

BAB II

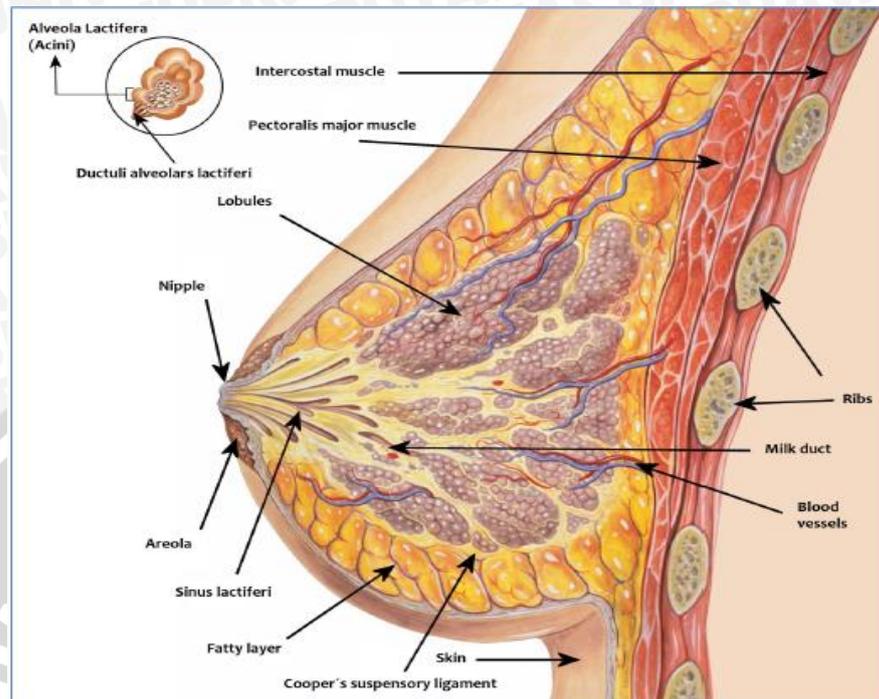
Tinjauan Pustaka

2.1 Anatomi Payudara

Kelenjar mammae atau payudara merupakan sepasang organ yang fungsinya adalah untuk memproduksi susu (laktasi). Payudara berada di anterior dari dinding dada, terletak di atas otot pectoralis. Dilihat dari axis vertical, payudara melebar dari rusuk kedua sampai rusuk ke-enam, sedangkan jika dilihat dari axis horizontal, payudara melebar dari tepi sternum sampai ke *mid axillary line* (Schnitt dan Collins, 2009).

Jaringan payudara dilingkupi oleh sebuah lapisan tipis yang disebut fascia. Lapisan terdalam dari fascia ini berada tepat di atas otot pectoralis, dan lapisan superfisial berada di bawah kulit (Johns Hopkins Medicine, 2012).

Ligamen penyangga Cooper adalah kumpulan dari jaringan ikat padat fibrosa yang memanjang dari kulit sampai fascia pectoralis yang fungsinya sebagai penyangga payudara. Suplai darah utama pada payudara berasal dari arteri mammae interna dan arteri torasik lateral. Walaupun sedikit, cabang dari arteri torakoakromial, interkostal, subskapula dan torako dorsal juga memiliki kontribusi dalam suplai darah ke payudara (Schnitt dan Collins, 2009).



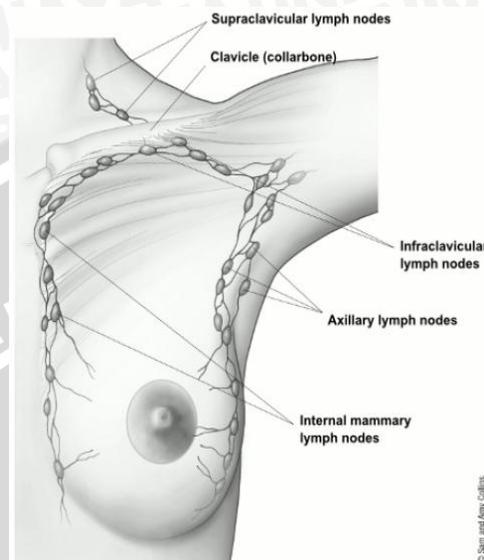
Gambar 2.1.1 Anatomi Payudara Normal

(<http://www.onkocet.eu/download/CHAPTER.pdf> diakses 20 Juni 2015)

Payudara tersusun atas lobus, duktus dan stroma. Pada satu buah payudara biasanya terdapat 15 – 20 lobus yang terdiri atas lobulus-lobulus, berisi sekitar 10-100 alveoli. Fungsi dari lobulus ini adalah untuk produksi susu. Susu ini kemudian disalurkan menuju puting melalui saluran yang disebut duktus. Lobus dan duktus ini dikelilingi oleh stroma yang terdiri dari jaringan lemak, jaringan ikat, pembuluh darah dan pembuluh limfa (Geddes, 2007; American Cancer Society, 2014).

Terdapat dua saluran kelenjar getah bening utama pada payudara. Saluran pertama terhubung ke kelenjar getah bening aksila, dan yang kedua terhubung ke kelenjar getah bening mamaria interna. Sebagian besar cairan getah bening dari porsi medial dan lateral payudara dialirkan menuju kelenjar

getah bening aksila (75%), sementara kelenjar getah bening mamaria interna mendapat aliran dari porsi yang lebih dalam pada payudara (Geddes, 2007).



Gambar 2.1.2 Sistem Limfatik Payudara
(American Cancer Society, 2014)

2.2 Histologi Payudara

Payudara pada wanita dewasa tersusun dari sekumpulan lobulus di sekitar duktus terminalis, yang terdiri dari 3 tipe sel, yaitu sel basal, sel luminal dan sel mioepitelial. Stroma intralobular disusun oleh jaringan ikat yang terbentuk dari kolagen dan fibroblas, pembuluh darah, limfosit dan sel plasma (J.Russo and I.H. Russo, 2014). Duktus intralobularis dikelilingi oleh jaringan ikat padat interlobularis yang mengandung pembuluh darah, venula dan arteriol (Eroschenko, 2008).

Duktus laktiferus berubah menjadi lebar dan membentuk sinus laktiferus pada muara papilla *mammae*. Lapisan duktus laktiferus dan duktus terminalis

dilapisi oleh epitel selapis kuboid. Sedangkan sinus laktiferus dilapisi oleh epitel selapis pipih pada muara luarnya (Junquiera and Carniero, 2007).

2.3 Karsinoma Payudara

Karsinoma payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel epitel payudara. Tumor ganas adalah sekelompok sel kanker yang dapat menginvasi jaringan sekitarnya atau menyebar (metastasis) ke bagian tubuh lain yang jauh. Tumor ini tumbuh progresif dan relatif cepat membesar. Pria dapat mengalami penyakit ini, namun karsinoma payudara lebih sering terjadi pada wanita (American Cancer Society, 2014).

2.4 Epidemiologi

Karsinoma payudara merupakan kanker yang paling sering terdiagnosa pada wanita di seluruh dunia dengan perkiraan 1.7 juta kasus baru pada tahun 2012. Sekitar setengah dari kasus terjadi di negara berkembang. Tingkat kejadian karsinoma payudara pada wanita secara internasional bervariasi, mulai dari 8 kasus per 100.000 di Mongolia dan Butan sampai 109,4 per 100.000 di Belgium. Secara umum tingkat kejadian tinggi di Amerika Utara, Australia dan Eropa Utara dan Barat; menengah di Eropa Timur; dan rendah di sebagian besar Afrika dan Asia (American Cancer Society, 2015).

Diperkirakan 458.400 kematian karena karsinoma payudara terjadi pada wanita di tahun 2008. Karsinoma payudara adalah penyebab utama kematian karena kanker pada wanita di seluruh dunia (American Cancer Society, 2011).

Antara tahun 1980 dan akhir tahun 1990-an, tingkat kejadian karsinoma payudara meningkat kurang lebih 30% di negara barat karena perubahan dalam pola reproduksi, meningkatnya skrining dan peningkatan penggunaan MHT. Akan tetapi, peningkatan insiden ini mulai menurun pada awal tahun 2000-an, penurunan ini terlihat di banyak negara barat termasuk Amerika, Kanada, Inggris, Perancis dan Australia (American Cancer Society, 2015).

Peningkatan insiden karsinoma payudara banyak terjadi di negara Afrika dan Asia, termasuk Jepang. Alasan dari peningkatan ini belum sepenuhnya dimengerti, namun dimungkinkan merupakan cerminan dari pola reproduksi, obesitas, jarang melakukan aktivitas fisik dan aktivitas skrining untuk karsinoma payudara. Walaupun insiden karsinoma payudara terus meningkat, angka kematian karena karsinoma payudara pada 25 tahun terakhir menurun pada beberapa negara di Amerika Utara dan Eropa. Penurunan ini terlihat dari adanya deteksi dini menggunakan *mammography* dan peningkatan dalam pengobatan. Sebaliknya, angka kematian pada negara-negara Asia seperti Jepang dan Korea menunjukkan peningkatan, hal tersebut banyak disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang menjadi kebaratan dan terlambatnya pengenalan program skrining yang efektif untuk karsinoma payudara (American Cancer Society, 2015)

Di Indonesia, karsinoma payudara merupakan karsinoma dengan insiden tertinggi nomor 2 setelah kanker serviks uterus. Sampai dengan tahun 2012 jumlah wanita dengan suspek karsinoma payudara di Indonesia 1.289 (2,2 per 1000) (Depkes, 2013). Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Indonesia, di Malang terdapat 213 kasus kanker payudara pada wanita dari total 4.610 kasus kanker payudara di seluruh Indonesia pada tahun 2010 (Badan Registrasi Kanker Indonesia, 2013). Kasus kejadian kanker payudara meningkat

di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2013 menjadi 396 kasus dari sebelumnya 322 kasus pada tahun 2011.

2.5 Etiologi

Asal mula dari karsinoma payudara adalah multifaktor dan diikuti juga oleh pengaruh diet, faktor reproduksi, dan hormon. Perjalanan etiologi bermula sejak dari dalam kandungan dan terus berlanjut seiring kehidupan apabila terpapar dengan berbagai macam paparan yang memicu resiko terjadinya karsinoma payudara. Deskripsi data epidemiologi telah jelas menyebutkan bahwa karsinoma payudara banyak diderita oleh masyarakat yang gaya hidupnya kebaratan. Hal ini ditandai oleh diet tinggi kalori yang banyak pada lemak hewan dan protein, dikombinasi dengan kurangnya aktivitas fisik (Lakhani S.R. *et al.*, 2012).

2.6 Faktor Resiko

Berbagai macam faktor resiko sudah banyak teridentifikasi selama bertahun-tahun. Terdapat faktor resiko yang tidak dapat diubah dan faktor resiko yang bisa diubah.

2.6.1 Faktor Resiko yang Tidak Dapat Diubah

2.6.1.1 Jenis Kelamin

Menjadi seorang wanita merupakan salah satu faktor resiko utama untuk terjadinya karsinoma payudara. Pria juga memiliki faktor resiko terkena karsinoma payudara, tetapi penyakit ini 100 kali lebih banyak dialami wanita dibandingkan pria. Hal ini terjadi karena wanita memiliki hormon estrogen dan progesteron lebih banyak daripada pria, dimana hormon tersebut dapat memicu tumbuhnya sel karsinoma payudara (*American Cancer Society*, 2014).

2.6.1.2 Umur

Faktor resiko terjadinya karsinoma payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Kebanyakan kasus karsinoma payudara muncul setelah umur 50 tahun (*American Cancer Society*, 2014).

2.6.1.3 Faktor Resiko Genetik

Diperkirakan sekitar 5-10% kasus karsinoma payudara merupakan penyakit keturunan, hal ini disebabkan oleh mutasi gen yang diturunkan dari orangtua. Mutasi gen yang diturunkan pada karsinoma payudara paling sering adalah gen *BRCA1* dan *BRCA2*. Pada sel normal, gen-gen ini membentuk suatu protein yang menjaga agar sel tidak tumbuh menjadi abnormal, sehingga dapat membantu mencegah karsinoma (*American Cancer Society*, 2014). Mutasi ini muncul kurang dari 1% pada keseluruhan populasi, namun pada suku tertentu

seperti Ashkenazi (Eropa Timur) keturunan Yahudi kejadian ini muncul lebih sering. Meskipun demikian tetap saja penyakit ini dapat muncul pada semua orang (*American Cancer Society*, 2013).

2.6.1.4 Riwayat Keluarga

Resiko karsinoma payudara tinggi pada wanita yang memiliki riwayat keluarga menderita penyakit karsinoma payudara. Memiliki anggota keluarga terdekat atau keturunan pertama seperti ibu, saudara perempuan atau anak perempuan yang pernah mengalami karsinoma payudara akan meningkatkan resiko kurang lebih dua kali lipat pada wanita (*American Cancer Society*, 2014).

2.6.1.5 Suku dan Ras

Wanita kulit putih sedikit lebih sering terkena karsinoma payudara dibandingkan dengan wanita kulit hitam, namun pada wanita yang berumur kurang dari 44 tahun, penyakit ini lebih sering diderita oleh wanita kulit hitam. Kematian akibat karsinoma payudara juga lebih sering terjadi pada wanita berkulit hitam (*American Society of Clinical Oncology*, 2014). Wanita Asia, Hispanik dan Native-Amerika memiliki resiko terjadinya karsinoma payudara dan kematian akibat karsinoma payudara yang lebih rendah (*American Cancer Society*, 2014).

2.6.1.6 Siklus Menstruasi

Wanita yang memiliki siklus menstruasi lebih lama karena waktu mulai menstruasinya lebih awal (sebelum umur 12 tahun) dan/atau mengalami masa menopause yang lebih akhir (setelah umur 55 tahun) punya resiko sedikit lebih

tinggi terkena karsinoma payudara. Peningkatan resiko ini bisa disebabkan oleh lamanya terpapar hormon estrogen dan progesteron (*American Cancer Society, 2014*).

2.6.2 Faktor Resiko yang Bisa Diubah

2.6.2.1 Penggunaan Kontrasepsi Oral

Banyak studi menemukan bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi oral (pil KB) memiliki resiko sedikit lebih tinggi terkena karsinoma payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menggunakan obat tersebut. Resiko ini terlihat kembali normal seperti sebelumnya ketika penggunaan pil ini dihentikan. Wanita yang berhenti menggunakan kontrasepsi oral lebih dari 10 tahun tidak menunjukkan adanya peningkatan resiko karsinoma payudara (*American Cancer Society, 2014*).

2.6.2.2 Konsumsi Alkohol

Pemakaian alkohol sudah jelas dapat meningkatkan resiko terjadinya karsinoma payudara. Semakin banyak jumlah alkohol yang dikonsumsi, semakin meningkat pula resiko karsinoma payudara. Dibandingkan dengan wanita yang tidak mengkonsumsi alkohol, wanita yang mengkonsumsi alkohol 2-5 kali sehari memiliki resiko sekitar 1,5 kali lebih banyak dari wanita yang tidak mengkonsumsi alkohol. (*American Cancer Society, 2014*)

2.6.2.3 Kegemukan atau Kelebihan Berat Badan

Kelebihan berat badan atau kegemukan setelah menopause meningkatkan resiko karsinoma payudara. Sebelum menopause, estrogen paling

banyak diproduksi oleh ovarium, dan jaringan lemak memproduksi estrogen dalam jumlah sedikit. Setelah menopause (ovarium berhenti membuat estrogen), estrogen banyak diproduksi oleh jaringan lemak. Jaringan lemak yang berlebih setelah menopause bisa menambah kemungkinan untuk terkena karsinoma payudara karena kenaikan estrogen. Dan juga, wanita yang kelebihan berat badan cenderung memiliki kadar insulin yang tinggi. Kadar insulin yang tinggi memiliki hubungan dengan beberapa kanker, termasuk karsinoma payudara. Namun hubungan antara berat badan dan resiko karsinoma payudara ini cukup kompleks. (*American Cancer Society, 2014*)

2.6.2.4 Aktivitas Fisik

Bukti yang berkembang menyebutkan bahwa aktivitas fisik dalam bentuk latihan atau gerak badan mengurangi resiko karsinoma payudara. Pertanyaan utamanya adalah berapa banyak aktivitas fisik yang dibutuhkan. Dalam suatu studi dari Women's Health Initiative, sedikitnya 1,25 sampai 2,5 jam per minggu untuk jalan cepat dapat mengurangi resiko sebanyak 18%. Sedangkan berjalan 10 jam per minggu dapat mengurangi resikonya sedikit lebih banyak (*American Cancer Society, 2014*).

2.6.2.5 Kehamilan

Wanita yang tidak memiliki anak atau yang memiliki anak pertama pada umur lebih dari 30 tahun mempunyai resiko karsinoma payudara yang sedikit lebih tinggi. Kehamilan yang sering dan hamil pada usia muda secara keseluruhan menurunkan resiko karsinoma payudara. Namun tetap saja, efek dari kehamilan ini berbeda untuk tiap tipe karsinoma payudara. Untuk tipe

karsinoma payudara tertentu yang dikenal dengan *triple-negative*, kehamilan tampaknya meningkatkan resiko terjadinya karsinoma payudara (*American Cancer Society*, 2014).

2.7 Manifestasi Klinis Karsinoma Payudara

Gejala yang paling sering dialami pada karsinoma payudara adalah adanya sebuah massa atau benjolan pada daerah payudara atau ketiak. Massa ini bisa terasa sangat nyeri, tetapi juga bisa tidak terasa nyeri. Konsistensi massa tumor keras dengan tepi iregular, namun terdapat juga massa yang lunak, lembut dan bulat. Terkadang benjolan terlihat pada saat pemeriksaan skrining mammogram, sebelum benjolan tersebut teraba. Benjolan muncul setiap waktu dan tidak mengecil atau menghilang saat siklus menstruasi. Dan benjolan ini juga terasa seperti menempel pada kulit atau dinding dada dan tidak bisa berpindah-pindah (*American Cancer Society*, 2014).

Tanda-tanda lain yang mungkin pada karsinoma payudara meliputi:
(*American Cancer Society*, 2014)

- Bengkak pada seluruh atau sebagian payudara
- Iritasi kulit
- Nyeri pada payudara atau puting susu
- Terjadi retraksi atau penarikan ke dalam pada puting susu
- Kulit pada payudara atau puting menjadi kemerahan dan terdapat penebalan
- Adanya *discharge* atau cairan yang keluar dari puting susu selain air susu

Terkadang karsinoma payudara bisa menyebar ke kelenjar getah bening di sekitar ketiak atau di sekitar klavikula dan menyebabkan pembengkakan atau munculnya benjolan di daerah tersebut, bahkan sebelum tumor asal di jaringan payudara dapat teraba. Karena alasan ini, sangat penting untuk memeriksakan payudara jika terdapat adanya massa, benjolan atau perubahan pada payudara ke tenaga kesehatan profesional yang berpengalaman dalam mendiagnosa penyakit pada payudara (*American Cancer Society, 2014*).

2.8 Penegakan Diagnosis

Karsinoma payudara biasanya mulai dirasakan ketika gejala mulai muncul, namun banyak juga wanita yang pada masa-masa awal karsinoma payudara tidak memiliki gejala. Oleh karena itu sangat direkomendasikan untuk melakukan tes skrining sebelum gejala karsinoma payudara muncul (*American Cancer Society, 2014*).

Anamnesis adalah langkah awal dalam pemeriksaan payudara. Status menstruasi dan faktor resiko karsinoma payudara, ditemukannya massa dan bagaimana perkembangan massa pada payudara termasuk dalam beberapa pertanyaan yang diajukan dalam anamnesis (*Allen et al, 2013*).

Pemeriksaan fisik dilakukan setelah anamnesis. Menilai tiap payudara, puting dan kelenjar getah bening regional melalui observasi dan palpasi pada posisi berdiri tegak dan telentang merupakan tahap-tahap pemeriksaan fisik. Pembengkakan pada kulit payudara yang kemerahan atau teraba massa pada payudara, retraksi puting, adanya perubahan karakter pada kulit dan kelenjar getah bening, ukuran dan karakter massa, semuanya harus diperhatikan dalam pemeriksaan fisik (*Allen et al, 2013*).

Jika dari hasil pemeriksaan fisik memberi kesan adanya karsinoma payudara, pemeriksaan penunjang akan diperlukan. Pemeriksaan penunjang ini mungkin termasuk *imaging test*, melihat sampel dari cairan yang keluar dari puting dan biopsi pada daerah yang diperkirakan terdapat kanker payudara (*American Cancer Society*, 2014).

Terdapat berbagai macam tes pencitraan (*imaging test*) untuk mengevaluasi karsinoma payudara. Tes ini ada yang menggunakan *x-ray*, medan magnet, gelombang suara dan radioaktif. Dengan melakukan tes ini dapat membantu untuk menemukan apakah pada area yang dicurigai terdapat karsinoma atau tidak, mempelajari seberapa jauh metastase karsinoma yang terjadi dan untuk menentukan apakah pengobatan yang dipakai sudah bekerja atau belum (*American Cancer Society*, 2014).

2.8.1 Pemeriksaan Penunjang

2.8.1.1 Mammografi

Mammografi merupakan sebuah alat skrining atau diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi massa atau mikrokalsifikasi pada payudara wanita yang sering kali tidak teraba saat pemeriksaan fisik. Saat mammografi, masing-masing payudara ditempatkan diantara dua piringan dan ditekan sehingga diperoleh gambar yang jelas (*Allen et al*, 2013).

Peran primer mammografi adalah untuk mendeteksi adanya perubahan jaringan payudara pada stadium preklinis yang di dapat dari hasil *X-ray* masing-masing payudara wanita yang asimtomatik saat dilakukannya skrining menggunakan mammografi (*Allen et al*,2013).

2.8.1.2 *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)*

FNAB merupakan salah satu teknik diagnostik pada tumor, dan telah banyak digunakan untuk mendiagnosis lesi pada payudara (Allen *et al*, 2013). Pada FNAB, dokter memakai jarum yang sangat kecil, digunakan untuk aspirasi jaringan yang dicurigai, lalu hasilnya akan diperiksa di bawah mikroskop (American Cancer Society, 2014).

FNAB merupakan tipe biopsi yang paling mudah digunakan, namun memiliki beberapa kekurangan. Terkadang jarum yang ditusukkan tidak sesuai dengan letak sel kanker. Meskipun sel kanker dapat ditemukan, biasanya tidak dapat ditentukan apakah sel tersebut kanker yang invasif atau tidak (American Cancer Society, 2014).

2.8.1.3 *Core Needle Biopsy*

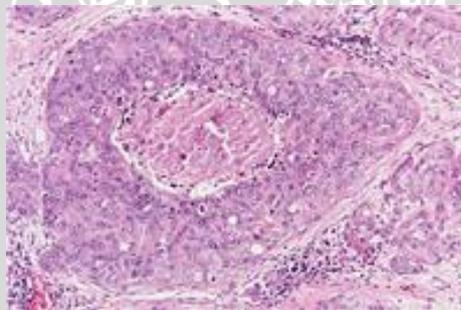
Core needle biopsy menghasilkan material yang akan digunakan untuk evaluasi histologi (Allen *et al*, 2013). Beberapa tahun terakhir, sebagai alat diagnostik non-operatif, penggunaan *core needle biopsy* lebih disukai dan dijadikan alat diagnostik alternatif selain pemeriksaan dengan FNAB. Pada 90% kasus, diagnosis pasti bisa didapat berdasarkan hasil *core needle biopsy* (Rosai and Ackerman, 2004).

2.9 Klasifikasi Karsinoma Payudara

Setelah melakukan biopsi, sampel dari jaringan payudara akan diamati dibawah mikroskop untuk menentukan apakah terdapat karsinoma payudara

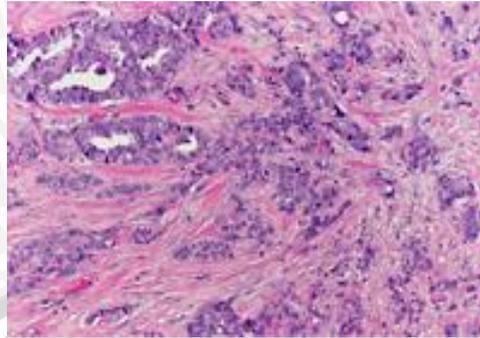
atau tidak. Apabila terdapat cukup jaringan, dokter ahli patologi bisa menentukan apakah karsinoma tersebut *in situ* (tidak invasif) atau invasif. Hasil biopsi juga biasanya dipakai untuk menentukan tipe karsinoma, contohnya seperti karsinoma duktal invasif atau karsinoma lobular invasif (*American Cancer Society*, 2014).

Karsinoma duktal *in situ* (dikenal juga dengan *intraductal carcinoma*) dianggap sebagai kanker payudara noninvasif atau pre-invasif. Karsinoma duktal *in situ* berasal dari sel-sel yang berjejer pada duktus dan berubah penampakannya seperti sel-sel karsinoma. Perbedaan antara karsinoma duktal *in situ* dengan karsinoma yang invasif adalah sel-selnya tidak menyebar melewati dinding duktus ke jaringan payudara sekitarnya, karena itulah karsinoma duktal *in situ* ini tidak mengalami metastase (*American Cancer Society*, 2014).



Gambar 2.9.1 High Grade Ductal Carcinoma In Situ
(<http://pathology.jhu.edu/breast/types.php> diakses 24 Juni 2015)

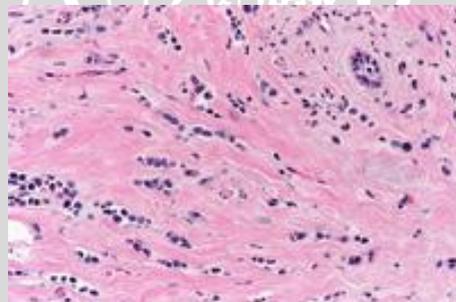
Karsinoma duktal invasif merupakan tipe karsinoma payudara yang paling sering terjadi. Karsinoma duktal invasif dimulai dari saluran susu pada payudara, menerobos dinding saluran, dan berkembang dalam jaringan lemak yang ada di payudara. Dalam hal ini, karsinoma duktal invasif dapat menyebar atau bermetastasis ke bagian tubuh lain melalui sistem limfa dan aliran darah. Sekitar 8 dari 10 kanker payudara invasif adalah karsinoma duktal invasif (*American Cancer Society*, 2014).



Gambar 2.9.2 Karsinoma Duktal Invasif

(<http://pathology.jhu.edu/breast/types.php> diakses 24 Juni 2015)

Karsinoma lobular invasif diawali dari kelenjar yang memproduksi susu (lobulus). Sama seperti karsinoma duktal invasif, karsinoma lobular invasif bisa menyebar atau bermetastasis ke bagian tubuh lainnya. Sekitar 1 dari 10 karsinoma payudara invasif merupakan karsinoma lobular invasif. Karsinoma lobular invasif mungkin lebih sulit untuk dideteksi oleh mammogram dibandingkan dengan karsinoma duktal invasif. (*American Cancer Society, 2014*)



Gambar 2.9.3 Karsinoma Lobular Invasif

(<http://pathology.jhu.edu/breast/types.php> diakses 24 Juni 2015)

Terdapat juga berbagai macam tipe lain dari karsinoma payudara yang merupakan sub-tipe dari karsinoma invasif yaitu Adenoid cystic (atau adenocystic) carcinoma, Low-grade adenosquamous carcinoma, Medullary carcinoma, Mucinous (atau koloid) carcinoma, Papillary carcinoma, Tubular carcinoma, Metaplastic carcinoma, Micropapillary carcinoma, dan Mixed

carcinoma (memiliki karakteristik duktal dan lobular) (*American Cancer Society, 2014*).

2.10 Stadium Karsinoma Payudara

Stadium pada karsinoma merupakan salah satu faktor penting untuk menentukan prognosis dan pilihan terapi. Stadium akan menggambarkan seberapa luas penyebaran karsinoma di tubuh. Hal ini berdasarkan jenis karsinomanya apakah invasif atau tidak, ukuran tumor, berapa banyak kelenjar getah bening yang terlibat, dan apakah karsinoma tersebut sudah menyebar ke bagian tubuh lain atau tidak (*American Cancer Society, 2014*).

Sistem yang paling sering digunakan untuk menentukan stadium pada karsinoma payudara adalah sistem TNM *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Sistem stadium TNM mengklasifikasikan karsinoma berdasarkan stadium T, N dan M (*American Cancer Society, 2014*).

Huruf T yang diikuti oleh angka 0 sampai 4 menggambarkan ukuran tumor dan penyebarannya ke kulit atau dinding dada dibawah payudara. Huruf N yang diikuti oleh angka 0 sampai 3 mengindikasikan karsinoma tersebut sudah menyebar ke kelenjar getah bening (KGB) di sekitar payudara atau belum, jika sudah menyebar dilihat berapa banyak jumlah KGB yang terkena. Huruf M yang diikuti oleh angka 0 sampai 1 menjelaskan apakah karsinoma tersebut sudah menyebar ke organ lain atau belum, contohnya seperti paru-paru atau tulang (*American Cancer Society, 2014*).

Tabel 2.10.1 Kategori Tumor Primer

Kategori	Penjelasan
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ (DCIS, LCIS, atau <i>Paget disease</i> pada

	puting yang tidak berhubungan dengan massa tumor
T1 (termasuk T1a, T1b, dan T1c)	Ukuran tumor 2 cm atau kurang
T2	Ukuran tumor lebih dari 2 cm namun tidak lebih dari 5 cm
T3	Ukuran tumor lebih dari 5 cm
T4 (termasuk T4a, T4b, T4c, dan T4d)	Tumor dengan ukuran berapapun yang tumbuh ke dalam kulit atau dinding dada. Termasuk <i>inflammatory breast cancer</i>

(American Cancer Society, 2014)

Tabel 2.10.2 Status Kelenjar Getah Bening Terdekat

Kategori	Penjelasan
NX	Kelenjar getah bening terdekat tidak dapat dinilai
N0	Karsinoma tidak menyebar ke KGB terdekat
	N0(i+): Sebagian kecil karsinoma ditemukan di KGB aksilaris dengan menggunakan pewarnaan khusus
	N0(mol+): sel karsinoma tidak dapat ditemukan di KGB aksilaris meskipun menggunakan pewarnaan khusus, namun terdeteksi menggunakan RT-PCR
N1	Karsinoma telah menyebar ke 1 sampai 3 KGB aksilaris dan/atau sebagian kecil karsinoma ditemukan di KGB interna payudara
	N1mi: mikrometastase (area kecil dari persebaran karsinoma). Area persebaran 2 mm atau kurang
	N1a: karsinoma telah menyebar ke 1 sampai 3 KGB aksilaris dengan setidaknya area persebaran lebih dari 2 mm
	N1b: Karsinoma telah menyebar ke KGB interna payudara, namun hanya bisa ditemukan pada <i>sentinel lymph node biopsy</i>
	N1c: gabungan dari N1a dan N1b
N2	Karsinoma telah menyebar ke 4 sampai 9 KGB aksilaris atau karsinoma menyebabkan KGB interna payudara membesar (antara N2a atau N2b, namun tidak keduanya)
	N2a: karsinoma telah menyebar ke 4 sampai 9 KGB aksilaris dengan setidaknya satu area persebaran lebih dari 2 mm
	N2b: Karsinoma telah menyebar ke satu atau lebih KGB interna payudara, menyebabkan KGB lebih besar
N3	Salah satu dari berikut:
	N3a: antara <ul style="list-style-type: none"> • Karsinoma telah menyebar ke 10 atau lebih KGB aksilaris, dengan setidaknya satu area penyebaran lebih dari 2 mm, atau • Karsinoma telah menyebar ke KGB dibawah klavikula, dengan setidaknya satu area penyebaran lebih dari 2 mm
	N3b: antara

	<ul style="list-style-type: none"> • Karsinoma ditemukan setidaknya satu pada KGB aksila dan sudah membesar ke KGB interna payudara, atau • Karsinoma telah menyebar pada 4 atau lebih KGB aksilaris, dan setidaknya karsinoma ditemukan di KGB interna payudara pada <i>sentinel lymph node biopsy</i> <p>N3c: Karsinoma telah menyebar ke KGB diatas klavikula dengan setidaknya satu area penyebaran lebih dari 2 mm</p>
--	---

(American Cancer Society, 2014)

Tabel 2.10.3 Metastasis

Kriteria	Penjelasan
MX	Metastasis tidak dapat dinilai
M0	Tidak ditemukan penyebaran pada X-ray atau dengan pemeriksaan fisik
	cM0(i+): sejumlah kecil sel karsinoma ditemukan dalam darah atau sumsum tulang atau sedikit area persebaran (kurang dari 0,2 mm) ditemukan di KGB yang jauh dari payudara
M1	Karsinoma telah menyebar ke organ lain (organ yang paling sering adalah tulang, paru-paru, otak, dan hati)

American Cancer Society, 2014)

2.11 Sistem Grading Karsinoma Payudara

Tiga faktor utama yang digunakan secara rutin dalam menentukan prognosis pada karsinoma payudara adalah status kelenjar getah bening, ukuran tumor dan derajat histologi (Rakha *et al*, 2010). *Histological grading* sudah lama menjadi salah satu parameter yang paling sering digunakan dalam menentukan terapi (Inwald E.C. *et al.*, 2013).

Pada karsinoma payudara, Sistem *Grading* yang biasa digunakan adalah sistem *Nottingham Combined Histologic Grade (Elston-Ellis Modification of Scarff-Bloom-Richardson Grading System)* atau biasa disebut dengan *Nottingham Grading System*. Sistem ini menggunakan skor 1-3 yang dinilai secara individual pada tiap faktor. Sistem ini menilai derajat keganasan

karsinoma payudara berdasarkan karakteristik tumor yaitu formasi tubulus, pleomorfisme inti sel dan hitung mitosis. (Rosai and Ackerman, 2011; Ellis *et al*, 2012)

Formasi tubulus menunjukkan banyak jaringan tumor yang memiliki struktur kelenjar susu yang normal. Pada penilaian formasi tubulus, yang harus dihitung hanya struktur yang terlihat jelas menggambarkan lumen sentral, dikelilingi oleh sel tumor terpolarisasi. Pleomorfisme inti sel atau nuklear adalah sebagai evaluasi ukuran dan bentuk nukleus pada sel tumor. Peningkatan iregularitas membran inti dan rasio inti/sitoplasma menjadi tanda bertambahnya skor pleomorfisme inti sel. Sedangkan hitung mitosis adalah untuk melihat berapa banyak sel yang membelah muncul, hitung mitosis ini digunakan untuk mengukur seberapa cepat sel tumor tumbuh dan membelah. Hitung mitosis dihitung per 10 lapangan pandang besar (HPF) dengan *field area* yang beragam, jadi diperlukan standarisasi dalam menghitung jumlah mitosis. Penghitungan mitosis dilakukan dimulai dari bagian tepi tumor, dan bila terdapat heterogenitas maka daerah yang dihitung adalah yang paling banyak mengandung mitosis (Rosai and Ackerman, 2011; NHS Cancer Screening Program, 2005).

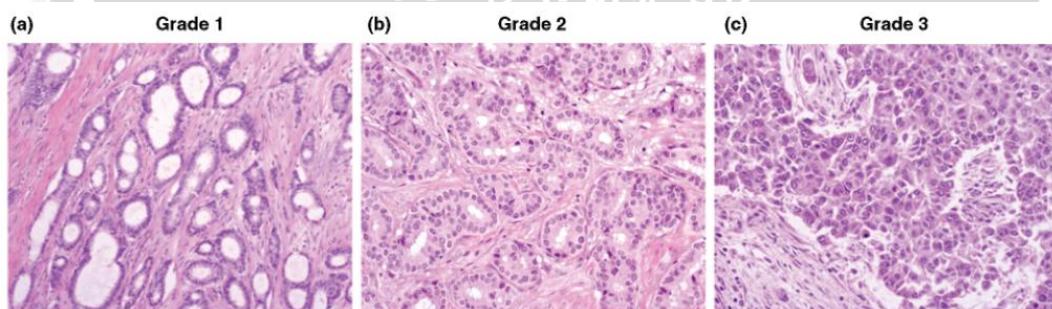
Tabel 2.11.1 Nottingham Grading System

Gambaran	Skor
Formasi tubulus	
• Formasi tubulus pada tumor >75%	1
• Formasi tubulus pada tumor 10-75%	2
• Formasi tubulus pada tumor <10%	3
Pleomorfisme inti sel	

<ul style="list-style-type: none"> • Variasi minimal pada bentuk dan ukuran • Peningkatan variasi pada bentuk dan ukuran • Variasi pada bentuk dan ukuran jelas 	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p>Hitung mitosis / 10 HPF (luas lapangan pandang 0,274mm²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jumlah mitosis 0-9 • Jumlah mitosis 10-19 • Jumlah mitosis >20 <p>Catatan: Angka mitosis dihitung hanya pada pinggiran tumor. Penghitungan harus dimulai dari daerah yang mitosisnya paling aktif.</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

(Rosai and Ackerman,2011)

Skor dari ketiga penilaian tersebut dijumlahkan menghasilkan total skor dengan rentang 3-9, kemudian derajat diferensiasi ditentukan sebagai berikut: derajat 1(diferensiasi baik) bila skor 3-5, derajat 2(diferensiasi sedang) bila total skor 6-7 dan derajat 3 (diferensiasi buruk) bila total skor 8-9 (Rosai and Ackerman, 2011).



Gambar 2.11.1 Histological grading karsinoma payudara dengan Nottingham Grading System

(Rakha *et al*, 2010)

Tabel 2.11.2 Hitung mitosis berdasarkan luas lapang mikroskop

Field diameter (mm)	Mitotic frequency score			Field diameter (mm)	Mitotic frequency score			Field diameter (mm)	Mitotic frequency score		
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
0.40	≤4	5-9	≥10	0.50	≤7	8-14	≥15	0.60	≤10	11-20	≥21
0.41	≤4	5-9	≥10	0.51	≤7	8-14	≥15	0.61	≤10	11-21	≥22
0.42	≤5	6-10	≥11	0.52	≤7	8-15	≥16	0.62	≤11	12-22	≥23
0.43	≤5	6-10	≥11	0.53	≤8	9-16	≥17	0.63	≤11	12-22	≥23
0.44	≤5	6-11	≥12	0.54	≤8	9-16	≥17	0.64	≤11	12-23	≥24
0.45	≤5	6-11	≥12	0.55	≤8	9-17	≥18	0.65	≤12	13-24	≥25
0.46	≤6	7-12	≥13	0.56	≤8	9-17	≥18	0.66	≤12	13-24	≥25
0.47	≤6	7-12	≥13	0.57	≤9	10-18	≥19	0.67	≤12	13-25	≥26
0.48	≤6	7-13	≥14	0.58	≤9	10-19	≥20	0.68	≤13	14-26	≥27
0.49	≤6	7-13	≥14	0.59	≤9	10-19	≥20	0.69	≤13	14-27	≥28

(NHS Cancer Screening Program, 2005)

2.12 Pemeriksaan Imunohistokimia Payudara

Imunohistokimia (IHK) adalah suatu metode untuk mendeteksi antigen tertentu dalam suatu jaringan, prinsip kerjanya adalah dengan mengikat antibodi spesifik terhadap antigen yang akan diamati (Wicaksono, 2014). Berbagai macam penanda protein dapat digunakan untuk menggolongkan berbagai macam subtipe tumor, memastikan jaringan asal, membedakan metastase dari tumor primer dan memberikan informasi tambahan yang bisa digunakan untuk menentukan prognosis, memprediksi respon terapi atau mengevaluasi sisa tumor *post-terapi* (Zaha, 2014).

Penanda imunohistokimia karsinoma payudara untuk prognosis dan terapeutik yang paling sering digunakan adalah reseptor estrogen, *human epidermal growth factor receptor-2*, Ki-67, reseptor progesteron, dan p53 (Zaha, 2014).

2.13 Ki-67

Kapasitas proliferasi sel pada karsinoma payudara merupakan faktor prognostik yang sangat penting dan bisa dievaluasi dengan berbagai metode seperti *thymidine labeling index*, *bromodeoxyuridine labeling*, *S-phase fraction*, dan Ki-67 /MIB-1 antigen (Park *et al*, 2007).

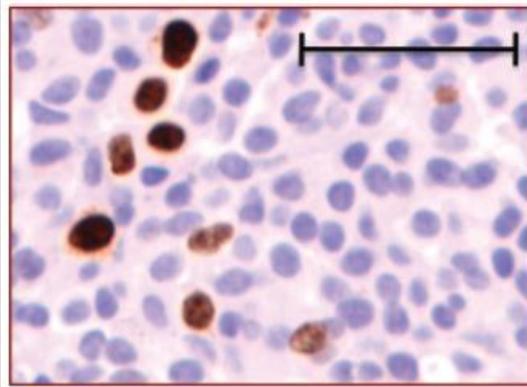
Dibandingkan dengan harga pemeriksaan tes *multigene* lainnya, pemeriksaan Ki-67 lebih murah, khususnya karena pemeriksaan ini bisa dilakukan secara bersamaan dengan penanda imunohistokimia yang lain dan termasuk dalam laporan patologi awal dari *core biopsy* atau spesimen operasi tajam (Jonat W. and Arnold N., 2011).

Penilaian dengan Ki-67 menggambarkan sebuah metode yang mudah dan dapat diandalkan untuk mengevaluasi aktivitas proliferasi sel pada karsinoma payudara (Park *et al.*, 2007). Ki-67 yang dievaluasi dengan menggunakan antibodi monoklonal MIB-1 merupakan penanda yang sangat baik untuk menentukan fraksi pertumbuhan dari populasi sel tumor (Awadelkarim *et al.*, 2012).

Proliferasi sel merupakan hal penting yang perlu diperhatikan dalam menentukan prognosis yang dapat diamati dengan pemeriksaan antigen Ki-67. Ki-67 sendiri adalah sebuah protein non-histon yang diidentifikasi oleh Gerdts dkk di sebuah kota di Jerman bernama Kiel (sehingga disebut "Ki"), menggunakan antibodi monoklonal tikus yang telah diimunisasi dengan antigen inti dari *cell line* yang diturunkan dari Limfoma Hodgkin manusia. angka 67 adalah urutan nomor kloning dari 96 piringan yang telah diberi label pada penelitian tersebut (Jonat W. and Arnold N., 2011).

Metode analisis yang paling umum dari nuklear antigen Ki-67 adalah dengan evaluasi imunohistokimia. Reaksi antigen dengan antibodi merupakan prinsip kerja dari antibodi monoklonal Ki-67. Antibodi monoklonal Ki-67 akan bereaksi dengan antigen inti sel tumor sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi antigen inti tersebut (Afiati, 2013). Protein Ki-67 diekspresikan pada sel-sel yang mengalami proliferasi pada siklus sel fase G1, fase G2, fase S dan fase mitosis, namun tidak pada fase G0. Kadar dari Ki-67 rendah pada fase G1 dan S, dan meningkat sampai kadar puncaknya pada fase mitosis. Setelah fase mitosis (anafase dan telofase), terjadi penurunan kadar Ki-67 yang tajam (Jonat W. and Arnold N., 2011).

Suatu sel dikatakan positif apabila pada inti sel dapat dengan jelas teridentifikasi berwarna coklat (Park *et al.*, 2007). Skor persentase Ki-67 didefinisikan sebagai presentase dari jumlah sel tumor yang terwarnai dari total jumlah sel keganasan yang diperiksa (Inwald E.C. *et al.*, 2013).



Gambar 2.13.1 Ekspresi Ki-67 pada karsinoma payudara

(Dowsett *et al.*, 2011)

Penggunaan Ki-67 sebagai marker prediktif dan prognosis dalam kanker payudara sudah banyak diteliti. Data terakhir menunjukkan bahwa kadar Ki-67 diatas 10%-14% menggambarkan kelompok resiko tinggi dalam hal prognosis yang buruk. Meskipun demikian, sampai saat ini belum terdapat prosedur

standard operasi atau definisi *cut-off* yang berlaku secara umum untuk Ki-67
(Inwald E.C. *et al.*, 2013; Jonat W. and Arnold N., 2011).

