

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Payudara Normal

##### 2.1.1 Perkembangan Embriologi

Perkembangan payudara merupakan suatu invaginasi dari lapisan ektodermis dinding dada, yang membentuk suatu percabangan saluran (*duct*). Biasanya invaginasi tunas payudara ini terjadi pada hari ke 49. Interaksi antar epitel akan memberikan efek peningkatan pada jaringan kelenjar payudara pada kedua jenis kelamin, baik laki-laki maupun perempuan. Dan dapat dilihat sekitar minggu kelima atau keenam. Lapisan ektodermis dinding dada mengalami perkembangan menjadi saluran lactiferosa dan akan berinteraksi dengan lobus-lobus dalam kelenjar yang telah terbentuk seutuhnya. Selanjutnya akan dikelilingi oleh *somatopleuric mesenchyme* yang terdiri dari jaringan ikat, lemak serta pembuluh darah dan diinervasi oleh saraf-saraf dada dan payudara. Proses proliferasi, elongasi dan percabangan yang lebih lanjut berdampak pada pembentukan lobulus-lobulus alveoli dan sistem saluran yang tetap (Standring, 2008).

##### 2.1.2 Anatomi Makros Payudara Normal

Payudara terletak antara costae kedua sampai pada costae keenam, dua pertiga payudara terletak pada *musculus pectoralis major* dan sepertiganya terletak pada *musculus serratus anterior*, sedangkan batas tengah bawah menumpang pada bagian atas dari *rectus sheath* (Ellis, 2006).

Payudara terdiri dari kelenjar payudara yang berhubungan dengan kulit dan jaringan ikat. Kelenjar payudara sendiri merupakan modifikasi dari kelenjar keringat yang berada di fascia superficialis anterior dari *musculus pectoralis* dan dinding dada bagian anterior (Drake et al, 2007). Parenkim payudara terdiri dari 15 sampai 20 lobulus yang menyalurkan hasil sekresi menuju sistem saluran yang berkumpul dan membentuk suatu kanal terbuka pada puting payudara (Nawaz, 2011).

Sistem vaskularisasi payudara memiliki beberapa rute. Pada bagian lateral divaskularisasi oleh arteri axillary thoracic superior, arteri thoracoacromial, arteri lateral thoracic dan arteri subscapular. Bagian medial divaskularisasi oleh cabang dari arteri thoracica interna. Selain itu, arteri intercostalis kedua sampai keempat juga ikut berperan dalam vaskularisasi payudara. Payudara dipersarafi oleh cabang anterior dan lateral dari nervus Intercostalis ke empat sampai keenam. Sedangkan pada sistem limfatik, sekitar 75% cairan limfe dialirkan ke lateral dan superior oleh pembuluh limfe menuju *axillary nodes* (Standring, 2008).

### 2.1.3 Anatomi Mikros Payudara Normal

Struktur mikroskopis payudara bervariasi sesuai dengan umur, waktu pada siklus menstruasi, kehamilan dan laktasi. Pada umumnya, payudara memiliki 12 sampai 20 lobulus kelenjar tubuloalveolar yang masing-masing mempunyai saluran ke puting susu yang disebut duktus laktiferosa. Diantara kelenjar susu dan fascia pektoralis serta diantara kulit dari kelenjar payudara terdapat kelenjar lemak. Saluran-saluran yang terdapat pada payudara terbentuk oleh sel epitel silindris (*columnar*).

Pada saluran yang besar, terdapat dua lapis sel yang menyusunnya. Dan pada saluran yang kecil hanya terdapat satu lapis sel epitel silindris atau kubus (*cuboid*) yang menyusunnya. Bagian basal dari sel epitel ini berhubungan dengan sel mioepitel. Sel mioepitel berjumlah sangat banyak disekitar saluran-saluran payudara (Standring, 2008).

Pada saat paruh pertama kehamilan, kelenjar mammae menampakkan perubahan struktural luas untuk persiapan laktasi. Selama paruh pertama kehamilan, duktus interlobaris mengalami proliferasi cepat dan membentuk kuncup-kuncup terminal yang berdiferensiasi menjadi alveoli. Lobulus kelenjar mengandung banyak alveoli, sedangkan jaringan ikat longgar intralobular tampak sebagai septa diantara lobuli yang berkembang. Duktus ekskretoris interlobular yang dilapisi sel-sel silindris lebih tinggi berjalan ke dalam septa interlobular dan bermuara kedalam duktus laktiferus besar yang umumnya dilapisi epitel bertingkat. Setiap duktus laktiferus menampung produk sekresi lobus dan mengangkut sekresi tersebut ke papilla mammae.

Pada periode akhir kehamilan, epitel kelenjar dipersiapkan untuk laktasi. Alveoli dan duktus membesar, dan sel-sel alveolar mulai bersekresi. Sejumlah alveoli mengandung produk sekresi yang kaya protein. Dengan berlanjutnya kehamilan, terdapat pengurangan relatif jaringan ikat intralobular jika dibandingkan dengan jaringan ikat interlobular. Di sekitar sel-sel alveoli, terdapat sel-sel mioepitel pipih. Di dalam jaringan ikat interlobular terdapat duktus ekskretoris interlobular, duktus laktiferus dengan produk sekresi di dalam lumenya, berbagai jenis pembuluh darah, dan sel-sel lemak.



Pada kelenjar mammae selama periode laktasi, terdapat banyak alveoli yang terisi dengan susu, dengan pola percabangan tidak teratur. Terdapat juga pengurangan septa jaringan ikat interlobular. Alveolus aktif dilapisi epitel rendah dan lumenya penuh terisi susu yang terlihat sebagai materi eosinofilik dengan vakuola besar tetes-tetes lipid yang telah larut. Pada kelenjar mammae, sel-sel mioepitel terdapat diantara sel-sel alveoli dan membrana basalis. Sedangkan duktus ekskretorius interlobular tertanam di dalam septa jaringan ikat dan mengandung banyak sel lemak (Eroschenko, 2000).

Papilla mammae terdiri dari jaringan ikat padat kolagen dan banyak mengandung serabut elastis. Lebih profundus dari papilla mammae dan aerolla terdapat bundel sel otot polos yang disusun secara radial dan sirkumferensial dalam jaringan ikat (Standring, 2008).

## **2.2 Tumor Kelenjar payudara**

### **2.2.1 Definisi Tumor Payudara**

Tumor payudara adalah benjolan pada payudara yang terbentuk akibat sel-sel payudara yang membelah dan menggandakan diri terlalu cepat terdapat pada laki-laki maupun perempuan.

### **2.2.2 Lesi Radang Payudara**

#### **a) Mastitis akut dan Abses Payudara**

Inflamasi akut pada payudara umumnya terjadi pada masa postpartum saat mulai menyusui. Retak-retak pada puting menjadi jalan masuk bagi bakteri. Statis susu pada saluran yang membesar secara kistik mempermudah terjadinya infeksi.

*Staphylococcus aureus* adalah agen penyebab infeksi yang paling umum. Mastitis akut menyebabkan kemerahan, pembengkakan, nyeri serta nyeri tekan dibawah payudara yang terserang. Pembentukan abses terjadi dengan cepat sehingga memerlukan drainase nanah (Chandrasoma, 2006).

#### **b) Mastitis kronis**

Peradangan kronis payudara jarang terjadi. Keadaan tersebut biasanya ditemukan pada wanita premenopause akibat tersumbatnya duktus latiferus oleh sekret lumen yang tertahan. Obstruksi menyebabkan pelebaran duktus dan peradangan kronis preduktus. Pada sebagian besar kasus, sel radang utama adalah sel plasma sehingga digunakan istilah mastitis sel plasma. Pada keadaan lain, ruptur duktulus kecil akan melepas sekret ke dalam stroma preduktus, menimbulkan reaksi seluler yang dicirikan oleh akumulasi histiosit busa dalam jumlah besar (fagositosis lipid) yang disebut mastitis granuloma. Mastitis sel plasma dan mastitis granuloma menghasilkan fibrosis yang tidak beraturan disertai indurasi pada daerah payudara yang terkena, sehingga menyebabkan reaksi puting dan menghasilkan gambaran klinis yang menyerupai karsinoma payudara (Chandrasoma, 2006).

#### **c) Nekrosis Lemak**

Nekrosis lemak merupakan penyakit payudara yang jarang ditemukan. Penyebab keadaan ini tidak diketahui, trauma fisik diyakini merupakan faktor utama penyebabnya disebut nekrosis lemak traumatik. Tetapi sekarang dianggap hanya berperan kecil.

Iskemia yang ditimbulkan dari peregangan dan penyempitan arteri pada payudara bisa menjadi salah satu faktor penyebab. Pada tahap awal, nekrosis dicirikan dengan mengumpulnya neutrofil dan histiosit di sekitar sel-sel lemak nekrotik. Kemudian jaringan nekrotik digantikan oleh jaringan granulasi dan kolagen, dengan banyak histiosit busa. Selain itu dapat terjadi kalsifikasi. Umumnya, nekrosis lemak terlihat sebagai lesi nodular berwarna putih keabuan yang memiliki batas tidak beraturan yang dapat diraba, yang secara klinis menyerupai karsinoma. Pemeriksaan histologik sangat penting membedakanya dari karsinoma (Chandrasoma, 2006).

#### **d) Granuloma Silikon**

Reaksi terhadap silikon, baik yang disuntikkan secara langsung kedalam payudara atau yang memasuki payudara melalui implan silikon bocor, dicirikan oleh respons granulomatosa benda asing dengan banyak makrofag busa serta sel raksasa berinti banyak disekitar materi silikon. Terjadi fibrosis berat, yang kemudian menyebabkan nyeri, kontraksi, serta lesi massa keras yang dapat menyerupai karsinoma (Chandrasoma, 2006).

### **2.2.2 Perubahan Fibrokistik**

Klasifikasi perubahan fibrokistik sebagai berikut :

Perubahan nonproliferatif : - Kista

- Fibrosis



Perubahan proliferasif : - Hiperplasia epitel

- Adenosis Sklerotikans

### 2.2.2.1 Perubahan Nonproliferasif

#### Kista dan Fibrosis

Perubahan nonproliferasif merupakan kelainan tipe tersering, ditandai dengan peningkatan stroma fibrosa disertai dilatasi duktus dan pembentukan kista dengan berbagai ukuran.

Morfologi:

- Secara makroskopis, dapat terbentuk satu kista besar di satu payudara, tetapi perubahan ini biasanya multifokal dan sering bilateral. Daerah yang terkena memperlihatkan nodularitas diskret dan densitas yang batasnya kabur. Diameter kista 1-5 cm. Jika tidak dibuka, kista berwarna cokelat sampai biru (blue dome cyst) dan terisi oleh cairan serosa keruh. Produk sekretorik didalam kista dapat mengalami kalsifikasi sehingga tampak sebagai mikrokalsifikasi pada mammogram.
- Secara histologis, pada kista kecil, epitel lebih kuboid hingga silindris dan kadang berlapis-lapis di beberapa tempat. Pada kista yang lebih besar, epitel mungkin memipih atau bahkan atrofi total. Kadang – kadang proliferasi epitel ringan menyebabkan penumpukan massa atau tonjolan papilaris kecil. Kista umumnya dilapisi oleh sel poligonal besar dengan sitoplasma eosinofilik granular serta nukleus kecil, bulat dan sangat kromatik. Hal ini hampir selalu jinak.

(Kumar, 2007).

### 2.2.2.2 Perubahan Proliferatif

#### a) Hiperplasia Epitel

Istilah hiperplasia epitel dan perubahan fibrokistik proliferatif mencakup serangkaian lesi proliferatif di dalam duktulus, duktus terminalis, dan kadang – kadang lobulus payudara. Sebagian hiperplasia epitel ini bersifat ringan dan teratur serta tidak membawa resiko karsinoma, tetapi diujung lain spektrum terdapat hiperplasia atipikal yang memiliki resiko signifikan, setaraf dengan keparahan dan atipikalitas perubahan. Hiperplasia epitel sendiri jarang menyebabkan timbulnya massa payudara yang secara klinis diskret. Namun, papilomatosis yang berlebihan mungkin menyebabkan pengeluaran *discharge* serosa.

Morfologi:

- Gambaran makroskopis hiperplasia epitel tidak khas dan sering didominasi oleh perubahan fibrosa atau kistik.
- Secara histologis, spektrum perubahan proliferatif hampir bersifat tak terbatas. Duktus, duktulus, atau lobulus mungkin terisi oleh sel kuboid yang tersusun teratur, yang didalamnya mungkin memperlihatkan pola kelenjar kecil (fenestrasi).
- Kadang - kadang, epitel yang berproliferasi menjorok ke dalam lumen duktus dan membentuk tonjolan-tonjolan papilaris kecil (papilomatosis duktus). (Kumar, 2007).

#### b) Adenosis Sklerotikans

Varian ini lebih jarang ditemukan dibandingkan dengan kista dan hiperplasia, tetapi signifikan karena gambaran klinis dan morfologinya mungkin mirip dengan karsinoma. Di lesi ini tampak mencolok fibrosis



intralobularis serta proliferasi duktulus kecil dan asinus. Adenisi sklerotikans dilaporkan hanya sedikit memperlihatkan resiko berubah menjadi kanker.

Morfologi :

- Secara makroskopis, lesi ini memiliki konsistensi keras seperti karet, serupa dengan yang ditemukan dikanker payudara.
- Secara histologis, adenosis sklerotikans ditandai dengan proliferasi lapisan sel epitel dan sel miopitel di duktus kecil dan duktulus sehingga terbentuk massa dengan pola kelenjar kecil di dalam stroma fibrosa.( Kumar, 2007).

#### 2.2.4 Klasifikasi Tumor Payudara

Berdasarkan WHO, tumor payudara diklasifikasikan menjadi sebagai berikut:

##### 1. Epithelial tumor

Yang termasuk dalam tipe ini antara lain; Karsinoma duktus invasif, Karsinoma lobular invasif, Karsinoma tubular, dan Karsinoma medullary.

##### 2. Lesi Myoepithelial

Yang termasuk dalam tipe ini antara lain; Adenomyoepithelioma dan malignant myoepithelioma.

##### 3. Tumor mesenkim

Yang termasuk dalam tipe ini antara lain; Haemangioma, Angiomatosis, Myofibroblastoma, Lipoma, Tumor sel granular, Neurofibroma, Schwannoma, Angiosarkoma, dan Liposarkoma.

#### 4. Fibroepithelial tumor

Yang termasuk tipe ini antara lain; Fibroadenoma, Tumor phyllodes, dan Sarkoma stromal periductal.

#### 5. Tumor pada papilla mammae

Yang termasuk tipe ini antara lain; *Nipple adenoma*, adenoma syringomatous, dan *Paget disease of the nipple*.

### 2.2.5 Tumor Jinak Payudara Pada Wanita

#### 2.2.5.1 Tumor jinak

Klasifikasi tumor payudara jinak sebagai berikut.

Tumor jinak : a. Fibroadenoma

b. Adenoma laktasi

c. Tumor filoides

d. Papiloma intraduktus

e. Tumor sel granular

##### a. Fibroadenoma

Fibroadenoma adalah neoplasma jinak yang paling sering pada payudara wanita. Kelenjar ini adalah tumor bifasik yang terdiri dari stroma fibroblastik dan kelenjar berlapis epitel, namun hanya sel-sel stromal yang klonal dan sangat neoplastik (Kumar, 2007).

Fibroadenoma biasanya terjadi pada perempuan muda, insidensi puncak adalah pada usia 30 tahun. Mereka biasanya bermanifestasi berupa massa yang soliter, diskret, dan *mobile* (mampu berpindah-pindah). Peningkatan absolut atau relatif dari hormon estrogen diduga berperan penting dalam proses pembentukan fibroadenoma. Selain itu, fibroadenoma dapat membesar selama akhir siklus menstruasi atau

during pregnancy. After women menopause, fibroadenoma experiences regression and calcification (Kumar, 2007).

#### **Morfologi :**

- Fibroadenoma muncul sebagai nodul diskret, biasanya tunggal jarang multipel, mudah digerakkan, dan berdiameter 1-10 cm, jarang > 10 cm (fibroadenoma raksasa).
- Secara makroskopis, tumor teraba padat dengan warna seragam coklat-putih pada irisan dengan bercak-bercak kuning-merah muda yang mencerminkan daerah kelenjar.
- Secara histologis, tampak stroma fibroblastik longgar yang mengandung rongga mirip duktus berlapis epitel dengan ukuran dan bentuk beragam. Rongga mirip duktus ini dilapisi sel regular dengan membran basal jelas dan utuh. Sebagian lesi rongga duktus terbuka, bundar sampai oval, dan cukup teratur (fibroadenoma perinalikularis), sebagian lainnya tertekan oleh proliferasi ekstensif stroma sehingga tampak sebagai celah atau struktur irregular mirip bintang pada potongan melintang (fibroadenoma intrakanalikularis)(Kumar, 2007).

#### **b.Adenoma laktasi**

Adenoma laktasi kemungkinan adalah suatu fibroadenoma yang telah mengalami perubahan laktasional. Adenoma laktasi dapat disertai dengan peningkatan ukuran secara cepat, yang meningkatkan dugaan sebuah karsinoma.

#### **c.Tumor Filoides**

Seperti fibroadenoma, tumor filoides ini adalah tumor bifasik yang tersusun atas sel-sel stroma neoplastik dan kelenjar berlapis epitel. Namun unsur stromal tumor ini lebih selular dan banyak, sering



membentuk proyeksi seperti daun yang berlapis epitel (phyllodes adalah bahasa Yunani yang artinya “seperti daun”) (Kumar, 2007). Tumor ini sedikit lebih jarang dari fibroadenoma dan munculnya secara de novo, tidak berkembang dari fibroadenoma yang telah ada sebelumnya. Perubahan yang menandakan adanya keganasan adalah peningkatan selularitas stromal, anaplasia, aktivitas mitotik yang tinggi, penambahan ukuran secara cepat, dan batas infiltratif. Untungnya, kebanyakan tumor filoides tetap terlokalisir dan dapat disembuhkan dengan pengangkatan secara eksisi. Lesi ganas dapat kambuh kembali, namun tetap terlokalisir. Hanya 15% kasus yang benar-benar berkembang menjadi ganas, yang mampu bermetastasis menuju tempat yang jauh (Kumar, 2007).

#### **d.Papiloma Intraduktal**

Papiloma intraduktal adalah pertumbuhan papiler neoplastik jinak. Papiloma ini sering terjadi pada wanita premenopause. Tipikal lesi ini adalah soliter dan biasanya ditemukan di dalam duktus atau sinus laktiferus utama (Kumar, 2007).

#### **Gejala klinis:**

- Keluarnya *discharge* serosa atau berdarah dari puting payudara
- Munculnya tumor subareolar kecil dengan diameter beberapa milimeter
- Retraksi puting payudara (jarang) (Kumar, 2007).

**Morfologi:**

- Tumor biasanya tunggal dengan diameter kurang dari 1 cm, terdiri dari pertumbuhan yang halus, bercabang-cabang di dalam suatu kista atau duktus yang melebar.
- Secara histologis, tumor terdiri atas papilla-papilla, masing-masing memiliki aksis jaringan ikat yang dibungkus oleh sel epitel silindris atau kuboid yang sering terdiri atas dua lapis, dengan lapisan epitel luar terletak di atas lapisan mioepitel.

**e.Tumor sel granular**

Tumor sel granular adalah tumor jinak payudara yang jarang terjadi. Tumor ini kemungkinan berasal dari sel Schwann, dan muncul secara klinis serta pada pemeriksaan patologi umumnya sebagai suatu massa infiltratif keras yang menyerupai karsinoma payudara. Pemeriksaan mikroskopis memperlihatkan sel-sel besar berinti kecil serta sitoplasma granular berlimpah (Chandrasoma, 2006).

**2.2.6 Karsinoma Payudara****2.2.6.1 Klasifikasi karsinoma payudara****Karsinoma Non-invasif:**

a) Karsinoma duktal in situ (DCIS) memperlihatkan gambaran histologik yang beragam. Pola arsitekturnya, antara lain tipe solid, kribriiformis, papilaris, mikropapilaris, dan *clinging*. Di setiap tipe mungkin ditemukan nekrosis. Gambaran nukleus bervariasi dari derajat rendah dan monomorfik hingga derajat tinggi dan heterogen. Subtipe komedo ditandai dengan sel dengan nukleus derajat tinggi dan nekrosis sentral yang luas.

Nama berasal dari jaringan nekrotik mirip pasta-gigi yang dapat dikeluarkan dari duktus yang terpotong dengan tekanan lembut. DCIS sering disertai kalsifikasi karena bahan sekretorik atau debris nekrotik yang mengalami kalsifikasi. Insidensi DCIS meningkat secara nyata pada kurang dari 5% kanker payudara dalam populasi umum hingga 40% dari mereka yang disaring dengan mamografi, terutama karena terdeteksinya kalsifikasi. Saat ini DCIS jarang bermanifestasi sebagai massa yang dapat diraba atau terlihat secara radiografis. Apabila deteksi terlambat, mungkin terbentuk massa yang dapat diraba atau discharge puting payudara. Sel di tumor yang berdiferensiasi baik mengekspresikan reseptor estrogen dan, yang lebih jarang, progestagen. Prognosis DCIS sangat baik, dengan lebih dari 97% pasien bertahan hidup lama. Sebagian pasien mengalami metastasis jauh tanpa rekurensi lokal; kasus ini biasanya adalah DCIS derajat tinggi ekstensif dan mungkin memiliki daerah invasif kecil yang tidak terdeteksi. Paling sedikit sepertiga perempuan dengan DCIS derajat rendah yang kecil dan belum diobati akhirnya akan mengalami karsinoma invasif. Jika memang terjadi, karsinoma invasif terdapat di payudara dan kuadran yang sama dengan DCIS sebelumnya. Sekitar 1% dari pasien dengan DCIS mengalami perluasan penyakit ke duktus laktiferus yang dapat menyebabkan *penyakit Paget* pada puting. Saat ini, upaya terapi untuk melenyapkan DCIS adalah dengan pembedahan dan radiasi. Terapi dengan antiestrogen tamoksifen juga dapat mengurangi risiko kekambuhan.

b) Karsinoma lobular in situ (LCIS) tidak seperti DCIS, memperlihatkan gambaran uniform. Sel bersifat monomorf dengan nukleus polos bundar dan terdapat dalam kelompok kohesif di duktus dan lobulus. Vakuol



mesin intrasel (sel cincin stempel) sering ditemukan. LCIS hampir selalu ditemukan secara tidak sengaja dan, tidak seperti DCIS, tumor ini jarang membentuk metastasis serta, tidak seperti DCIS, tidak membentuk massa sehingga jarang mengalami kalsifikasi. Oleh karena itu, insidensi LCIS hampir tidak berubah pada populasi yang menjalani pemeriksaan penyaring mamografi. Sekitar sepertiga perempuan dengan LCIS akhirnya menderita karsinoma invasif. Tidak seperti DCIS, karsinoma invasif sama seringnya muncul di kedua payudara. Sekitar sepertiga kanker ini akan berupa tipe lobular (dibandingkan dengan hanya 10% kanker pada perempuan yang mengalami karsinoma de novo), tetapi sebagian besar tidak memiliki tipe khusus. Oleh karena itu, LCIS merupakan penanda peningkatan risiko timbulnya kanker di kedua payudara dan prekursor langsung bagi sejumlah kanker. Saat ini terapi adalah tindak lanjut klinis dan radiologik yang cermat terhadap kedua payudara atau mastektomi profilaktik bilateral (Kumar, 2007).

### **Karsinoma Invasif**

a) Karsinoma duktus invasif istilah yang digunakan untuk semua karsinoma yang tidak dapat disubklasifikasikan ke dalam salah satu tipe khusus yang dijelaskan di bawah dan tidak menunjukkan bahwa tumor ini secara spesifik berasal dari sistem duktus. Karsinoma “tanpa tipe khusus” atau “tidak dirinci lebih lanjut” sinonim untuk karsinoma duktal. Sebagian besar (70-80%) kanker masuk ke dalam kategori ini. Kanker tipe ini biasanya berkaitan dengan DCIS, tetapi kadang-kadang ditemukan pada LCIS. Sebagian besar karsinoma duktus menimbulkan respons desmoplastik, yang menggantikan lemak payudara normal (menghasilkan

densitas pada mamografi) dan membentuk massa yang teraba keras. Gambaran mikroskopik cukup heterogen, berkisar dari tumor dengan pembentukan tubulus yang sempurna serta nukleus derajat rendah hingga tumor yang terdiri atas lembaran-lembaran sel anaplastik. Tepi tumor biasanya iregular, tetapi kadang-kadang menekan dan sirkumskripta. Mungkin ditemukan invasi ke rongga limfovaskular atau di sepanjang saraf. Kanker tahap lanjut dapat menyebabkan kulit cekung (*dimpling*), retraksi puting payudara, atau fiksasi ke dinding dada. Sekitar dua pertiga tumor mengekspresikan reseptor estrogen atau progesteron, dan sekitar sepertiga mengekspresikan secara berlebihan *ERBB2* (gen protoonkogen) (Kumar, 2007).

b) Karsinoma lobular invasif terdiri atas sel yang secara morfologis identik dengan sel pada LCIS. Pada dua pertiga kasus ditemukan LCIS di sekitar tumor. Sel-sel secara sendiri-sendiri menginvasi stroma dan sering tersusun membentuk rangkaian. Kadang-kadang sel tersebut mengelilingi asinus atau duktus yang tampak normal atau karsinomatosa, menciptakan apa yang disebut seperti mata sapi (*bull's eye*). Meskipun sebagian besar tumor bermanifestasi sebagai massa yang dapat diraba atau densitas pada mamografi, sebagian mungkin memiliki pola invasi difus tanpa respons desmoplastik serta secara klinis tersamar. Karsinoma lobulus lebih sering bermetastasis ke cairan serebrospinal, permukaan serosa, ovarium dan uterus, serta sumsum tulang dibandingkan dengan karsinoma duktal. Karsinoma lobular juga lebih sering bersifat multisentrik dan bilateral (10%-20%). Hampir semua karsinoma ini mengekspresikan reseptor hormon, tetapi ekspresi *ERBB2* jarang atau tidak terjadi. Tumor



ini membentuk kurang dari 20% dari semua kanker payudara (Kumar, 2007).

c) Karsinoma medular subtipe karsinoma yang jarang dan membentuk sekitar 2% kasus. Kanker ini terdiri atas lembaran sel besar anaplastik dengan tepi berbatas tegas. Secara klinis, tumor ini mungkin disangka fibroadenoma. Selalu terdapat infiltrat limfoplasmasitik yang mencolok. DCIS biasanya minimal atau tidak ada. Karsinoma medular, atau karsinoma mirip-medular, meningkat frekuensinya pada perempuan dengan mutasi *BRCA1* meskipun sebagian besar perempuan dengan karsinoma medular bukan pembawa sifat ini. Karsinoma ini tidak memiliki reseptor hormon dan tidak mengekspresikan *ERBB2* secara berlebihan (Kumar, 2007).

d) Karsinoma koloid (*mucinous carcinoma*) juga merupakan subtipe yang jarang. Sel tumor menghasilkan banyak musin ekstrasel yang merembes ke dalam stroma di sekitarnya. Seperti karsinoma medularis, tumor ini sering bermanifestasi sebagai massa sirkumskripta dan mungkin disangka fibroadenoma. Secara makroskopis, tumor biasanya lunak dan gelatinosa. Sebagian besar mengekspresikan reseptor hormon, dan beberapa mungkin mengekspresikan *ERBB2* secara berlebihan (Kumar, 2007).

e) Karsinoma tubular jarang bermanifestasi sebagai massa yang dapat diraba tetapi merupakan penyebab 10% karsinoma invasif yang berukuran kurang dari 1 cm yang ditemukan pada pemeriksaan



penapisan mamografik. Pada mamografi, tumor biasanya tampak sebagai densitas iregular. Secara mikroskopis, karsinoma terdiri atas tubulus yang berdiferensiasi baik dengan nukleus derajat rendah. Jarang terjadi metastasis ke kelenjar getah bening, dan prognosisnya baik. Hampir semua karsinoma tubulus mengekspresikan reseptor hormon, dan sangat jarang mengekspresikan *ERBB2* secara berlebihan (Kumar, 2007).

f) Karsinoma inflamasi didefinisikan berdasarkan gambaran klinis berupa payudara yang membesar, bengkak, dan eritematosa, biasanya tanpa teraba adanya massa. Karsinoma penyebab umumnya bukan tipe khusus dan menginvasi secara difus parenkim payudara. Tersumbatnya saluran limfe dermis oleh karsinoma merupakan penyebab gambaran klinis. Peradangan sejati sebenarnya tidak ada atau minimal (Kumar, 2007).

g) Karsinoma sistik adenoid merupakan tumor yang jarang terjadi dan memberikan prognosis lebih baik bila dibandingkan dengan karsinoma invasif lain. Gambaran sitologi identik dengan karsinoma sistik adenoid pada tempat lain. Adanya stromal globul hialin pada karsinoma sistik adenoid dapat disertai dengan *benign epithelial hyperplasia* pada penyakit fibrokistik (Orell, 2005).

h) Karsinoma sekretori secara sitologi pada sedian hapus tampak sel-sel bentuk bulat, sitoplasma banyak, pucat dan fragil serta kohesi antar sel rapuh. Globul yang berkondensasi dapat dijumpai.

i) Karsinoma apokrin adalah karsinoma invasif dengan sel-sel murni oksifili jarang dijumpai. Sel-sel oksifilik merupakan sel-sel dengan inti membesar, pleomorfik, kromatin kasar, iregular dan nuklei besar.

j) Karsinoma dengan metaplasia sangat jarang terjadi. Insiden sekitar kurang dari 1% dari seluruh kanker payudara.

#### 2.2.6.2 Faktor Resiko Karsinoma payudara

Etiologi dari karsinoma payudara adalah multifaktorial dan bergantung dari makanan, faktor reproduktif, dan ketidakseimbangan hormon. Dari deskriptik epidemiologi M. Parkin pada tahun 1993, menyebutkan bahwa penyebab dari karsinoma payudara adalah penyakit yang mengenai sosialitas yang mengadaptasi gaya hidup masyarakat barat, yaitu makan-makan berkalori tinggi dari lemak dan protein hewani, dan disertai dengan kurangnya aktifitas fisik.

Menurut WHO pada tahun 2003, berikut ini adalah faktor-faktor yang dapat menyebabkan kanker payudara:

1. Gaya hidup reproduktif

Kanker payudara kebanyakan terjadi pada wanita yang menstruasi lebih dini, dan mempunyai anak pertama pada umur yang sudah sangat tua.

2. Hormon Eksogen

Bukti menyebutkan adanya peningkatan resiko kanker payudara yang berhubungan dengan penggunaan oral kontrasepsi dan terapi penggantian menopause.

3. Nutrisi

Tingginya asupan sayur dan buah berhubungan dengan menurunnya resiko terkena kanker payudara. Konsumsi daging juga mungkin berhubungan dengan meningkatkan resiko, khususnya daging merah.

#### 4. Alkohol

Konsumsi alkohol dapat meningkatkan resiko kanker payudara.

#### 5. Merokok

Hubungan antara merokok dan kanker payudara masih tidak meyakinkan, karena tembakau dilihat sebagai anti-estrogen dan faktor protektif yang potensial.

#### 6. Berat badan

Lebih dari 100 penelitian dalam 30 tahun terakhir di beberapa negara membuktikan bahwa berat badan yang meningkat, juga meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara pada wanita menopause.

#### 7. Aktivitas fisik

#### 8. Hormon endogen

#### 9. Beberapa paparan spesifik (WHO, 2003).

### 2.2.7 Tumor Payudara Laki-Laki

#### Ginekomastia

Ginekomastia (pembesaran kelenjar payudara pada laki-laki) dapat terjadi unilateral atau bilateral. Manifestasinya berupa pembesaran daerah subareolar yang berbentuk seperti kancing baju. Dalam kasus lebih lanjut, pembesaran ini dapat membuat payudara laki-laki tampak seperti payudara wanita remaja. Lesi ini hanya dapat berdiferensiasi dari sel karsinoma langka yang ada pada payudara laki-laki.

Seperti payudara perempuan, payudara laki-laki juga dipengaruhi oleh hormon, dan ginekomastia dapat timbul akibat ketidakseimbangan



antara estrogen yang menstimulasi perkembangan payudara, dan androgen yang memiliki efek berlawanan dengan estrogen.

Ditemukan bahwa dalam berbagai macam keadaan normal atau abnormal, termasuk saat pubertas, usia lanjut, atau kapan saja selama dewasa, ada kemungkinan laki-laki untuk mengalami hiperestrinism. Yang paling penting untuk diperhatikan dalam hal ini adalah kemungkinan adanya sirosis liver, karena liver adalah organ yang bertanggung jawab dalam metabolisme hormon estrogen. Pada laki-laki yang lebih tua, ginekomastia biasanya terjadi karena adanya peningkatan relatif dari estrogen adrenal sebagai akibat kegagalan fungsi testis dalam menghasilkan hormon androgen.

Konsumsi alkohol dan obat-obatan seperti marijuana, heroin, antiviral, steroid anabolik yang biasanya digunakan oleh atlet dan binaragawan, serta beberapa obat psikoaktif juga dapat menyebabkan ginekomastia. Jarang terjadi, ginekomastia sebagai bagian dari *Klinefelter Syndrome* (XXY karyotipe) atau dalam hubungannya dengan neoplasma testikuler, seperti tumor sel Leydig atau tumor sel Sertoli (jarang) (Kumar, 2007).

## **2.3 Diagnosis Tumor Payudara**

### **2.3.1 Anamnesis**

Keluhan di payudara atau ketiak dan riwayat penyakitnya: Benjolan di payudara, kecepatan tumbuh dengan atau tanpa rasa sakit, nipple discharge, nipple retractions, krusta, kelainan kulit, dimpling, peau d'orange, ulserasi, venektasi, benjolan ketiak dan edema lengan. Keluhan di tempat lain yang

berhubungan dengan metastase, antara lain nyeri tulang (vertebra, femur), sesak; dan faktor resiko. (RS Kanker Dharmais, 2009)

### 2.3.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan secara sistematis baik inspeksi ataupun palpasi. Inspeksi dilakukan dengan posisi duduk dan pakaian atas/bra dilepas. Identifikasi dilakukan saat lengan pasien disamping, lengan di atas kepala dan lengan kacak pinggang. Palpasi parenkim dilakukan dengan posisi pasien supine dan ipsilateral lengan diletakkan di belakang kepala. Jaringan subareolar dan masing-masing kuadran dari kedua payudara dipalpasi secara sistematis, menyeluruh dan overlap baik secara sirkuler ataupun radier. Pemeriksaan ini mempunyai akurasi untuk membedakan ganas atau jinak sekitar 60%-80% (error 20% - 40%) oleh karenanya memerlukan pemeriksaan tambahan. (Suyatno, 2010)

Pemeriksaan fisik, antara lain:

- Status generalis
- Status lokalis: payudara kanan atau kiri atau bilateral, masa tumor (lokasi, ukuran, konsistensi, bentuk dan batas tumor, terfiksasi atau tidak ke kulit m.pektoral atau dinding dada)
- Perubahan kulit (kemerahan, dimpling, edema, satelit nodul, peau d'orange, ulserasi)

- Perubahan puting susu (tertarik, erosi, krusta, keluar cairan dari puting susu)
- Status kelenjar getah bening (KGB) aksila, KGB infra klavikula, KGB supra klavikula (jumlah, ukuran, konsistensi, terfixir sesama/sekitar)
- Pemeriksaan pada daerah metastase (lokasi, bentuk, keluhan). (RS Kanker Dharmais, 2009)

### 2.3.3 Pemeriksaan Radiologik/Imaging

Pemeriksaan radiologik/imaging, antara lain Ultrasonografi (USG) payudara, Mammografi dan USG abdomen. Bilamana ada indikasi dilakukan Bone scanning, CT Scan. (RS Kanker Dharmais, 2009)

#### - Ultrasonografi (USG) Payudara

Pemeriksaan ultrasonografi merupakan pemeriksaan yang sangat penting untuk menilai struktur lesi. Lesi solid atau kistik dapat dengan mudah diidentifikasi dengan USG, selain itu ukuran lesi dapat lebih akurat dengan menggunakan USG. (RS Kanker Dharmais, 2009)

#### - Mamografi

Mamografi memegang peranan mayor dalam deteksi dini kanker payudara, sekitar 75% kanker terdeteksi paling tidak satu tahun sebelum ada gejala atau tanda. Lesi dengan ukuran 2 mm sudah dapat dideteksi dengan mamografi. (Suyatno, 2010)

#### - Bone Scan, Foto Toraks, USG Abdomen

Pemeriksaan bone scan bertujuan untuk evaluasi metastasis di tulang. Pemeriksaan ini dianjurkan pada kasus advanced local disease, lymfe node



metastasis, distant metastasis dan ada simptom pada tulang. Foto toraks dan USG abdomen rutin dilakukan untuk melihat adanya metastasis di paru, pleura, mediastinum dan organ viseral (terutama hepar). (Suyatno, 2010)

- Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI merupakan instrument yang sensitif untuk deteksi kanker payudara, karena itu MRI sangat baik untuk deteksi local recurrence pasca BCT (Breast Conserving Treatment) atau augmentasi payudara dengan implant, deteksi multifocal cancer dan sebagai tambahan terhadap mamografi pada kasus tertentu. (Suyatno, 2010)

- Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium, antara lain pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastase, reseptor ER dan PR, tumor marker (hanya untuk di follow up). (RS Kanker Dharmais, 2009)

#### 2.3.4 Pemeriksaan Histopatologik

Bahan pemeriksaan histopatologi diambil melalui:

1. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) merupakan suatu teknik diagnostik sitologi dengan cara mengambil sejumlah kecil bahan pemeriksaan dari tubuh manusia. Jarum yang digunakan adalah jarum dengan ukuran antara 22 G – 23 G dengan diameter 0,6 mm atau 0,7 mm.
2. *Core Needle Aspiration* (CNB) merupakan suatu teknik pengambilan sampel jaringan dalam jumlah kecil dengan menggunakan *core needle* dengan diameter yang besar yang dilakukan melalui kulit. Jarum yang

digunakan biasanya berukuran 11 G, 14 G, atau 16 G. Jarum yang digunakan mempunyai sisi pemotong khusus.

3. Biopsi Aspirasi Jarum Besar merupakan suatu teknik diagnostik dengan cara mengambil sejumlah kecil bahan pemeriksaan dari tubuh manusia. Jarum yang digunakan adalah jarum ukuran 14 G, 16 G dan 18 G. Material hasil biopsi berupa sel-sel tumor, kemudian dilakukan pemeriksaan sitologi.
4. Potong Beku merupakan salah satu cara membuat preparat irisan dengan membekukan jaringan sehingga keras dan mudah diiris. Tujuan pemeriksaan ini adalah pemeriksaan histopatologi secara cepat pada waktu penderita tumor berada di meja operasi dan hanya menentukan jinak atau ganas tetapi tidak menentukan jenis tumornya. Hasil ini diperlukan untuk menentukan tindakan bedah selanjutnya.

## **2.4 Pemeriksaan Potong Beku (*Frozen Section*)**

### **2.4.1 Definisi**

Potong beku merupakan metode pengelolaan jaringan dengan tidak memakai proses dehidrasi, *clearing agents* dan pada beberapa kasus tanpa media *embedding*. Potong beku merupakan teknik pemeriksaan histologi, tetapi kemudian digunakan untuk melihat substansi jaringan dan untuk mendiagnosa penyakit pada biopsi jaringan pada kasus-kasus darurat ( Bancroft dan Gamble, 2002).

Pemeriksaan potong beku merupakan prosedur yang sangat penting dan sulit. Prosedur ini memerlukan pengalaman, pengetahuan klinik dan patologi yang memadai, kemampuan untuk membuat keputusan yang cepat dan tepat dalam kondisi dibawah tekanan keadaan, mampu membuat keputusan yang baik dan benar, dan menyadari bahwa prosedur ini juga mempunyai keterbatasan.

Oleh karena itu, pemeriksaan ini memerlukan seorang ahli patologi yang terlatih dan kegiatan utamanya adalah ahli dalam bidang *surgical pathology* dan benar-benar tahu apa kebutuhan ahli bedah yang telah meminta untuk dilakukan pemeriksaan ini (Rosai, 2011).

#### **2.4.2 Indikasi pemeriksaan potong beku :**

1. Membedakan jinak dengan ganas
2. Menentukan jenis keganasan, misalnya limfoma dengan karsinoma
3. Untuk evaluasi tepi-tepi jaringan, apakah masih ada keganasannya atau tidak, misalnya basalioma
4. Menentukan adekuat tidaknya jaringan untuk pemeriksaan lebih lanjut
5. Menentukan jenis jaringan, misalnya membedakan jaringan limfoid dengan kelenjar paratiroid (Peters, 2003).

#### **2.4.3 Metode Potong Beku**

Metode pemeriksaan potong beku yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang adalah sebagai berikut:

- a. Penerimaan bahan; meliputi identitas penderita, identitas patologik, dan identitas pengirim.
- b. Pemotongan bahan makros kemudian potongan jaringan diletakkan di atas *specimen dis*.
- c. Teteskan cairan Embedding Medium secukupnya, masukkan pada alat *Cryo Cut*.
- d. Ditutup dengan *Quick Freese Shelf*, agar jaringan cepat membeku, tunggu 2-4 menit.
- e. Jaringan yang sudah membeku diambil dan dipasang dalam *microtome*, potong permukaan jaringan sampai rata.



- f. Pasang plastik roll pada pisau *microtome* dan potong satu per satu, ambil irisan jaringan terbaik yang berada di atas pisau *microtome* dengan *object glass* yang kering, kemudian masukkan ke alkohol fiksasi, biarkan 1 menit.
- g. Jaringan diambil dari alkohol fiksasi dengan pinset dan rendam pada baskom berisi air dalam waktu singkat, ambil dan rendam pada cat HE kurang lebih 1 menit, celup dan cuci dengan alkohol I, II, III, hisap dengan kertas saring, kemudian celup dan cuci dengan Xylol I, II dan tetesi Entelen, tutup dengan *object glass*, keringkan sebentar.
- h. Sediaan siap untuk diperiksa.

#### 2.4.4 Keuntungan Potong Beku

Potong beku merupakan pemeriksaan histopatologi yang dapat menentukan diagnosa jinak maupun ganas secara cepat pada waktu pasien masih berada di meja operasi sehingga dapat menentukan tindakan selanjutnya.

#### 2.4.5 Kesulitan Potong Beku

1. Sulit untuk mendapatkan irisan seri dan tipis
2. Irisan sering terlipat dan kadang-kadang pengecatanya kurang baik
3. Preparat yang dihasilkan tidak sebaik paraffin blok