan terjadi pada sebagian kanker payudara manusia. Mutasi gen penekan tumor RB1 dan TP53 juga ditemukan (ACS 2013)

Adapun kelebihan hormon estrogen endogen atau yang lebih tepat ketidakseimbangan hormon, jelas berperan penting. Banyak faktor risiko seperti usia

yang lama, nuliparitas, dan usia lanjut saat memiliki anak pertama, serta meningkatkan paparan estrogen yang tinggi saat daur haid. Estrogen



merangsang pertumbuhan pembentukan faktor pertumbuhan oleh sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker.

Dihipotesiskan bahwa reseptor estrogen dan progesterone yang secara normal terdapat di epitel payudara, mungkin berinteraksi dengan promotor pertumbuhan seperti *transforming growth factor α* (berkaitan dengan faktor pertumbuhan epitel), *platelet derived growth factor*, dan faktor pertumbuhan fibroblast yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara, untuk menciptakan mekanisme autokrin perkembangan tumor (Greene 2010)

Sementara itu, pengaruh faktor lingkungan diisyaratkan oleh insiden kanker payudara yang berbeda-beda dalam kelompok yang secara genetik homogen dan perbedaan prevalensi kanker payudara pada daerah dengan geografik yang berbeda. Sebagai contoh, insiden dan angka kematian lima kali lebih tinggi di Amerika Serikat dari pada Jepang. Perbedaan ini tampaknya lebih disebabkan oleh faktor lingkungan dari pada faktor geografik, karena kelompok migrant dari daerah dengan insiden rendah ke daerah dengan insidensi tinggi cenderung mencapai angka negara tujuan, dan demikian sebaliknya. Makanan, pola reproduksi, dan kebiasaan menyusui diperkirakan berperan (Abigall R 2005)

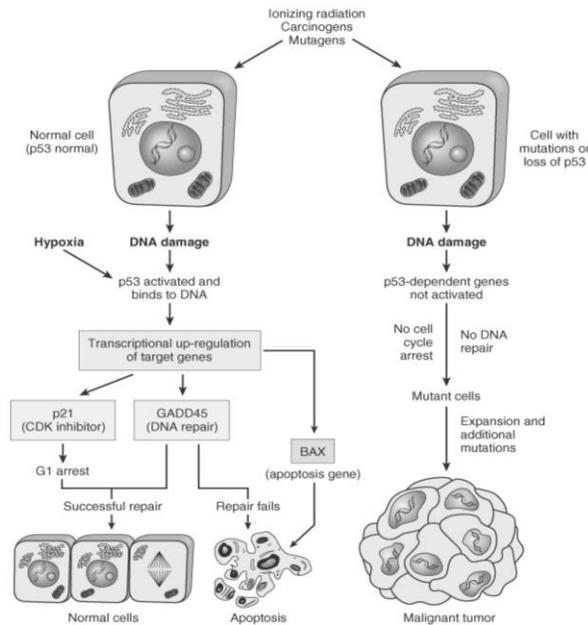
2.4 Patogenesis

Prinsip dasar terjadinya karsinogenesis (pertumbuhan sel-sel kanker) adalah berikut (Abigal R 2005; Handy B 2009):



1. Karsinogenesis berawal dengan adanya suatu kerusakan genetik nonletal. Kerusakan atau mutasi genetik semacam ini mungkin didapat akibat pengaruh lingkungan seperti zat kimia, radiasi, virus atau diwariskan dalam sel germinativum.
2. Tiga kelas gen regulatorik normal, yakni protoonkogen yang mendorong pertumbuhan, gen penekan kanker (*tumor suppressor gene*) yang menghambat pertumbuhan, dan gen yang mengatur kematian sel terencana (apoptosis) menjadi sasaran utama pada kerusakan genetik.
3. Selain ketiga gen tersebut, ada gen lain yang bekerja memperbaiki kerusakan DNA. Gen ini memengaruhi proliferasi atau kelangsungan hidup sel secara tidak langsung dengan memengaruhi kemampuan organisme memperbaiki kerusakan non letal di gen lain, termasuk protoonkogen, gen penekan tumor, dan gen pengendali apoptosis. Kerusakan pada gen yang memperbaiki DNA dapat memudahkan terjadinya mutasi luas di genom dan transformasi neoplastik.





Gambar 4. Karsinogenesis yang berawal dari kerusakan DNA dikutip dari ACS

2013

Mutasi genetik yang terjadi ini akan menyebabkan munculnya beberapa karakteristik sel-sel kanker, yakni (Abigall R, 2005, Handy B 2009):

1. Pertumbuhan yang tak dapat dikontrol. Sel normal tumbuh dan melakukan aktivitas selulernya karena memperoleh sinyal dari sel-sel lain di sekitarnya. Sel kanker, mampu bertumbuh dengan sangat cepat dan bersifat independen tanpa memperhatikan sinyal dari sel-sel lain di sekitarnya. Hal ini terjadi karena adanya gen yang meningkatkan pertumbuhan otonom pada sel kanker disebut onkogen. Gen ini berasal dari mutasi protoonkogen.



tidakmampuan menghentikan sinyal. Suatu sel sehat akan berhenti membelah
ada dua hal yang terjadi bersamaan, yakni ketika sel sehat menerima sinyal

dari sel yang ada di sekitarnya bahwa lingkungan sel tersebut sudah sangat penuh oleh sel atau terjadi kerusakan pada sel itu sendiri. Sedangkan pada sel kanker, terus terjadi proliferasi meskipun kondisi disekitar sel tersebut sudah tidak memungkinkan untuk menapung pertumbuhan sel atau proliferasi tetap terjadi meskipun dengan kerusakan sel. Sehingga terjadi penggandaan DNA yang mengalami kerusakan.

3. Immortal. Semua sel dalam tubuh telah diprogramkan untuk berhenti berfungsi atau melakukan apoptosis ketika terjadi kerusakan pada sel tersebut, misalnya ketika terinfeksi virus, terlalu banyak sel, atau ketika fungsi sel sudah sangat menurun. Sel kanker tetap bertahan hidup meskipun dalam kondisi rusak, malah akan melakukan pertumbuhan abnormal yang sulit dikontrol.
4. Kemampuan membelah yang tak terbatas. Sel kanker mampu bereplikasi menghasilkan sel-sel baru dengan rantai DNA yang telah melakukan mutasi.
5. Mengambil suplai makanan. Secara normal, tubuh mengatur regulasi pertumbuhan pembuluh darah baru melalui proses angiogenesis. Pada sel kanker terjadi angiogenesis yang tidak terkendali.
6. Kemampuan bermigrasi. Pada jaringan sehat, setiap sel akan tetap berada pada posisinya karena memiliki kemampuan adhesi satu sama lain. Sel kanker memiliki kemampuan untuk berpindah ke tempat yang jauh dari tumor primer

g bilamana tiba pada organ lain akan bertumbuh dan kemampuan ini dikenal dengan istilah metastasis.



Kemampuan metastasis ini disebabkan karena kemampuan sel kanker untuk melakukan invasi ke dalam jaringan sekitarnya dan seterusnya ke pembuluh darah atau pembuluh lymphe. Metastasis dan invasi sel kanker adalah merupakan aspek yang memisahkan dari suatu proses keganasan. Langkah pertama yang terjadi dalam proses metastasis tumor, yakni terlepasnya sel-sel tumor dari kelompoknya (detachment). Peristiwa ini terjadi karena berkurangnya adhesi antara sel tumor yang satu dengan sel tumor lainnya. Salah satu molekul yang dinilai penting dalam terjadinya proses detachment ini adalah epithelial cadherin (E-cadherin).

Diduga dengan menurunnya epithelial cadherin, maka terjadi peregangan antar sel tumor primer, yang pada gilirannya dapat melepaskan diri dan menyebar ke jaringan sekitarnya. Kemudian sel-sel tumor tersebut akan melengket pada membrana basalis pembuluh darah dan akan mengeluarkan enzim yang menyebabkan lisisnya membrana basalis pembuluh darah. Sel kanker tersebut kemudian masuk ke dalam pembuluh darah melalui defek tadi. Walaupun sel tersebut telah masuk pembuluh darah dan beredar dalam aliran darah. Namun, hal ini belum menjamin terjadinya metastasis yang berhasil.

Sel tumor akan mengikuti aliran darah dan ketika tiba pada jaringan yang sesuai, sel tumor akan berproliferasi dengan cepat dan sulit untuk dikendalikan. Setiap sel tumor memiliki kecenderungan untuk bermetastasis ke jaringan tertentu, misalnya

na Thyroidea Follikulare senang metastasis ke tulang.



Agar sel tumor dapat menembus matriks extraceluler (ECM) yang berada di sekitar sel tumor, maka sel tumor harus melekat pada ECM, melalui suatu reseptor terhadap komponen-komponen ECM. Salah satu yang penting adalah molekul B_1 integrin yang merupakan kelompok reseptor terhadap kolagen, laminin, dan fibronectin yang merupakan komponen ECM.

Setelah sel tumor melekat pada ECM, maka sel tumor harus menciptakan jalan untuk migrasi. Sel-sel tumor harus menghancurkan ECM dengan mengeluarkan enzim proteolitik dan merangsang sel fibroblast dan sel-sel makrofag untuk memproduksi enzim protease, yang sampai saat ini dikenal tiga enzim protease yaitu serine, cysteine dan metalloprotease. Salah satu metalloprotease adalah kollagenase tipe IV yang mampu memotong kollagen tipe IV pada membran basalis pembuluh darah dan sel epithelial. Beberapa Carcinoma yang sangat invasif ternyata mengandung kollagenase tipe IV yang sangat tinggi, sedang adenoma atau carcinoma in situ mengandung kollagenase tipe IV yang rendah

Walaupun sel-sel kanker mengeluarkan enzim untuk menghancurkan ECM, sel stroma juga mengeluarkan antiprotease untuk menghancurkan enzim tersebut. Berbagai penelitian juga mengindikasikan bahwa sel kanker berusaha juga untuk menghambat dampak dari anti protease yang dihasilkan sel stroma. Dapat dibayangkan bahwa metastasis tidak berlangsung dengan mudah, tetapi merupakan resultan dari

yang dahsyat antara antara sel kanker dan jaringan pertahanan tubuh, masing-masing mengeluarkan senjata pamungkasnya, dan perangkat persenjataan tersebut



mengalami "evolusi" juga artinya masing-masing pihak berusaha mempertahankan eksistensinya sehingga selalu saja terjadi modifikasi. Demikian pula halnya dengan pertahanan tubuh yang senantiasanya memperbaiki sistem pertahanan tubuh untuk mengimbangi kecanggihan sel kanker.

Pada binatang percobaan nampak bahwa adanya inhibitor terhadap kollagenasi tipe IV akan sangat menurunkan kejadian metastasis. Saat ini telah diisolasi Tissue Inhibitor Metallopreteinase (TIMP). Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyuntikkan TIMP dapat menurunkan dengan mencolok kejadian metastasis.

Enzim dalam serum misalnya Cathepsin-D dan plasminogen aktivator tipe urokinase juga berperan penting dalam degradasi ECM, sehingga penderita dengan kadar tersebut yang tinggi dapat memberi probabilitas kejadian metastasis yang lebih tinggi dari pada penderita dengan kadar rendah.

Setelah sel tumor menghancurkan ECM dan membran basal pembuluh darah, maka tahap selanjutnya adalah bagaimana sel tumor masuk kedalam pembuluh darah, untuk maksud ini diperlukan adanya proses gerakan (motilitas). Tampaknya sel tumor ini mengeluarkan suatu zat yang disebut autocrine motility factor oleh karena memberi dampak balik pada sel yang mengeluarkannya untuk mengadakan pergerakan. Setelah sel kanker memasuki aliran darah, maka tidak serta merta sel-sel tersebut dapat mengadakan metastasis.

h karena, begitu masuk aliran darah akan berhadapan dengan sel-sel h (Natural Killer Cell) dan sistem kekebalan humoral dan selluler yang akan



berusaha menghancurkan sel tersebut. Untuk menghadapi serangan tersebut dalam sirkulasi, maka sel kanker berusaha untuk saling berikatan, dengan mengadakan adhesi antara sesama sel kanker atau dengan platelet. Agregasi akan meningkatkan kemampuan hidup sel kanker, hal ini bisa dipahami karena sel kanker berada di bagian sentral akan sulit dijangkau oleh sel imunokompetent. Platelet yang melekat pada sel-sel kanker akan berfungsi sebagai pelindung dari serangan sel-sel imunokomptent.

Di samping menghadapi serangan sel-sel imunokompetent, sel kanker juga bisa hancur karena tekanan mekanik dari sel-sel darah merah yang mengalir dalam sirkulasi. Sel kanker yang masih dapat bertahap hidup dalam sirkulasi akhirnya akan memilih suatu tempat untuk pertumbuhannya. Hal ini dimungkinkan karena adanya interaksi antara molekul endothel pembuluh darah dari jaringan yang akan merupakan tempat metastasis. Sel kanker akan mengeluarkan molekul adhesi, yang mempunyai reseptor pada endothel pembuluh darah. Salah satu molekul adhesi yang banyak dikenal adalah molekul CD44.

Dalam keadaan normal molekul ini diekspresikan sel limfosit T yang berguna untuk untuk migrasi limfosit T menuju tempat selektif dalam jaringan limfoid. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sel kanker dengan kadar CD44 yang tinggi mempunyai kemampuan penyebaran yang tinggi. Setelah sel kanker melekat pada sel endothel, maka terjadi lagi proses seperti pada waktu sel kanker memasuki aliran darah

(Greene 2008, Greene 2010)

Leukositosis pada keganasan



Abnormalitas hemostasis sering ditemukan pada pasien dengan keganasan. Kebanyakan pasien dengan kanker terbukti mengalami aktivasi koagulasi darah subklinis. Pada keadaan yang sudah berlanjut, pasien dengan kanker dicirikan oleh berbagai kelainan tromboembolik vena. Mekanisme tromboembolisme tersebut adalah sesuai dengan Trias Virchow, yaitu thrombosis yang disebabkan oleh perubahan pada aliran darah, dinding pembuluh darah, dan kelainan komposisi darah yaitu platelet. Faktor risiko yang menyebabkan tromboembolisme dari keganasan adalah mikropartikel, imunitas internal, dan jumlah platelet. (Pieter et al., 2012).

Hubungan antara peningkatan jumlah platelet dan keganasan sudah dikenal sejak lebih dari 100 tahun yang lalu. (Riess, 1872). Trombositosis, yaitu jumlah platelet yang lebih dari $400000/\mu\text{L}$, ditemukan pada berbagai tumor padat, seperti karsinoma paru-paru, ginjal, payudara, esophagus, gaster, dan kolon (Pedersen and Milman, 1996; Erdemir et al., 2007). Prevalensi dari trombositosis bervariasi, mulai dari 10% sampai 57% pada pasien kanker (Sierko and Wojtukiewics, 2004).

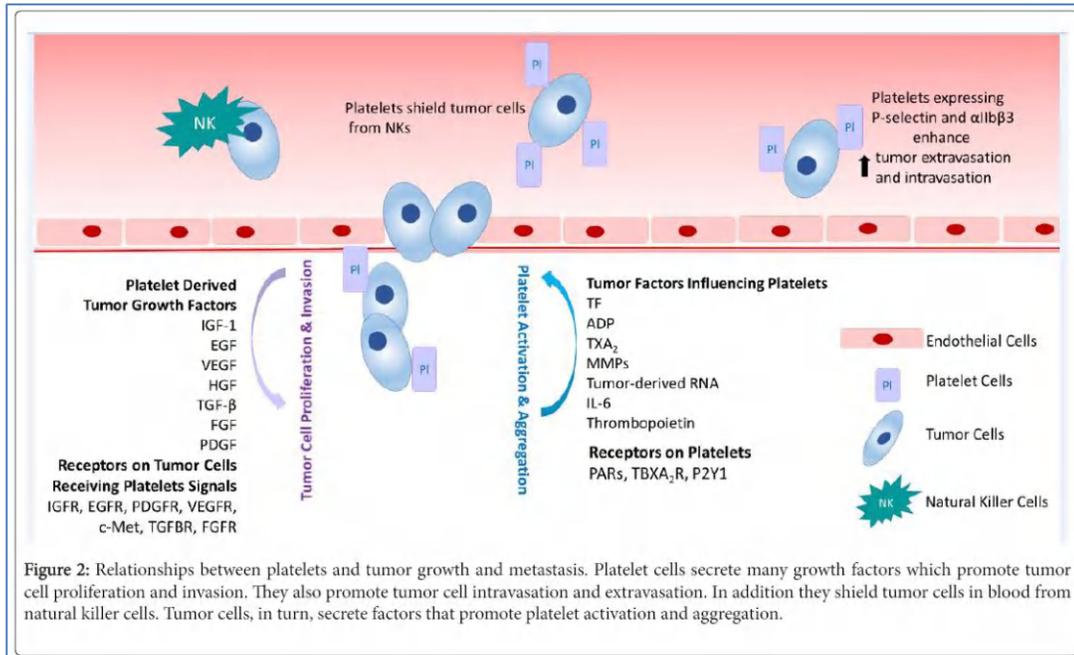
Patogenesis trombositosis pada keganasan belum dapat dipastikan. Namun ada bukti bahwa sel tumor mensekresi faktor humoral yang akan menyebabkan trombositosis (Wu et al, 1996). Trombositosis preoperative juga telah diamati sebagai variable prognostik yang buruk pada keganasan ginekologis termasuk kanker vulva, cervix, ovarium, dan endometrium dan gambaran histopatologi yang buruk (Hernandez et al., 2002); Zeimet et al., 1994; Menczer et al., 1996; Metindir and Dilek, 2009)⁵



Peningkatan jumlah platelet pada saat penegakan diagnosis disarankan untuk mengidentifikasi pasien dengan kanker, seperti kanker ovarium dan adenokarsinoma paru. Namun dari penelitian retrospektif yang dilakukan terhadap 127 orang pasien dengan kanker payudara oleh International Institute of Anticancer Research Tahun 2013, tidak satupun dari 81 pasien baru mengalami peningkatan jumlah platelet. Dari 31 orang yang mengalami metastasis, 1 orang menunjukkan trombositosis ringan ($445 \times 10^6 /L$), namun angka rata-ratanya ($239 \times 10^6 /L$) mirip dengan pasien yang memiliki gejala lokal. Sehingga trombositosis pada kanker payudara tergolong jarang, dan tidak seperti kanker tipe lainnya, terbatas dalam membuat keputusan klinik. (Smith 2009, Mantas 2016)

Platelet juga memiliki PD-ECGF (Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor) dan terbukti memiliki tempat penyimpanan VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dan kedua faktor ini meningkat pada kanker payudara seperti yang dilaporkan oleh Lacopo et al. VEGF dapat meningkat hingga 3x lipat normal pada pasien kanker. VEGF konsentrasi tinggi tersimpan di dalam platelet pasien kanker, sehingga jumlah VEGF tergantung pada jumlah platelet. VEGF dilepaskan pada tempat terjadinya metastasis selama agregasi platelet yang dipicu oleh sel tumor. Selanjutnya, PD-ECGF dilepas selama aktivasi platelet (Smith 2009, Mao-Song 2017)





Gambar 5. Hubungan Trombositosis dengan sel Kanker Dikutip dari (Greene, 2010)

Selain itu, sejumlah mediator imunologi, terutama IL-10 dan mengubah faktor pertumbuhan-b dilepaskan, yang dapat menghasilkan efek immunosupresif yang signifikan dengan gangguan konsekuensi fungsi limfosit dan mengurangi jumlah limfosit (Salazar-Onfray et al, 2007)



2.6 Peranan Platelet dalam Pertumbuhan Tumor

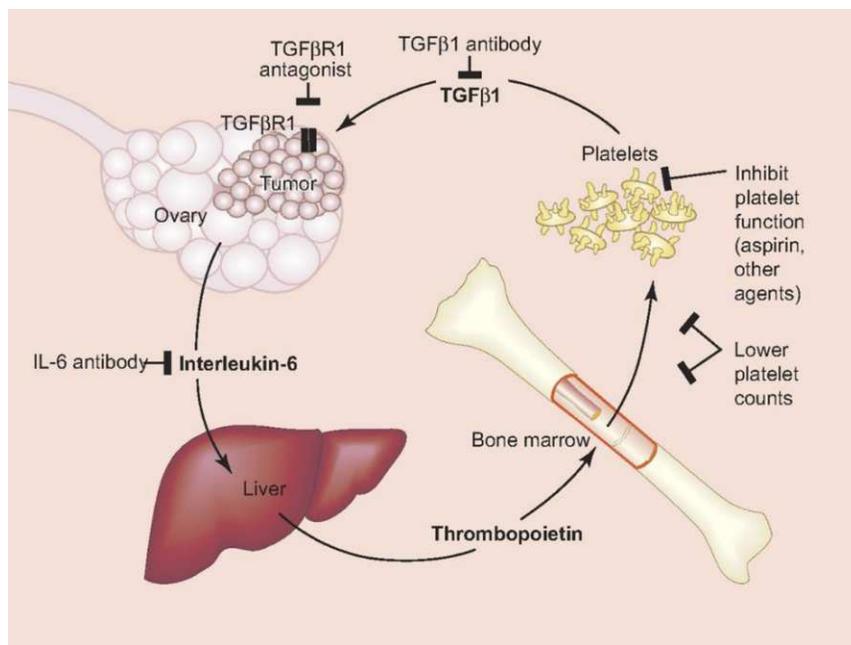
Kemampuan sel kanker untuk mensekresi faktor pertumbuhan dari platelet dan telah menarik minat yang luas dari peranan potensial platelet pada pertumbuhan dan proliferasi sel kanker. Platelet merupakan sumber yang kaya dari molekul yang aktif secara biologis, dan terdapat bukti bahwa agonis platelet yang berbeda dapat memberikan pola pelepasan yang berbeda dari platelet. Berbagai sel kanker dapat memberikan pola pelepasan yang berbeda dari sekresi platelet. Bukti-bukti yang terkumpul telah memberikan peranan pro-metastatik dari platelet pada kanker. Namun dampak platelet pada proliferasi sel kanker bersifat kontroversial, dikacaukan oleh temuan-temuan yang beragam pada berbagai tipe sel kanker yang berbeda.

Lebih dari 30 tahun lalu, Ibele et al. menduga bahwa platelet mungkin memegang peranan dalam pertahanan inang terhadap tumor malignan. Dan lagi, monosit apabila terdapat platelet menunjukkan kapasitas membunuh tumor yang lebih tinggi dibandingkan monosit saja. Menariknya, aspirin menurunkan dampak sitotoksik platelet pada sel tumor, menekankan dampak toksik potensial dari metabolit arachidonate platelet pada sel kanker. Sama dengan hal tersebut, platelet yang belum distimulasi dan diaktivasi thrombin menunjukkan aktivitas tumorisidal pada cell line leukemia myelogenik kronis, K562, suatu efek yang betul-betul dihambat oleh inhibitor esterasi pada platelet yang belum distimulasi namun tidak halnya pada platelet

aktivasi thrombin. Sebaliknya, beberapa jenis kanker resisten terhadap aktivitas platelet.



Penul mengajukan penjelasan mengenai temuan mereka yang sesuai dengan munculnya penelitian yang menemukan peranan pro metastatik dari platelet; dampak sitotoksik dari platelet relevan terhadap sel kanker yang sensitif sementara sel tidak terpengaruh. Pembentukan hetero-agregat dari platelet dan sel tumor yang resisten akan memicu pelepasan faktor sitotoksik dari platelet, menyebabkan cedera dari endotel, sehingga menyebabkan pori yang memungkinkan kanker yang resisten berpenetrasi dan bermetastasis. Oleh karenanya, dampak sitotoksik dari platelet dapat mendorong kesintasan dari kanker sel yang agresif.



Gambar 6

Patogenesis Trombositosis pada keganasan, dikutip Rao (2012)



Thrombositosis, yang biasanya disebut sebagai jumlah platelet $>400-450.000$ per mililiter darah, teramati pada kurg lebih sepertiga wanita yang baru-baru in ididiagnosis dengan kanker overium.Selain thrombositosis, laporan trombophilia (keadaan hiperkoailitas) dan platelet yang menginfiltrasi tumor berhubungan dekat dengan penyakit tahap lanjut, dan memiliki prognosis yang buruk.Telah diajukan bahwa jumlah platelet yang tinggi merupakan hasil dari plasma interleukin-6 (IL-6) yang berasal dari tumor, yang dapat memediasi sintesis thrombopoietin (hormon yang bertanggung jawab untuk meregulasi produksi platelet) pada liver untuk menstimulasi produksi platelet.

Infiltrasi pletelet menuju tumor solid juga telah didemonstrasikan pada kanker kolorektal, karsinoma hepatoseluler, kanker payudara, dan kanker lambung, dan keberadaannya berhubungan dengan pertumbuhan tumor pada model tikus insulinoma dan melanoma. Pucci et al telah menjelaskan dampak PF4 terhadap progresi kanker; PF4 meningkatkan produksi plaelet dan meningkatkan akumulasi platelet pada lokasi platelet, yang mempercepat adenocarcinogenesis pada model mencit yang telah dimodifikasi secara genetik. Platelet juga memberikan dampak pro-proliferatif pada panel cell line hepatocellular dengan mengaktivasi jalur MAPK dan menurunkan efektor apoptotik. Namun, sifat dari growth factor yang bertanggung jawab untuk hal ini masih belum dapat ditentukan oleh penulis.

yebaran kanker payudara dapat terjadi melalui berbagai jalur, yakni (Suyatno kardja 2000)



a. Invasi Lokal

Kanker payudara sebagian besar timbul dari epitel duktus kelenjar. Tumor mulanya menjalar dalam duktus, lalu menginvasi dinding duktus dan sekitarnya, ke anterior mengenai kulit, ke posterior mengenai m. pektoralis hingga dinding toraks.

b. Metastasis melalui sistem vena

Melalui sistem vena kanker payudara dapat bermetastasis ke paru-paru, vertebra, dan organ-organ lain. V. mammaria interna merupakan jalan utama metastasis kanker payudara ke paru-paru melalui sistem vena sedangkan metastasis ke vertebra terjadi melalui vena-vena kecil yang bermuara ke v. interkostalis yang selanjutnya bermuara ke dalam v. vertebralis.

c. Metastasis melalui sistem limfe

Metastasis melalui sistem limfe pertama kali akan mengenai KGB regional terutama KGB aksila. KGB sentral (*central nodes*) merupakan KGB aksila yang paling sering (90%) terkena metastasis sedangkan KGB mammaria eksterna adalah yang paling jarang terkena. Kanker payudara juga dapat bermetastasis ke KGB aksila kontralateral tapi jalannya masih belum jelas, diduga melalui *deep lymphatic fascial plexus* di bawah payudara kontralateral melalui kolateral limfatik. Jalur ini menjelaskan mengapa bisa terjadi metastasis

kelenjar aksila kontralateral tanpa metastasis ke payudara kontralateral.



Metastasis ke KGB supraklavikula dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung. Penyebaran langsung yaitu melalui kelenjar subklavikula tanpa melalui sentinel nodes. Penyebaran tidak langsung melalui sentinel nodes yang terletak di sekitar *grand central* limfatik terminus yang menyebabkan stasis aliran limfe sehingga terjadi aliran balik menuju ke KGB supraklavikula. Metastasis ke hepar selain melalui sistem vena dapat juga terjadi melalui sistem limfe. Keadaan ini dapat terjadi bila tumor primer terletak di tepi medial bagian bawah payudara dan terjadi metastasis ke kelenjar preperikardial. Selanjutnya terjadi stasis aliran limfe yang berakibat adanya aliran balik limfe ke hepar.

2.7 Diagnosis

Anamnesis

Anamnesis dimulai dengan pencatatan identitas penderita secara lengkap dilanjutkan dengan keluhan utama. Keluhan utama penderita dapat berupa: adanya benjolan pada payudara; rasa nyeri; keluar cairan dari puting susu; retraksi puting susu; adanya ekzema di sekitar areola; keluhan kulit berupa dimpling, venektasi, ulserasi atau adanya peau d'orange; adanya benjolan di ketiak; edema lengan dan tanda metastasis jauh misalnya nyeri tulang (vertebrae, femur), rasa penuh di ulu hati, batuk, sesak, dan sakit kepala hebat (Suyatno 2014)

Benjolan payudara dapat dideteksi pada 90% pasien dengan kanker payudara dan

an tanda yang paling umum. Benjolan kanker cenderung soliter, unilateral, ras, ireguler, tidak dapat digerakkan (nonmobile), cepat membesar dan tidak



nyeri. Cairan yang keluar secara spontan dari puting susu (nipple discharge) adalah tanda kedua yang paling umum dari kanker payudara. Karakter nipple discharge dapat membantu menegakkan diagnosis. Cairan seperti susu menandakan galaktore, cairan purulen disebabkan oleh infeksi, dan cairan multiwarna atau lengket menandakan ektasia duktus (comedomastitis). Cairan serous, serosanguinus, berdarah atau seperti air mungkin menandakan papiloma (80%) atau karsinoma intraduktal (20%) (Suyatno 2014).

Selain itu juga perlu ditanyakan mengenai pengaruh siklus menstruasi terhadap keluhan tumor; menstruasi pertama pada usia berapa; bila sudah menopause, pada usia berapa; usia saat pertama kali melahirkan anak; menyusui atau tidak; riwayat kanker payudara atau kanker lainnya dalam keluarga; riwayat pemakaian obat-obat hormonal; riwayat operasi tumor payudara atau tumor ginekologik; dan riwayat radiasi di daerah dada. Faktor-faktor risiko ini perlu ditanyakan agar dokter dapat mempertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan mamografi pada penderita yang berisiko tinggi, dan bagi pasien agar lebih waspada dan rutin melakukan pemeriksaan payudara sendiri. Keluhan pasien di organ lain yang berhubungan dengan metastasis perlu ditanyakan seperti batuk, sesak, rasa penuh di ulu hati, nyeri tulang, dan sakit kepala hebat. Tanda-tanda umum tentang nafsu makan dan penurunan berat badan juga perlu ditanyakan (Suyatno 2014)



aan Fisik

Pada status generalis, selain tanda vital perlu juga diperiksa performance status penderita. Karena payudara dipengaruhi oleh faktor hormonal antara lain estrogen dan progesteron maka sebaiknya pemeriksaan payudara dilakukan saat pengaruh hormon ini seminimal mungkin, yaitu setelah lebih kurang satu minggu dari hari pertama menstruasi. Dengan pemeriksaan fisik yang baik dan teliti, ketepatan pemeriksaan untuk kanker payudara secara klinis cukup tinggi.

Adapun teknik pemeriksaan payudara adalah sebagai berikut :

1. Posisi tegak (duduk)

Lengan penderita jatuh bebas di samping tubuh, pemeriksa berdiri di depan dalam posisi yang lebih kurang sama tinggi. Pada inspeksi dilihat simetri payudara kiri dan kanan; perubahan kulit berupa peau d'orange, kemerahan, dimpling, edema, ulserasi dan nodul satelit; kelainan puting susu seperti retraksi, erosi, krusta dan adanya discharge.

2. Posisi berbaring

Penderita berbaring dan diusahakan agar payudara jatuh tersebar rata di atas lapangan dada, jika perlu bahu atau punggung diganjal dengan bantal kecil terutama pada penderita yang payudaranya besar. Palpasi dilakukan dengan mempergunakan falang distal dan falang medial jari II, III dan IV yang dikerjakan secara sistematis

ri kranial setinggi iga kedua sampai ke distal setinggi iga keenam, juga pemeriksaan daerah sentral subareolar dan papil.



Palpasi juga dapat dilakukan dari tepi ke sentral (sentrifugal) berakhir di daerah papil. Terakhir diadakan pemeriksaan kalau ada cairan keluar dengan menekan daerah sekitar papil. Pemeriksaan dengan rabaan halus akan lebih teliti daripada dengan rabaan kuat karena rabaan halus akan dapat membedakan kepadatan massa payudara.

Pada pemeriksaan ini ditentukan lokasi tumor berdasarkan kuadran payudara (lateral atas, lateral bawah, medial atas, medial bawah, dan daerah sentral), ukuran tumor (diameter terbesar), konsistensi, permukaan, bentuk dan batas-batas tumor, jumlah tumor serta mobilitasnya terhadap jaringan sekitar payudara, kulit, m.pektoralis dan dinding dada.

Berikut adalah teknik pemeriksaan kelenjar getah bening regional:

1. Aksila. Sebaiknya dalam posisi duduk karena dalam posisi ini fossa aksila jatuh ke bawah sehingga mudah untuk diperiksa dan lebih banyak yang dapat dicapai. Pada pemeriksaan aksila kanan tangan kanan penderita diletakkan atau dijatuhkan lemas di tangan/bahu kanan pemeriksa dan aksila diperiksa dengan tangan kiri pemeriksa. Diraba kelompok KGB mammary eksterna di bagian anterior dan di bawah tepi m.pektoralis aksila; KGB subskapularis di posterior aksila; KGB sentral di bagian pusat aksila; dan KGB apikal di ujung atas fossa aksilaris. Pada perabaan ditentukan ukuran, konsistensi, jumlah, apakah terfiksasi satu sama lain atau ke jaringan sekitarnya.

Supra dan infraklavikula serta leher utama. Supra dan infraklavikula serta leher utama, bagian bawah dipalpasi dengan cermat dan teliti. Selain payudara dan



KGB, organ lain yang ikut diperiksa adalah paru, tulang, hepar, dan otak untuk mencari metastase jauh.

Pemeriksaan Penunjang

1. Mammografi

Mammografi merupakan suatu pemeriksaan dengan soft tissue technic yang dapat mendeteksi 85% kanker payudara. Meskipun 15% kanker payudara tidak bisa divisualisasikan dengan mammografi, 45% kanker payudara dapat dilihat pada mammografi sebelum mereka dapat diraba. Adanya proses keganasan akan memberikan tanda-tanda primer dan sekunder. Tanda primer berupa fibrosis reaktif, comet sign, mikrokalsifikasi, deposit kalsium baik dalam pola mulberry atau curvilinear, dan distorsi duktus mamaria. Tanda-tanda sekunder berupa bertambahnya vaskularisasi, adanya bridge of tumor dan jaringan fibroglanduler tidak teratur. Mammografi sangat baik digunakan untuk diagnosis dini dan skrining, hanya saja untuk skrining harganya mahal sehingga dianjurkan penggunaan yang selektif yaitu untuk wanita-wanita dengan risiko tinggi. Sensitifitas mammografi sekitar 75% dan spesifisitasnya hampir 90%. (Mian TY 2008 ,Greene 2010)

Ultrasonografi berguna terutama untuk membedakan lesi padat atau kistik juga untuk memandu FNAB dan core-needle biopsy. Mammografi dan USG payudara dilakukan pada tumor yang berukuran < 3cm. (Suyatno 2014)

pemeriksaan histopatologi jaringan (gold standard)



Pemeriksaan histologi jaringan merupakan cara untuk menegakkan diagnosis pasti kanker payudara. Bahan pemeriksaan dapat diambil melalui biopsi eksisional (untuk ukuran tumor < 3cm) atau biopsi insisional (untuk tumor operabel dengan ukuran > 3cm sebelum operasi definitif dan untuk tumor yang inoperabel) yang kemudian diperiksa potong beku atau PA. Untuk biopsi kelainan yang tidak dapat diraba seperti temuan pada mammografi dapat dilakukan ultrasound atau stereotactic core biopsy yaitu pungsi dengan jarum besar yang akan menghasilkan suatu silinder jaringan yang cukup untuk pemeriksaan termasuk teknik biokimia.

3. Pemeriksaan sitologi

Pemeriksaan sitopatologi dilakukan dengan FNAB (fine needle aspiration biopsy). Sensitivitasnya dalam mendiagnosis keganasan dilaporkan sebesar 90-95% bila tepat cara pengambilan dan diekspertise oleh ahlinya.

4. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium rutin dan kimia darah dilakukan sesuai dengan perkiraan metastasis misalnya alkali fosfatase dan liver function tests untuk metastasis ke hepar atau kadar kalsium dan fosfor untuk metastase tulang.

5. Pemeriksaan metastase jauh

Pemeriksaan lain seperti foto thoraks, bone scanning dan/atau bone survey, USG abdomen, dan CT scan dilakukan untuk mencari metastasis jauh. Pemeriksaan yang

ndasikan oleh PERABOI adalah foto thoraks dan USG abdomen sedangkan



bone scanning dan/atau bone survey (bila sitologi dan/atau klinis sangat mencurigakan pada lesi > 5cm) dan CT scan dilakukan atas indikasi.

Metastasis di parenkim paru pada foto rontgen memperlihatkan gambaran coin lesion yang multipel dengan ukuran yang bermacam-macam. Metastasis dapat pula mengenai pleura yang akan menimbulkan efusi pleura. Metastasis ke tulang vertebra akan terlihat pada foto rontgen sebagai gambaran osteolitik/destruksi yang dapat menyebabkan fraktur patologis (PERABOI 2010)

6. Pemeriksaan penanda tumor (tumor marker) dan imunohistokimia

Pemeriksaan kadar CEA dan CA 27.29 (CA 15-3) mungkin berguna untuk memantau respon terhadap terapi pada penyakit yang sudah lanjut. Pemeriksaan imunohistokimia seperti ER, PR, c-erb-2 (HER-2 neu), cathepsin-D, dan p53 bersifat situasional (PERABOI 2010)

Klasifikasi Stadium Kanker Payudara

Dewasa ini klasifikasi stadium kanker payudara menggunakan cara penggolongan TNM klinis sebagai berikut (PERABOI, 2010):

Tumor primer (T)

Tx :Tumor primer tidak dapat dinilai

T0 Tidak terdapat tumor primer

Tis Karsinoma insitu



- Tis (DCIS) : karsinoma in situ hanya ductal
- Tis (LCIS) : karsinoma in situ hanya lobular
- Tis (Paget) : penyakit Paget dari puting susunan tanpa tumor (Catatan: Paget penyakit yang terkait dengan tumor diklasifikasikan menurut ukuran tumor

T1 : Tumor ≤ 2 cm

- T1a : Tumor $\leq 0,5$ cm.
- T1b : Tumor $\geq 0,5$ cm dan ≤ 1 cm.
- T1c : Tumor ≥ 1 cm dan ≤ 2 cm.

T2 : Tumor > 2 cm dan < 5 cm.

T3 : Tumor > 5 cm

T4 : Berapapun ukuran tumor dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

- T4a : Ekstensi ke dinding dada tidak termasuk otot pektoralis
- T4b : Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara, atau satelit nodul pada kulit.
- T4c : Gabungan T4a dan T4b
- T4d : Karsinoma inflamasi (mastitis karsinomatosa)

Kelenjar getah bening regional/Nodul (N)

Nx : KGB regional tidak bisa dinilai

N0 : Tidak terdapat metastase KGB regional.

Dijumpai metastase KGB aksila ipsilateral yang mobile.



N2 : Teraba KGB aksila ipsilateral terfiksasi, berkonglomerasi, atausecara klinis ada pembesaran KGB mamari interna ipsilateral tanpa adanya metastase ke KGB aksila.

- N2a : Teraba KGB aksila yang terfiksasi atauberkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.
- N2b : Secara klinis metastase hanya dijumpai pada KGB mamari interna ipsilateral dan tidak terdapat metastase pada KGB aksila.

N3 : Metastase pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau klinis terdapat metastase pada KGB mamaria interna ipsilateral dan secara klinis terbukti adanya metastase pada KGB aksila atau adanya metastase pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna .

- N3a : Metastase pada KGB infraklavikula ipsilateral
- N3b : Metastase pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
- N3c : Metastase pada KGB supraklavikula

Metastase jauh (M)

Mx : Metastase jauh belum dapat dinilai

M0 : Tidak terapat metastase jauh.

M1 : Dijumpai metastase jauh

klinis

	Tis	N0	M0
--	------------	-----------	-----------



Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Histopatologi. Berdasarkan morfologi dari pemeriksaan histopatologi, kanker payudara dibagi menjadi kanker yang belum menembus membrane basal (non ivasif) kanker yang sudah menembus membrane basal (invasive). Bentuk utama



karsinoma payudara dapat diklasifikasikan sebagai berikut(Suyatno 2014; Greene 2010):

A. Non invasive

1. Karsinoma duktus insitu (DCIS) memperlihatkan gambaran histologik yang beragam.
2. Karsinoma lobules insitu (LCIS)

B. Invasif (infiltratif)

1. Karsinoma duktus invasive
2. karsinoma lobules invasive
3. karsinoma medularis
4. karsinoma koloid (karsinoma musinosa)
5. karsinoma tubulus
6. Tipe lain



Feature	Score
Tubule formation (%)	
Majority of tumor (>75)	1
Moderate degree (10-75)	2
Little or none (<10)	3
Nuclear pleomorphism	
Small, uniform cells	1
Moderate increase in size/variation	2
Marked variation	3
Mitotic counts (per 10-40×fields)	
0-5 (histo) or 0-1 (cyto)	1
6-10 (histo) or 2-4 (cyto)	2
>11 (histo) or >5 (cyto)	3
Grade 1 (well-differentiated) (sum)	3-5
Grade 2 (moderately differentiated) (sum)	6-7
Grade 3 (poorly differentiated) (sum)	8-9
SBR=Scarff-Bloom-Richardson	

Derajat Diferensiasi Histopatologi Menurut Scarff-Bloom-Richardson
Dikutip dari : Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al Editors. The AJCC Cancer Staging Manual. New York. 7 th Edition. 2010.

STADIUM KANKER PAYUDARA (PERABOI 2010) :

STADIUM 0

Disebut Ductal Carcinoma In Situ atau Non-invasive Cancer, yaitu kanker tidak menyebar keluar dari pembuluh / saluran payudara dan kelenjar-kelenjar (lobules) susu pada payudara.

STADIUM I

tumor masih sangat kecil, diameter tumor terbesar kurang dari atau sama cm dan tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional.



STADIUM II A

- Tidak ada tanda-tanda tumor pada payudara, tetapi terdapat metastasis kelenjar limfe mobil di fosa aksilar ipsilateral.
- Diameter tumor lebih kecil atau sama dengan 2 cm dan telah ditemukan metastasis kelenjar limfe mobil di fosa aksilar ipsilateral.
- Diameter tumor lebih lebar dari 2 cm tapi tidak lebih dari 5 cm dan tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional.

STADIUM II B

- Diameter tumor lebih dari 2 cm tapi tidak lebih dari 5 cm dan terdapat metastasis kelenjar limfe mobil di fosa aksilar ipsilateral.
- Diameter tumor lebih dari 5 cm, tetapi tidak terdapat metastasis kelenjar limfe regional.

STADIUM III A

- Diameter tumor lebih kecil dari 5 cm dan terdapat metastasis kelenjar limfe di fosa aksilar ipsilateral yang terfiksasi dengan jaringan lain.
- Diameter tumor lebih dari 5 cm dan terdapat metastasis kelenjar limfe di fosa aksilar ipsilateral yang terfiksasi dengan jaringan lain.

M III B



Tumor telah menyebar ke dinding dada atau menyebabkan pembengkakan bisa juga luka bernanah di payudara. Didiagnosis sebagai *Inflammatory Breast Cancer*. Bisa sudah atau bisa juga belum menyebar ke pembuluh getah bening di ketiak dan lengan atas, tapi tidak menyebar ke bagian lain dari organ tubuh.

STADIUM III C

Ukuran tumor bisa berapa saja dan terdapat metastasis kelenjar limfe infraklavikular ipsilateral, atau bukti klinis menunjukkan terdapat metastasis kelenjar limfe mammae interna dan metastase kelenjar limfe aksilar, atau metastasis kelenjar limfe supraklavikular ipsilateral.

STADIUM IV

Ukuran tumor bisa berapa saja, tetapi telah menyebar ke lokasi yang jauh, yaitu : tulang, paru-paru, liver atau tulang rusuk.

Pasien yang pada awal terapi termasuk stadium 0, I, II dan sebagian stadium III disebut kanker mammae operabel. Pola operasi yang sering dipakai adalah (PERABOI 2010, Suyatno 2014) :

1. Mastektomi radikal :

Tahun 1890 Halsted pertama kali merancang dan mempopulerkan operasi radikal kanker mammae, lingkup reseksinya mencakup kulit berjarak minimal 3 cm dari tumor, seluruh kelenjar mammae, m. Pectoralis mayor, m. Pectoralis minor dan

limfatik dan lemak subskapular, aksilar secara kontinu enblok direseksi.

ekitar 20 tahun belakangan ini, dengan pemahaman lebih dalam atas tabiat



biologis karsinoma mammae, ditambah makin banyaknya kasus stadium sedang dan dini serta kemajuan terapi kombinasi, maka penggunaan mastektomi radikal konvensional telah makin berkurang.

2. Mastektomi radikal modifikasi :

Lingkup reseksi sama dengan teknik radikal, tapi mempertahankan m. Pectoralis mayor dan minor (model Auchincloss) atau mempertahankan m. Pectoralis mayor, mereseksi m. Pectoralis minor (model Patey). Pola operasi ini mempunyai kelebihan antara lain memacu pemulihan fungsi pasca operasi, tapi sulit membersihkan kelenjar limfe aksilar superior. Dewasa ini, mastektomi radikal modifikasi disebut sebagai mastektomi radikal standar, luas digunakan secara klinis.

3. Mastektomi total :

Hanya membuang seluruh kelenjar mammae tanpa membersihkan kelenjar ssslimfe. Model operasi ini terutama untuk karsinoma in situ atau pasien lanjut usia.

Radioterapi

Radioterapi terutama mempunyai 3 tujuan :

1. Radioterapi murni kuratif :

Radioterapi murni terhadap kanker mammae hasilnya kurang ideal, survival 5 tahun 10-37%. Terutama digunakan untuk pasien dengan kontraindikasi atau menolak

terapi adjuvan :



Menjadi bagian integral penting dari terapi kombinasi. Menurut pengaturan waktu radioterapi dapat dibagi menjadi radioterapi pra-operasi terutama untuk pasien stadium lanjut lokalisasi, dapat membuat sebagian kanker mammae non-operabel menjadi kanker mammae yang operabel. Radioterapi pasca operasi adalah radioterapi seluruh mammae (bila perlu ditambah radioterapi kelenjar limfe regional). Indikasi radioterapi pasca mastektomi adalah : diameter tumor primer ≥ 5 cm, fascia pektoralis terinvasi, jumlah kelenjar limfe aksilar metastatik lebih dari 4 buah dan tepi irisan positif. Area target iradiasi harus mencakup dinding toraks dan regio supraklavikular. Regio mamaria interna jarang terjadi rekurensi klinik, sehingga perlu tidaknya radioterapi rutin masih kontroversial.

3. Radioterapi paliatif :

Terutama untuk terapi paliatif kasus stadium lanjut dengan rekurensi, metastasis. Dalam hal meredakan nyeri efeknya sangat baik.

Kemoterapi

Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obatan anti kanker dalam bentuk pil cair atau kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker. Tidak hanya sel kanker pada payudara, tapi juga di seluruh tubuh. Efek dari kemoterapi adalah pasien mengalami mual dan muntah serta rambut rontok karena pengaruh obat-obatan yang diberikan pada saat kemoterapi.



ormonal

Terapi hormonal terutama mencakup bedah dan terapi hormon. Terapi hormonal bedah terutama adalah ooforektomi (disebut juga kastrasi) terhadap wanita pramenopause, sedangkan adrenaektomi dan hipofisektomi sudah ditinggalkan. Terapi hormonal medikamentosa yang digunakan di klinis yang terutama adalah obat antiestrogen. Tamoksifen merupakan penyekat reseptor estrogen, mekanisme utamanya adalah berikatan dengan reseptor estrogen secara kompetitif, menyekat transmisi informasi ke dalam sel tumor sehingga berefek terapi. Tamoksifen juga memiliki efek mirip estrogen, berefek samping trombosis vena dalam, karsinoma endometrium dan lain-lain. Sehingga perlu diperhatikan dan diperiksa secara berkala (ACS 2013).

