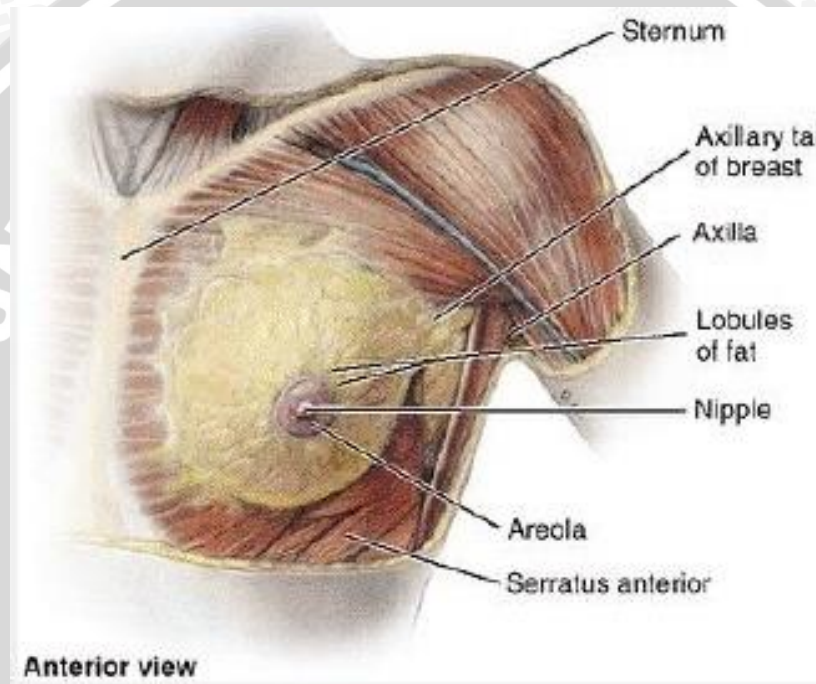


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi, Histologi, dan Fisiologi Payudara

2.1.1 Anatomi Payudara



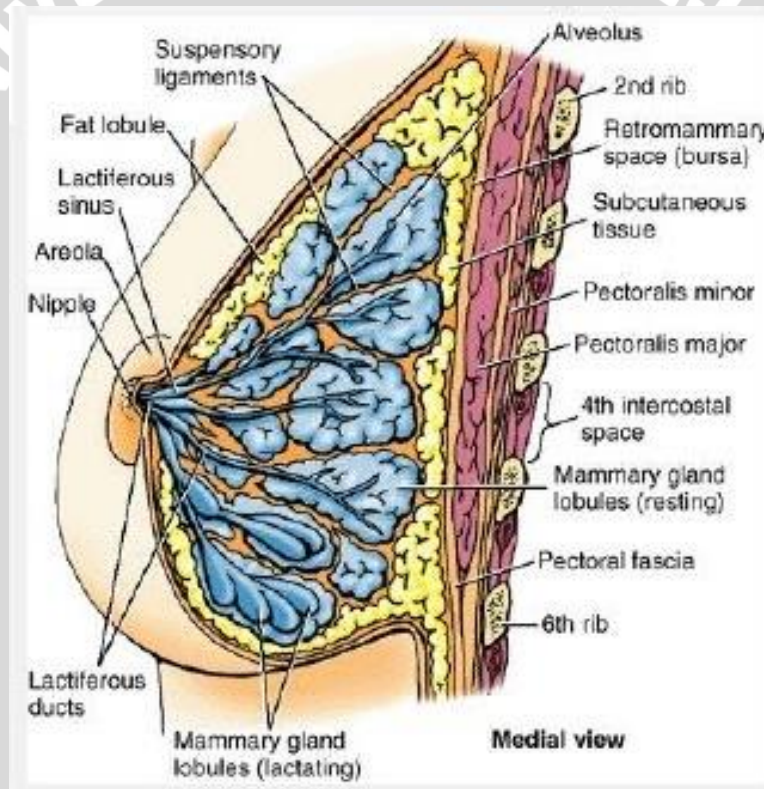
Gambar 2.1.1 Letak dan Batas Payudara

Payudara terletak di fascia superficialis yang meliputi dinding anterior thoraks. Pada perempuan setelah pubertas payudara membesar dan berbentuk setengah bulat. Pada wanita dewasa muda payudara terletak diatas costa II sampai VI dan terbentang dari tepi lateral sternum hingga linea aksilaris media. Tepi lateral atas payudara meluas hingga sekitar tepi bawah muskulus pectoralis mayor dan masuk ke aksila. (Snell, 2012)

Payudara terletak pada hemithoraks kanan dan kiri dengan batas-batas yang tampak sebagai berikut:

- Batas Superior : kosta II atau III
- Batas Inferior: kosta VI atau VII
- Batas Medial: tepi sternum
- Batas Lateral: garis aksilaris anterior (Prasetijo, 2011)

Kedua payudara dipisahkan oleh *intermammary cleft* yang berada tepat diatas sternum. (Moore, 2011)



Gambar 2.1.2 Struktur Payudara

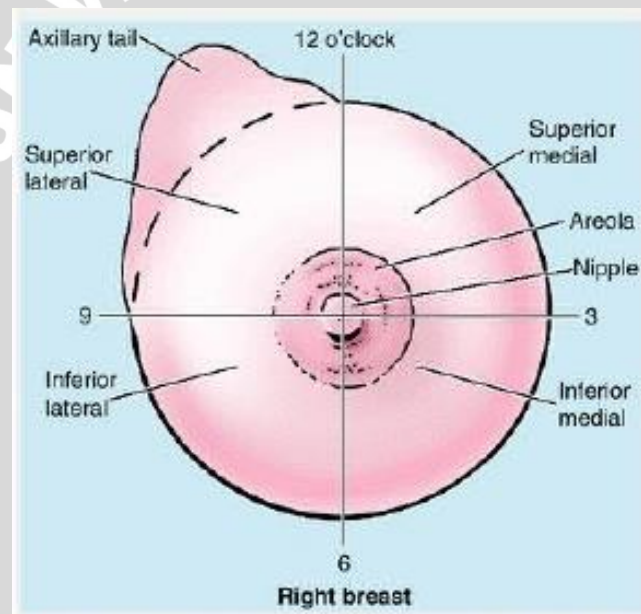
Pada payudara terdapat tiga bagian utama, yaitu :

- Korpus (badan), yaitu bagian yang membesar.
- Areola, yaitu bagian yang kehitaman di tengah.

- Papilla atau puting, yaitu bagian yang menonjol di puncak payudara. (Pearce, 2009)

Untuk kepentingan anatomis dan deskripsi letak tumor atau kista, permukaan payudara di bagi menjadi 4 kuadran:

- Superior medial
- Inferior medial
- Superior lateral
- Inferior lateral (Moore, 2011)



Gambar 2.1.3 Pembagian Kuadran Payudara

2.1.1.1 Vaskularisasi payudara

2.1.1.1.1 Arteri

Payudara mendapat aliran darah dari:

- Cabang-cabang perforantes mammae interna. Cabang-cabang I, II, III, IV, V dari arteri mammae interna menembus dinding dada dekat tepi sternum pada interkostal yang sesuai,

menembus m. pectoralis mayor dan memberi aliran darah pada tepi medial glandula mammae.

- Rami pectoralis arteri thorako-akromialis. Arteri ini berjalan turun di antara m. pectoralis minor dan m. pectoralis mayor. Pembuluh ini merupakan pembuluh utama m. pectoralis mayor, arteri ini akan memberikan aliran darah ke glandula mammae bagian dalam (*deep surface*)
- Arteri thorakalis lateralis (arteri mammae eksternal). Pembuluh darah ini berjalan turun menyusuri tepi lateral m. pectoralis mayor untuk vaskularisasi bagian lateral payudara.
- Arteri thorako-dorsalis. Pembuluh darah ini merupakan cabang dari arteri subskapularis. Arteri ini memberikan aliran darah ke m. latissimus dorsi dan m. serratus magnus. Walaupun arteri ini tidak memberikan vaskularisasi pada glandula mammae, tetapi sangat penting artinya, karena pada tindakan radikal mastektomi, pendarahan yang terjadi akibat putusnya arteri ini sulit dikontrol, sehingga daerah ini dinamakan "*the bloody angel*". (Pearce, 2009)

2.1.1.1.2 Vena

Pada daerah payudara terdapat tiga kelompok vena:

- Cabang-cabang perforantes v. mammae interna
Vena ini merupakan vena yang tersebar pada jaringan payudara yang mengalirkan darah dari payudara dan

bermuara pada v. mammae interna yang kemudian bermuara pada v. minominata.

- Cabang-cabang v. aksilaris, yang terdiri dari v. thorako-akromialis. v. thorakalis lateralis dan v. thorako-dorsalis.
- Vena-vena kecil bermuara pada v. interkostalis

Vena interkostalis bermuara pada v. vertebralis, kemudian bermuara pada v. azygos (melalui vena-vena ini, keganasan pada payudara akan dapat bermetastase langsung ke paru).

(Pearce, 2009)

2.1.1.2 Sistem Limfatik Pada Payudara

2.1.1.2.1 Pembuluh Getah Bening

- Pembuluh getah bening aksila:

Pembuluh getah bening aksila ini mengalirkan getah bening dari daerah-daerah sekitar areola mammae, kuadran lateral bawah dan kuadran lateral atas payudara

- Pembuluh getah bening mammae interna:

Saluran limfe ini mengalirkan getah bening dari bagian dalam dan medial payudara. Pembuluh ini berjalan di atas fascia pektoralis lalu menembus m. pektoralis mayor. Kemudian berjalan ke medial bersama-sama dengan sistem perforantes menembus m. interkostalis dan bermuara ke dalam kelenjar getah bening mammae interna.

Dari kelenjar mammae interna, getah bening mengalir melalui trunkus limfatikus mammae interna. Sebagian akan bermuara

pada v. kava, sebagian akan bermuara ke *ductus thoracicus* (untuk sisi kiri) dan duktus limfatikus dekstra (untuk sisi kanan). Pembuluh getah bening di daerah tepi medial kuadran medial bawah payudara. Pembuluh ini berjalan bersama-sama vasa epigastrika superior, menembus *rectus sheath* dan masuk ke dalam kelenjar getah bening perikardial anterior yang terletak di tepi atas diafragma, di atas ligamentum falsiformis. Kelenjar getah bening ini juga menampung getah bening dari diafragma, ligamentum falsiformis dan bagian anterosuperior hepar. Dari kelenjar ini, limfe mengalir melalui trunkus limfatikus mammae interna.

2.1.1.2.2 Kelenjar-kelenjar Getah Bening

Terdapat enam grup kelenjar getah bening:

- Kelenjar getah bening mammae eksterna. Untaian kelenjar ini terletak di bawah tepi lateral m. pectoralis mayor, sepanjang tepi medial aksila. Grup ini dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok superior, terletak setinggi interkostal II-III dan kelompok inferior, terletak setinggi interkostal IV-V-VI
- Kelenjar getah bening skapula. Terletak sepanjang v. subskapularis dan thorakodorsalis, mulai dari percabangan v. aksilaris mejadi v. subskapularis, sampai ke tempat masuknya v. thorako-dorsalis ke dalam m. latissimus dorsi.

- Kelenjar getah bening sentral (*central nodes*). Terletak di dalam jaringan lemak di pusat aksila. Kadang-kadang beberapa di antaranya terletak sangat superficial, di bawah kulit dan fascia pada pusat aksila, kira-kira pada pertengahan lipat aksila depan dan belakang. Kelenjar getah bening ini adalah kelenjar getah bening yang paling mudah diraba dan merupakan kelenjar aksila yang terbesar dan terbanyak jumlahnya.
- Kelenjar getah bening interpektoral (*rotters nodes*). Terletak antara m. pektoralis mayor dan minor, sepanjang rami pektoralis v. thorako-akromialis. Jumlahnya satu sampai empat buah. Kelenjar getah v. aksilaris. Kelenjar-kelenjar ini terletak sepanjang v. aksilaris bagian lateral, mulai dari *white tendon* m. latissimus dorsi sampai ke sedikit medial dari percabangan v. aksilaris-v. thorako-akromialis. Kelenjar getah bening subklavikula. Terletak di sepanjang v. aksilaris, mulai dari sedikit medial percabangan v. aksilaris dan v. thorako-aktomialis sampai dimana v. aksilaris menghilang di bawah tendon m. subklavius. kelenjar ini merupakan kelenjar aksila yang tertinggi dan termedial letaknya. Semua getah bening yang berasal dari kelenjar-kelenjar getah bening aksila masuk ke dalam kelenjar ini. Seluruh kelenjar getah bening aksila ini terletak di bawah *fascia costocoracoid*.

- Kelenjar getah bening prepektoral, Kelenjar getah bening ini merupakan kelenjar tunggal yang kadang-kadang terletak di bawah kulit atau di dalam jaringan payudara kuadran lateral atas disebut prepektoral karena terletak di atas fasia pektoralis.
- Kelenjar getah bening interna, Kelenjar-kelenjar ini terdapat di sepanjang trunkus limfatikus mammae interna, kira-kira 3 cm dari tepi sternum, terletak di dalam lemak di atas fasia endothoracica. Pada sela iga, diperkirakan jumlahnya sekitar 6-8 buah. (Pearce, 2009)

2.2.2.1 Susunan saraf

Susunan saraf payudara berasal dari cabang *cutaneous cervical* dan saraf *thoracic spinal*. Cabang saraf ketiga dan keempat dari pleksus servikalis, melewati bagian anterior, berakhir di jajaran tulang iga yang kedua. Cabang-cabang ini menyuplai sensor ke bagian payudara atas, saraf *thoracic spinal*, thorakalis 3, thorakalis 6 membentuk saraf interkostalis dan bercabang dari m. pektoralis major dekat sternum untuk mensuplai sensor ke bagian lateral payudara. Percabangan T2 memasuki bagian atas tubuh saraf *intercostobrachial* dan mensuplai sensor ke aksila. Susunan saraf areola dan puting susu disuplai oleh saraf thorakalis yang bercabang-cabang dengan bentuk membulat. (Pearce, 2009)

2.1.2 Histologi Payudara

Jaringan payudara terdiri dari 15-25 lobus yang tersebar radier mengelilingi puting. Tiap-tiap segmen mempunyai satu aliran yang akan berdilatasi, sesampainya di belakang areola. Pada retro areolar ini, duktus yang berdilatasi menjadi lembut kecuali saat dan selama ibu menyusui, duktus ini akan mengalami distensi. Masing-masing duktus ini tak berisi dan mempunyai satu bukaan ke arah puting (duktus ekskretorius). Tiap lobus dibagi menjadi 50-57 lobulus, yang bermuara ke dalam suatu duktus yang mengalirkan isinya ke dalam duktus ekskretorius lobulus itu. Setiap lobulus terdiri atas sekelompok alveolus yang bermuara ke dalam laktiferus (saluran air susu) yang bergabung dengan duktus-duktus lainnya untuk membentuk saluran yang lebih besar dan berakhir ke dalam saluran sekretorik. Ketika saluran-saluran ini mendekati puting, saluran-saluran ini akan membesar, untuk menjadi tempat penampungan air susu (yang disebut sinus laktiferus), kemudian saluran-saluran tersebut menyempit lagi dan menembus puting dan bermuara di atas permukaannya. Di antara kelenjar susu dan fascia pektrolis, juga di antara kulit dan kelenjar tersebut mungkin terdapat jaringan lemak. Di antara lobulus tersebut, ada jaringan ikat yang disebut *ligamentum cooper* (*suspensory ligaments*) yang merupakan tonjolan jaringan payudara, yang bersatu dengan lapisan luar fascia superfisial yang berfungsi sebagai struktur penyokong dan memberi rangka untuk payudara. (Pearce, 2009)

2.1.3 Fisiologi Payudara

Payudara mulai berkembang saat pubertas. Perkembangan ini distimulasi oleh estrogen yang berasal dari siklus seksual wanita bulanan; estrogen merangsang pertumbuhan kelenjar mammae payudara ditambah dengan deposit lemak untuk memberi massa payudara. Selain itu, pertumbuhan yang jauh lebih besar terjadi selama keadaan kadar estrogen yang tinggi pada kehamilan, dan kemudian hanya jaringan kelenjar saja yang berkembang sempurna untuk pembentukan air susu.

Selama kehamilan, sejumlah besar estrogen disekresikan oleh plasenta sehingga sistem duktus payudara tumbuh dan bercabang. Secara bersamaan, stroma payudara juga bertambah besar dan sejumlah besar lemak terdapat di dalam stroma. Sedikitnya terdapat 4 hormon lain yang juga penting untuk pertumbuhan sistem duktus: hormon pertumbuhan, prolaktin, glukokortikoid adrenal, dan insulin. Masing-masing hormon ini diketahui memainkan paling sedikit beberapa peranan dalam metabolisme protein, yang menjelaskan fungsi hormon-hormon tersebut dalam perkembangan kelenjar payudara.

Perkembangan akhir payudara menjadi organ yang menyekresi air susu juga memerlukan progesteron. Sekali sistem duktus telah berkembang, progesteron—bekerja secara sinergistik dengan estrogen, juga dengan semua hormon-hormon lain yang baru saja disebutkan di atas—menyebabkan pertumbuhan lobulus payudara, dengan pertunasan alveolus, dan perkembangan sifat-sifat sekresi dari sel-sel alveoli. Perubahan-perubahan ini analog dengan efek sekresi progesteron pada endometrium uterus selama pertengahan akhir siklus seksual wanita.

Walaupun estrogen dan progesteron penting untuk perkembangan fisik kelenjar payudara selama kehamilan, pengaruh khusus dari kedua hormon ini adalah untuk mencegah sekresi sesungguhnya dari air susu. Sebaliknya, hormon prolaktin mempunyai efek yang berlawanan pada sekresi air susu—yaitu meningkatkannya. Hormon ini disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior ibu, dan konsentrasinya dalam darah ibu meningkat secara tetap dari minggu ke lima kehamilan hingga kelahiran bayi, di mana pada saat ini meningkat 10-20 kali dari kadar normal saat wanita tidak hamil.

Selain itu, plasenta menyekresi sejumlah besar *human chorionic somatomammotropin*, yang mungkin mempunyai sifat laktogenik, sehingga menyokong efek prolaktin dari hipofisis ibu selama kehamilan. Walaupun begitu, karena efek supresi dari estrogen dan progesteron, hanya beberapa mililiter cairan saja yang disekresikan setiap hari sampai bayi dilahirkan. Cairan yang disekresi selama beberapa hari terakhir sebelum dan beberapa hari pertama setelah kelahiran disebut kolostrum; kolostrum ini mengandung protein dan laktosa dalam konsentrasi yang sama seperti air susu, tetapi kolostrum tersebut hampir tidak mengandung lemak, dan kecepatan pembentukannya adalah sekitar 1/100 kecepatan pembentukan air susu selanjutnya.

Segera setelah bayi dilahirkan, hilangnya sekresi estrogen dan progesteron dari plasenta yang tiba-tiba memungkinkan efek laktogenik prolaktin dari kelenjar hipofisi ibu untuk mengambil peran dalam memproduksi air susu, dan dalam 1 hingga 7 hari kemudian, kelenjar payudara mulai menyekresikan air susu dalam jumlah besar sebagai pengganti kolostrum. Sekresi air susu ini memerlukan sekresi pendahuluan

yang adekuat dari sebagian besar hormon-hormon ibu lainnya, tetapi yang penting dari semuanya adalah hormon pertumbuhan, kortisol, hormon paratiroid, dan insulin. Hormon-hormon ini diperlukan untuk menyediakan asam amino, asam lemak, glukosa, dan kalsium yang diperlukan untuk pembentukan air susu.

Setelah kelahiran bayi, kadar basal sekresi prolaktin kembali ke kadar sewaktu tidak hamil. Akan tetapi, setiap kali ibu menyusui bayinya, sinyal saraf dari puting susu ke hipotalamus akan menyebabkan lonjakan sekresi prolaktin sebesar 10-20 kali lipat yang berlangsung kira-kira 1 jam. Prolaktin ini bekerja pada payudara ibu untuk mempertahankan kelenjar mammaria agar menyekresikan air susu ke dalam alveoli untuk periode laktasi selanjutnya. Bila lonjakan prolaktin ini tidak ada atau terhambat karena kerusakan hipofisis atau hipotalamus, atau bila laktasi tidak dilakukan terus-menerus, payudara akan kehilangan kemampuannya untuk memproduksi air susu dalam waktu 1 minggu atau lebih. Akan tetapi, produksi air susu dapat berlangsung terus selama beberapa tahun bila anak terus mengisap, walaupun kecepatan pembentukan air susu normalnya berkurang sangat banyak setelah 7 sampai 9 bulan. (Guyton, 2008)

2.2 Tumor Payudara

2.2.1 Tumor Jinak Payudara

2.2.1.1 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. Fibroadenoma ini biasanya muncul pada wanita muda dan puncaknya adalah pada dekade ketiga kehidupan. Mereka biasanya bermanifestasi berupa massa yang soliter, diskret, dan dapat digerakkan. Peningkatan absolut atau relatif dari hormon estrogen diduga berperan penting dalam proses pembentukan fibroadenoma. Selain itu, fibroadenoma dapat membesar selama akhir siklus menstruasi atau selama kehamilan. Setelah wanita menopause, fibroadenoma mengalami regresi dan kalsifikasi.

2.2.2.1 Tumor Phyllodes

Seperti fibroadenoma, tumor phyllodes 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”). 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 phyllodes 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.

2.2.2.1 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. Presentasi klinisnya dapat termasuk: *serous or bloody discharge* yang keluar dari ujung puting; munculnya tumor subareolar kecil dengan diameter beberapa milimeter; dan dalam beberapa kasus yang jarang, terjadi retraksi puting.

2.2.2.1 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.

Seperti payudara wanita, 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). (Robbins, 2008)

2.2.2 Tumor Ganas Payudara

2.2.2.1 Non-invasif

2.2.2.2.6 Karsinoma duktal in situ (DCIS)

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, progesteragen. 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. Penyakit Paget pada puting payudara merupakan perluasan DCIS ke duktus laktiferus dan ke dalam kulit puting susu di dekatnya. Sel

ganus merusak sawar epidermis normal, sehingga cairan ekstrasel dapat dikeluarkan ke permukaan. Gambaran klinis biasanya berupa eksudat berkeropeng unilateral di atas puting dan kulit areola. Pada sekitar separuh kasus, juga ditemukan karsinoma invasif penyebab. Prognosis didasarkan pada karsinoma yang mendasari dan tidak diperparah oleh adanya penyakit Paget.

2.2.2.2.6 Karsinoma lobular in situ (LCIS)

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 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.

2.2.2.2 Invasif (infiltrating)

2.2.2.2.6 Karsinoma duktal invasif

Karsinoma duktal invasif adalah 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 inti pleomorfik ringan hingga tumor yang terdiri atas lembaran-lembaran sel anaplastik. Tepi tumor biasanya iregular, tetapi kadang-kadang kompresif ke jaringan sekitarnya. 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 gen protoonkogen *ERBB2* (*v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2*).

2.2.2.2.2 Karsinoma lobular invasif

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.

2.2.2.2.6 Karsinoma medular

Karsinoma medular adalah subtype 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 limfoplasmatik yang mencolok. DCIS biasanya minimal atau tidak

ada. Karsinoma medular, atau karsinoma mirip-medular, meningkat frekuensinya pada perempuan dengan mutasi *BRCA1* (*breast cancer 1*) meskipun sebagian besar perempuan dengan karsinoma medular bukan pembawa sifat ini. Karsinoma ini tidak memiliki reseptor hormon dan tidak mengekspresikan *ERBB2* secara berlebihan.

2.2.2.2.6 Karsinoma koloid (*mucinous*)

Karsinoma koloid (*mucinous*) 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.

2.2.2.2.6 Karsinoma tubular

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 inti pleomorfik ringan. Jarang terjadi metastasis ke kelenjar getah bening, dan prognosisnya baik. Hampir semua karsinoma tubulus mengekspresikan reseptor

hormon, dan sangat jarang mengekspresikan *ERBB2* secara berlebihan.

2.2.2.2.6 Karsinoma inflamasi

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. Sebagian besar tumor ini telah bermetastasis jauh dan prognosis sangat buruk. (Robbins, 2008)

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)

➤ Pemeriksaan Histopatologik

Bahan pemeriksaan histopatologi diambil melalui:

- Biopsi eksisional dan potong beku untuk tumor <T2
- Biopsi insisional dan potong beku untuk tumor operabel >T2 sebelum operasi definitif dan untuk tumor inoperabel. (RS Kanker Dharmais, 2009)

Biopsi pada payudara memberikan informasi sitologi atau histopatologi. (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)

2.4 FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy)

Diagnosis dengan FNAB pertama kali diperkenalkan oleh Martin dan Ellis pada tahun 1930, yang menggunakan tehnik jarum aspirasi 18G. Tetapi, cara ini tidak banyak digunakan karena dikhawatirkan akan terjadi perdarahan dan *cancer seeding* oleh karena menggunakan jarum yang diameternya besar (Clark DP, 2008). Setelah para ahli hematologi di Institut Karolinska Swedia mengembangkannya dengan menggunakan jarum halus 23-25G ternyata kekhawatiran itu tidak terbukti (Suen C, 2008). Tehnik FNAB bertujuan untuk mendapatkan sel dan cairan pada massa payudara. Meskipun cara ini terlihat

sederhana, tetapi ketepatan diagnosis sangat tergantung dari ketrampilan ahli patologi dalam mengambil sampel aspirasi FNAB yang baik dan benar, agar diperoleh sampel yang adekuat. (Orell, 2011)

. FNAB merupakan salah satu prosedur diagnosis awal, untuk evaluasi masa di payudara. Pemeriksaan ini sangat berguna terutama untuk evaluasi lesi kistik. Masa persisten atau rekuren setelah aspirasi berulang adalah indikasi untuk biopsi terbuka (insisi atau eksisi). Namun, FNAB merupakan biopsi yang hanya memberikan informasi sitologi, sehingga belum menjadi standar baku (gold standard) untuk diagnosis definitif. Bila mampu, dianjurkan *triple diagnosis* (klinis, mamografi, FNAB). (Suyatno, 2010)

2.4.1 Indikasi Pemeriksaan FNAB

Pada hampir semua tumor dapat dilakukan biopsi aspirasi, baik yang letaknya superfisial *palpable* ataupun tumor yang terletak di dalam rongga tubuh *unpalpable* dengan indikasi :

- 1) Preoperatif biopsi aspirasi pada tumor sangkaan maligna operable. Tujuannya adalah untuk diagnosis dan menentukan pola tindakan bedah selanjutnya.
- 2) Maligna inoperable. Biopsi aspirasi merupakan diagnosis konfirmatif.
- 3) Diagnosis konfirmatif tumor "rekuren" dan metastasis.
- 4) Membedakan tumor kistik, solid dan peradangan.
- 5) Mengambil spesimen untuk kultur dan penelitian (Tambunan, 2008)

2.4.2 Kontraindikasi Pemeriksaan FNAB

Tidak ada kontraindikasi pemeriksaan FNAB pada tumor payudara (Spieler, 2012).

2.4.3 Keuntungan dan Kerugian Pemeriksaan FNAB

FNAB merupakan pemeriksaan yang paling sederhana, mudah, murah, dan cepat serta dapat dipercaya untuk menegakkan diagnosis tumor atau massa yang berasal dari payudara. FNAB dapat dikerjakan pada pasien rawat jalan dengan morbiditas yang minimal, sehingga tidak perlu dilakukan perawatan inap. Disamping itu, FNAB juga dapat membedakan tumor jinak atau ganas.

FNAB juga memiliki keterbatasan yang diantaranya jangkauan sitologi FNAB sangat terbatas, luas invasi tumor tidak dapat ditentukan, dapat terjadi negatif palsu, subtype kanker tidak selalu dapat diidentifikasi, harus adanya kerja sama klinis dengan patologis, dan akurasi lebih rendah dibandingkan dengan biopsi. (Jamie, 2009)

2.4.4 Teknik Biopsi Aspirasi Jarum Halus (FNAB)

Pada prinsipnya FNAB bertujuan untuk memperoleh sampel sel tumor payudara yang teraspirasi melalui penusukan jarum ke jaringan tumor payudara. Untuk itu dibutuhkan jarum steril 23-25G serta semprit. Pertama payudara harus dipalpasi secara hati-hati dan tumor diidentifikasi dengan baik dan benar. Kemudian, pasien ditempatkan pada posisi telentang dan pasien tidak diperbolehkan bergerak selama prosedur. Perlu diinformasikan juga kepada pasien bahwa prosedur ini tidak memerlukan anestesi lokal. Setelah mengidentifikasi tumor yang akan diaspirasi, kulit tersebut dibersihkan dengan alkohol. Semprit 10cc dipasangkan ke *syringe holder* dan dipegang dengan tangan kanan. Jari pertama dan kedua tangan kiri menekan dan memfiksasi tumor, sehingga

dapat mempertahankan arah tusukan jarum oleh tangan lainnya yang dominan. Tangan kanan memegang jarum dan tusukkan dengan tenang. Saat jarum sudah berada dalam tumor, dibuat tarikan 2-3cc pada semprit agar tercipta tekanan negatif. Jarum ditusukkan 10-15 kali tanpa mengubah arah, selama 5-10 detik. Pada saat jarum akan dicabut dari tumor, tekanan negatif dihilangkan kembali. Setelah jarum dicabut dari tumor, jarum dilepas dari sempratnya dan sel-sel yang teraspirasi akan masih berada di dalam lubang jarum. Kemudian isi lubang ditumpahkan keatas gelas objek. Buat 6 hapusan, 3 hapusan difiksasi basah dan dipulas dengan Papanicoulau. Sediaan lainnya dikeringkan di udara untuk dipulas dengan May Gruenwald Giemsa / Diff-Quick. Kemudian setelah dilakukan FNAB daerah tusukan harus ditekan kira-kira 5 menit, apabila tidak ada hal-hal yang dikhawatirkan, daerah payudara dibersihkan dan diberi *small bandage*. FNAB sangat aman, tidak ada komplikasi yang serius selain tumor seeding, kerusakan saraf, trauma jaringan, dan cedera vaskular. Mungkin komplikasi yang paling sering terjadi adalah hematoma, ini disebabkan karena pasien melakukan gerakan saat tusukan. (Orell, 2011)