

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Payudara (Mammae)

1. Anatomi mammae normal

Mammae merupakan kelenjar asesoris kulit yang berfungsi menghasilkan susu. Mammae terdapat pada laki-laki dan perempuan. Bentuk Mammae sama pada laki-laki dan perempuan yang belum dewasa. Papilla mammaria kecil dan dikelilingi oleh daerah kulit yang berwarna lebih gelap, disebut areola mammae. Jaringan mammae tersusun atas sekelompok kecil sistem saluran yang terdapat di dalam jaringan penyambung dan bermuara di daerah areola.

Pada masa pubertas, glandula mammaria perempuan lambat laun membesar dan akan berbentuk setengah lingkaran. Pembesaran ini diduga disebabkan oleh pengaruh hormon-hormon ovarium. Salurannya memanjang, meskipun demikian pembesaran kelenjar terutama disebabkan penimbunan lemak. Dasar mammae terbentang dari iga kedua sampai keenam dan dari pinggir lateral sternum sampai linea axillaries media. Sebagian besar glandula mammaria terletak didalam fascia superficialis. Sebagian kecil, yang disebut processus axillaris, meluas ke atas dan lateral, menembus fascia profunda pada pinggir caudal musculus pectoralis major, dan sampai axilla.

Setiap payudara terdiri dari 15-20 lobus, yang tersusun radial dan berpusat pada papilla mammaria. Saluran utama dari setiap lobus bermuara di papilla mammaria, dan mempunyai ampulla yang melebar tepat sebelum ujungnya. Dasar papilla mammaria dikelilingi oleh areola. Tonjolan-tonjolan halus pada areola diakibatkan oleh kelenjar areola di bawahnya. Lobus-lobus kelenjar dipisahkan oleh septa fibrosa. Septa di bagian atas kelenjar berkembang dengan baik dan terbentang dari kulit sampai ke

fascia profunda dan berfungsi sebagai ligamentum suspensorium. Glandula mammae dipisahkan dari fascia profunda yang membungkus otot-otot di bawahnya oleh spatium retromammaria yang berisi jaringan ikat jarang. Pada perempuan muda, payudara cenderung menonjol ke depan dari dasar yang sirkular; pada perempuan yang lebih tua payudara cenderung menggantung. Mammae mencapai ukuran maksimal selama masa laktasi.⁹

Vaskularisasi mammae :

a) Arteriae

- 1) Cabang-cabang perforantes mammae interna. Cabang-cabang I, II, III, IV, V dari arteria mammae interna menembus di dinding dada dekat tepi sternum pada interkostal yang sesuai, menembus muskulus pektoralis mayor dan memberi aliran darah pada tepi medial glandula mamma.
- 2) Rami pektoralis arteri thorako-akromialis. Arteri ini berjalan turun di antara muskulus pektoralis minor dan muskulus pektoralis mayor. Pembuluh ini merupakan pembuluh utama muskulus pektoralis mayor, arteri ini akan memberikan aliran darah ke glandula mamma bagian dalam (deep surface)
- 3) A.thorakalis lateralis (arteri mammae eksternal). Pembuluh darah ini berjalan turun menyusuri tepi lateral muskulus pektoralis mayor untuk mendarahi bagian lateral payudara.

b) Vena

- 1) 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.
- 2) Cabang-cabang v. aksillaris, yang terdiri dari v. thorako-akromialis. v. thorakalis lateralis dan v. thorako-dorsalis.

- 3) Vena-vena kecil bermuara pada v. Interkostalis. Vena interkostalis bermuara pada v. Vertebralis, kemudian bermuara pada. Azygos (melalui vena-vena ini, keganasan pada payudara akan dapat bermetastase langsung ke paru).

Aliran Limfe

Aliran limfe glandula mammae penting sekali di klinik mengingat sering timbulnya karsinoma pada glandula ini dan penyebaran sel-sel ganas sepanjang pembuluh limfe ke kelenjar limfe. Untuk keperluan praktis, aliran limfe mammae dibagi menjadi kuadran-kuadran. Kuadran lateral mengalirkan cairan limfiknya ke nodi axillaris anterior atau kelompok pectorales. Kuadran medial mengalirkan cairan limfiknya melalui pembuluh-pembuluh yang menembus ruangan intercostalis dan masuk ke dalam kelompok nodi thoracales internae. Beberapa pembuluh limfe mengikuti arteriae intercostales posterior dan mengalirkan cairan limfiknya ke posterior ke dalam nodi intercostales posterior.⁹

2. Fisiologi Mammae

Mammae mulai berkembang saat pubertas dan perkembangannya 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 lebih besar terjadi selama kadar estrogen yang tinggi pada kehamilan dan hanya jaringan kelenjar saja yang berkembang sempurna untuk pembentukan air susu. Terdapat 2 hormon yang berperan dalam proses perkembangan payudara antara lain :

a) Peranan Estrogen (Pertumbuhan sistem duktus)

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 dalam stroma. Sedikitnya ada 4 hormon lain yang penting dalam pertumbuhan sistem duktus diantaranya hormon pertumbuhan, prolaktin, glukokortikoid adrenal dan insulin. Masing-masing hormon tersebut diketahui memainkan paling sedikit beberapa peranan dalam metabolisme protein.

b) Peranan Progesteron (Perkembangan sistem lobulus-alveolus)

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 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.¹⁰

Walaupun estrogen dan progesteron penting untuk perkembangan fisik kelenjar payudara selama kehamilan, namun hormon ini mempunyai pengaruh untuk tidak menyebabkan alveoli menyekresi air susu. Air susu disekresi hanya sesudah payudara yang siap dirangsang lebih lanjut oleh prolaktin dari kelenjar hipofisis anterior. Konsentrasi hormon prolaktin dalam darah ibu meningkat secara tetap dari minggu kelima kehamilan sampai kelahiran bayi.¹⁰

B. Carcinoma Mammae

1. Definisi

Carcinoma mammae adalah neoplasma ganas yang bersifat infiltratif atau invasif, dan menghancurkan jaringan normal di sekitarnya.¹¹

Sumber lain mengatakan carcinoma mammae adalah proliferasi neoplastik pada sel-sel mammae.¹²

2. Faktor Resiko

a) Usia

Carcinoma mammae jarang ditemui pada usia muda kecuali pada kasus familial tertentu. Kejadian menurut usia naik sejalan dengan

bertambahnya usia. Usia rata-rata saat diagnosis ditegakkan adalah 64 tahun.¹¹

b) Hormonal

Perubahan pertumbuhan tampak setelah penambahan atau pengurangan hormon yang merangsang atau menghambat carcinoma mammae. Paritas dan menyusui dikabarkan menurunkan resiko terjadinya carcinoma mammae. Kadar estradiol serum juga memiliki hubungan dengan resiko terjadinya carcinoma mammae pada wanita pra maupun pasca menopause.¹¹ Adanya hormon progesteron endogen yang berlebihan juga berpengaruh menjadi faktor resiko carcinoma mammae. Hormon progesteron yang dilepaskan akan ditangkap oleh reseptor progesteron (PR). Bila pada pemeriksaan didapatkan PR positif berarti pertumbuhan carcinoma dapat dipengaruhi oleh hormon progesteron.

c) Riwayat Keluarga

Kemungkinan untuk menderita carcinoma mammae dua sampai tiga kali lebih besar pada wanita yang ibunya atau saudara kandungnya menderita carcinoma mammae. Kemungkinan ini lebih besar bila ibu atau saudara kandung tersebut menderita karsinoma bilateral atau kanker pada pra menopause.¹³

d) Lingkungan

Obesitas dapat menaikkan resiko terjadinya carcinoma mammae. Merokok juga dapat meningkatkan resiko karena kandungan zat pada rokok yang bersifat karsinogenik. Alkohol juga diperkirakan meningkatkan resiko carcinoma mammae.¹²

e) Penyakit payudara proliferasif

Fibrokistik benigna dan hiperplasia atipikal dikabarkan meningkatkan resiko terjadinya carcinoma mammae.¹²

3. Patofisiologi

Unit dasar struktur dan fungsi dalam segala sesuatu yang hidup adalah sel. Kira-kira ada 60 triliun jenis sel dalam tubuh manusia dewasa dan semuanya memiliki karakteristik tertentu. Kapanpun sel rusak, sel sisa dari

tipe yang sama berproduksi sampai jumlah yang tepat tergantung. Penggantian sel yang berurutan ini diatur oleh mekanisme kontrol yang berhenti bila kerusakan telah terkoreksi. Sel normal dibagi menjadi 3 kategori utama pertumbuhan sel yaitu statis (tidak membelah), membesar (istirahat), dan memperbarui diri (terus membelah). Tumor terdiri dari campuran sel yang tidak membelah, menyebar, dan terus membelah. Laju pertumbuhan tumor ditunjukkan dalam waktu ganda. Waktu penggandaan adalah waktu yang diperlukan massa tumor untuk menggandakan volumenya. Rata-rata waktu penggandaan tumor padat paling primer antara 2 sampai 3 bulan dengan rentang waktu 11 sampai 90 minggu. Umumnya tumor pasti berkembang selama kira-kira 30 penggandaan sebelum dapat dipalpasi. Massa tumor biasanya 100 milyar sel pada saat dideteksi. Perubahan sel normal menjadi sel kanker disebut karsinogenesis.

Karsinogenesis tergantung pada :

- a) Agen pencetus (karsinogen) : Dapat berupa kimia, biologik, atau agen fisik yang dapat secara permanen, langsung, dan irreversibel mengubah struktur molekuler komponen genetik sel.⁶
- b) Agen pemberat (kokarsinogen) : mengubah ekspresi informasi genetik sel dan meningkatkan transformasi seluler termasuk hormon dan obat. Agen pemberat bersifat reversibel dan efeknya temporer.
- c) Karsinogen komplet : memiliki baik sifat pencetus maupun pemberat dan dapat menginduksi kanker pada dirinya sendiri misalnya radiasi.
- d) Agen pembalik : menghambat efek agen pemberat dengan merangsang jalur metabolik pada sel yang merusak karsinogen atau dengan mengubah mengubah potensi permulaan karsinogen.
- e) Onkogen : Suatu gen yang telah mengembangkan kontrol pertumbuhan dan memperbaiki jaringan termasuk protoonkogen, bagian dari DNA yang mengatur proliferasi dan perbaikan sel normal, dan antionkogenesis, bagian dari DNA yang menghentikan pembelahan sel.
- f) Progresi : perubahan pada tumor dari status praneoplastik atau derajat malignasi rendah menjadi pertumbuhan cepat, dan tumor virulen .

- g) Heterogenitas : Mengacu pada perbedaan di antara sel-sel individual di dalam tumor misal komposisi genetik, laju pertumbuhan, reseptor hormon, dan kerentanan terapi antineoplastik. Derajat heterogenitas meningkat sesuai peningkatan ukuran tumor.
- h) Transformasi : Proses multistap sel menjadi secara progresif berdiferensiasi setelah pemaparan pada agen pencetus. Transformasi diakibatkan oleh perubahan genetik sel yang mengacaukan kontrol proliferasi sel.

Terdapat teori karsinogenesis dalam pembentukan kanker. Teori Berenblum menyatakan bahwa kanker terjadi sebagai akibat dari dua kejadian yang berbeda yaitu pencetus (inisiasi) dan pemberat (promosi). Inisiasi terjadi lebih dahulu dan diyakini menjadi cepat dan bersifat mutasi. Kejadian kedua meliputi agen pemberat dan efeknya umumnya diyakini mencakup perubahan pada pertumbuhan sel, transpor, dan metabolisme. Tanpa promosi, inisiasi tidak akan mengakibatkan perubahan sel berarti. Promosi dapat terjadi secara singkat setelah inisiasi atau lebih lama dalam kehidupan individu. Inisiasi menimbulkan perubahan pada sel, tetapi kanker tidak akan terjadi sampai sel dipengaruhi oleh satu atau banyak agen promosi.⁶

Macam-macam agen pemberat :

- a) Hormon : hormon memperberat proses karsinogenik dengan membuat sel sensitif terhadap karsinogenik atau mengubah pertumbuhan tumor yang terjadi.
- b) Kimia : Karsinogen kimia meliputi senyawa atau elemen yang mengubah DNA. Karsinogen kimia lingkungan dimulai dari pengawet makanan sampai polutan atmosfer.
- c) Virus : Virus dianggap memiliki kontribusi karsinogenesis pada manusia dengan menginfeksi DNA pejamu, mengakibatkan mutasi sel.
- d) Radiasi : Radiasi tampaknya merangsang karsinogenesis dengan merusak DNA rentan, menghasilkan perubahan pada struktur DNA

dan mengakibatkan kematian sel, perubahan sel secara permanen, serta sel keluar dari mekanisme kontrol normal.

e) Sistem Imun : Imunitas manusia terhadap penyakit maligna adalah suatu fungsi faktor humoral dan faktor selular.⁶

4. Manifestasi Klinis

Terdapat beberapa perubahan yang terjadi pada mammae :

a) Perubahan Kulit

- 1) Tanda lesung yang terjadi akibat tumor mengenai ligamen glandula mammae sehingga ligamen tersebut memendek dan kulit sekitar menjadi cekung.
- 2) Perubahan kulit jeruk terjadi ketika vasa limfatik sub kutis tersumbat sel kanker sehingga menyebabkan hambatan drainase limfe dan terjadi edema kulit serta folikel rambut tenggelam ke bawah.
- 3) Nodul satelit kulit terjadi ketika sel kanker dalam vasa limfatik sub kutis membentuk nodul metastasis dan disekitar lesi primer dapat muncul nodul tersebar.
- 4) Ulserasi Kulit ketika tumor menginvasi kulit tampak perubahan berwarna merah atau merah gelap. Ulserasi dapat berbentuk bunga berbalik.
- 5) Perubahan inflamatorik. Tampil sebagai keseluruhan kulit mammae berwarna merah bengkak. Sering ditemukan pada penderita saat hamil atau laktasi.

b) Perubahan Papila Mammae

- 1) Retraksi, distorsi papila mammae umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar
- 2) Sekret papiler sering karena karsinoma papiler dalam duktus besar atau tumor mengenai duktus besar.
- 3) Perubahan eksematoid merupakan manifestasi dari karsinoma eksematoid (penyakit paget). Secara klinis tampak areola dan papila tererosi, berkrusta, sekret, diskusasi sangat mirip eksim.

4) Pembesaran Kelenjar limfe regional

Pembesaran kelenjar limfe aksilar ipsilateral dapat soliter maupun multipel. Kelenjar supraklavikular juga dapat menyusul membesar.¹⁴

5. Klasifikasi Carcinoma Mammarum

Klasifikasi carcinoma mammarum berdasar gambaran histologi :^{22,23}

a) Non Invasif

1) Carcinoma duktus in situ (DCIS)

Pola arsitekturnya, antara lain tipe solid, kribiformis, papularis, mikopapularis, dan clinging. Secara makroskopis, DCIS dapat menghasilkan suatu massa keras yang terdiri atas struktur-struktur seperti tali dan massa nekrotik.

2) Carcinoma lobulus in situ (LCIS)

LCIS tidak menghasilkan lesi yang dapat diraba dan tidak terlihat pada mammografi. Kondisi ini biasanya merupakan temuan patologik insidental. Sel-sel abnormal dari hiperplasia lobular atipik, carcinoma lobular insitu dan carcinoma lobular invasif adalah identik, terdiri dari sel-sel kecil dengan inti yang oval atau bulat dan anak inti yang kecil serta tidak berdekatan satu sama lain.

b) Invasif

1) Carcinoma duktus invasif

Carcinoma jenis ini merupakan bentuk yang paling umum ditemukan sekitar 65-80 dari carcinoma mammarum. Secara histologis, jaringan ikat padat tersebar berbentuk sarang. Sel berbentuk bulat sampai poligonal, bentuk inti kecil dengan sedikit gambaran mitosis. Pada tepi tumor, tampak sel kanker mengadakan infiltrasi ke jaringan sekitar seperti sarang. Secara makroskopis tumor berupa massa infiltratif berwarna putih-keabuan yang teraba keras seperti batu dan berpasir. Gurat kapur putih kekuningan merupakan ciri khas carcinoma ini dan dapat terjadi akibat deposit jaringan elastik (elastosis) di sekitar duktus di daerah yang terkena. Fibrosis dapat luas (desmoplasia) dan menghasilkan suatu carcinoma tipe keras

(scirrhous). Gambaran morfologinya berbeda-beda dari kasus ke kasus dan sering strukturnya kurang teratur berhubungan dengan tipe spesifik tumor. Bentuk sel-sel tumor dapat tersusun seperti ikatan, kelompokan, trabekula dimana beberapa tumor dikarakteristikan dengan sebagian besar padat dan menginvasi sedikit stroma.

2) Carcinoma lobular invasif

Jenis ini merupakan carcinoma infiltratif yang tersusun atas sel-sel berukuran kecil dan seragam dengan sedikit pleimorfisme.

3) Carcinoma musinosum

Pada karsinoma ini didapatkan sejumlah besar mucus intra dan ekstraseluler yang dapat dilihat secara makroskopis dan mikroskopis.

4) Carcinoma meduler

Secara makroskopis berbentuk bulat dengan ukuran yang berbeda-beda, dengan diameter 2 -2,9 cm, dengan batas yang tegas dan konsisten lunak. Berwarna coklat sampai abu-abu. Carcinoma tubuler

5) Carcinoma adenokistik

Jenis ini merupakan carcinoma invasif dengan karakteristik sel yang berbentuk kibriformis.

6. Klasifikasi Stadium Carcinoma Mammae

a) Klasifikasi TNM

T artinya Tumor, N artinya Nodule (kelenjar yang membesar regional), M artinya Metastase jauh, dibedakan TIS, T₁, T₂, T₃. Masing-masing kategori dibagi menjadi beberapa tingkatan diantaranya :

1) T atau tumor

- a. Tx : Tumor primer tidak dapat ditentukan
- b. Tis : Karsinoma in situ dan penyakit paget pada papilla tanpa teraba tumor
- c. T₀ : Tidak ada bukti adanya tumor primer
- d. T₁ : Ukuran tumor 2cm atau kurang

1. T_{1a} : Tidak ada perlekatan atau infiltrasi ke fascia pektoralis atau otot paktoralis.
 2. T_{1b} : Dengan perlekatan atau infiltrasi ke fascia pektoralis atau otot paktoralis.
- e. T₂ : Ukuran tumor 2cm – 5cm
1. T_{2a} : Tidak ada perlekatan ke fascia pektoralis atau otot paktoralis.
 2. T_{2b} : Dengan perlekatan ke fascia pektoralis atau otot paktoralis.
- f. T₃ : Ukuran tumor lebih dari 5cm
1. T_{3a} : Tidak ada perlekatan ke fascia pektoralis atau otot paktoralis.
 2. T_{3b} : Dengan perlekatan atau infiltrasi ke fascia pektoralis atau otot paktoralis.
- g. T₄ : Tumor dengan besar berapa saja tetapi dengan infiltrasi ke dinding toraks atau kulit.
1. T_{4a} : Dengan fiksasi ke dinding toraks
 2. T_{4b} : Dengan edema, infiltrasi atau ulserasi kulit, atau kulit yang berbiji-biji
- 2) N atau Kelenjar limfe regional
- a. N_x : Kelenjar regional tidak dapat ditentukan
 - b. N₀ : Tidak teraba kelenjar limfe di ketiak homolateral
 - c. N₁ : Teraba kelenjar limfe di ketiak homolateral yang dapat digerakkan
 1. N_{1a} : Kelenjar limfe yang diduga bukan anak sebar
 2. N_{1b} : Kelenjar limfe yang diduga anak sebar
 - d. N₂ : Kelenjar limfe ketiak homolateral, berlekatan satu sama lain atau melekat ke jaringan sekitarnya
 - e. N₃ : Kelenjar limfe infra dan supraklavikular homolateral
- 3) M atau metastase jauh atau anak sebar
- a. M_x : Tidak dapat ditentukan metastase jauh

b. M_0 : Tidak ada anak sebar jauh

c. M_1 : Ada anak sebar jauh ditambah dengan infiltrasi kulit sekitar payudara

Tabel 1. Tingkat Penyebaran Tumor

Stadium	Tingkat Penyebaran	Ketahanan Hidup 5 Tahun (%)
I	$T_{1a} N_0 (N_{1a}) M_0$	85%
II	$T_{1b} N_0 (N_{1a}) M_0$	65%
	$T_0 N_{1b} M_0$	
	$T_{1a} N_{1b} M_0$	
	$T_{1b} N_{1b} M_0$	
	$T_{2a} N_{1a} M_0$	
III	$T_{2b} N_{1a} M_0$	40%
	$T_{2a} N_{1b} M_0$	
	T_3 dengan N apa saja, M_0	
	T_4 dengan N apa saja M_0	
IV	T dengan $N_2 M_0$	10%
	T dengan $N_3 M_0$	
	T dengan N apa saja M_1	

b) Klasifikasi Menurut Derajat Diferensiasi

Saat ini, sistem klasifikasi yang masih digunakan salah satunya adalah sistem kelas Scarff-Bloom-Richardson. Untuk memakai sistem ini maka dilakukan pemeriksaan histologi dengan melihat jaringan pada payudara dan dilihat menggunakan mikroskop.¹⁶

Tabel 2. Penilaian Sistem Scarff-Bloom-Richardson

Perubahan Histologi	Hasil Pemeriksaan	Skor
Formasi Tubular dan glandular	>75 %	1
	10-75 %	2
	Kurang dari 10 %	3
Pleiomorfik inti	Kecil, sel uniform regular	1
	Moderate ukuran dan variasinya	2
	Variasi banyak	3
Jumlah Mitosis	0-7	1
	8-14	2
	15 atau lebih	3

Sumber : Hanna, dkk

Interpretasi :

- 1) Derajat I : Skor 3-5, berdiferensiasi baik
- 2) Derajat II : Skor 6-7, berdiferensiasi sedang
- 3) Derajat III : Skor 8-9, berdiferensiasi buruk¹⁶

7. Diagnosis

a) Anamnesis

Anamnesis yang dilakukan harus mencakup status haid, status perkawinan, partus, laktasi, riwayat kelainan payudara sebelumnya, riwayat keluarga¹⁴

b) Pemeriksaan Fisik

1) Inspeksi

Pada inspeksi dilihat ukuran, simetri kedua payudara, dan apakah ada benjolan tumor atau perubahan patologik kulit misal ada cekungan, kemerahan, edema, erosi, nodul, dan lainnya. Perhatikan juga kedua papilla mammae simetri apa tidak, ada retraksi atau tidak, ada distorsi atau kelainan lain apa tidak.

2) Palpasi

Umumnya pada posisi berbaring, bisa juga kombinasi antara duduk dan berbaring. Caranya dengan rapatkan keempat jari, gunakan ujung dan perut jari berlawanan arah jarum jam atau searah jarum jam lalu palpasi dengan lembut. Perhatikan jangan meremas payudara. Kemudian dengan lembut pijat areola mammae, papilla mammae dan lihat apakah keluar sekret. Bila terdapat tumor periksa secara rinci dan catat ukuran, lokasi, konsistensi, kondisi batas, permukaan, mobilitas, nyeri tekan, dan lainnya. Periksa apakah tumor itu melekat dengan dasar kulit atau tidak. Caranya dengan meminta lengan pasien sisi lesi

untuk bertolak pinggang agar muskulus pektoralis mayor berkerut. Jika kanker melekat dengan dasar kemungkinan kanker sangat besar.¹⁴

c) Pemeriksaan Penunjang

1) Mammografi

Kelebihan mamografi adalah dapat menampilkan nodul yang sulit dipalpasi atau terpalpasi atipikal menjadi gambar, dapat menemukan lesi mammae yang tanpa nodul namun terdapat bercak mikrokalsifikasi, dapat digunakan untuk analisis diagnostik dan rujukan tindak lanjut. Ketepatan diagnostik sekitar 80%.

2) USG

Transduser frekuensi tinggi dan pemeriksaan dopler tidak hanya dapat membedakan dengan sangat baik tumor kistik atau padat, tapi juga dapat mengetahui pasokan darahnya serta kondisi jaringan sekitarnya, menjadi dasar diagnosis yang sangat baik.

3) MRI Mammae

Karena tumor mammae mengandung densitas mikrovaskular abnormal, MRI mammae dengan kontras memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam diagnosis karsinoma mammae stadium dini. Tapi pemeriksaan ini cukup mahal, sulit digunakan meluas, hanya menjadi suatu pilihan dalam diagnosis banding terhadap mikrotumor.

4) Pemeriksaan Laboratorium

Dewasa ini belum ada petanda tumor spesifik untuk kanker payudara. CEA memiliki nilai positif bervariasi dari 20 hingga 70 %, antibodi monoklonal CA 15-3 angka positifnya sekitar 33-60 %, semuanya dapat untuk referensi diagnosis dan tindak lanjut klinis.

5) Pemeriksaan Sitologi

Dengan metode aspirasi jarum halus. Metode ini caranya sederhana, aman, dan akurasi mencapai lebih dari 90 %.

6) Pemeriksaan Biopsi

Cara biopsi dapat berupa biopsi eksisi atau insisi, tapi umumnya dengan biopsi eksisi. Di RS yang menyediakan dapat dilakukan pemeriksaan potong beku saat operasi. Bila tak ada perlengkapan itu, untuk carcinoma mammae yang dapat dioperasi tidak sesuai dilakukan insisi tumor, untuk menghindari penyebaran iatrogenik tumor.¹⁴

7) Pemeriksaan histopatologi

Histopatologi meliputi pemeriksaan makroskopik jaringan disertai seleksi sampel jaringan untuk pemeriksaan mikroskop. Histopatologi biasanya merupakan cara utama untuk diagnosis tumor dan juga memberikan informasi tentang prognosinya dengan cara penilaian tingkat (grade) dan stadium spesimen hasil reseksi atau pembedahan. Sebagian besar diagnosis histopatologi dilakukan dari potongan jaringan blok parafin dengan pewarnaan hematosiklin dan eosin. Jaringan yang berasal dari hasil biopsi dimasukkan dalam larutan fiksasi dan dikirim ke laboratorium histopatologi. Lalu dibuat deskripsi makroskopik dan dipilih jaringan untuk pemeriksaan mikroskopik. Pemeriksaan yang sering digunakan untuk mendiagnosis carcinoma mammae adalah pemeriksaan imunohistokimia. Pada metode ini digunakan antibodi yang telah dikenalkan secara artifisial terhadap substansi spesifik yang diinginkan (misalnya sitokeratin berat molekul rendah dalam tumor epitelial yang dicurigai) dan ini mengikat pada substansi spesifik bila mereka ada dalam jaringan. Ikatan antibodi kemudian diperlihatkan dengan menggunakan metode seperti antibodi melawan antibodi awal dan kompleks zat warna seperti diaminobenzidin.¹⁷ Dapat juga dilakukan pemeriksaan hormonal dengan memeriksa reseptor progesteron dan estrogen.¹⁸

Jaringan asli dan derajat diferensiasi histologi merupakan pertimbangan yang penting dalam hal ini. Tumor sering ditentukan stadiumnya menurut derajat diferensiasinya dan jumlah gambaran mitosis per lapangan pandang besar di bawah mikroskop. Tumor biasanya ditentukan stadiumnya sebagai stadium I, II, III, dan IV, dengan stadium I yang berdiferensiasi paling tinggi dan stadium IV yang berdiferensiasi paling buruk.²⁰ Langkah pertama kerja suatu hormon adalah pengikatan hormon pada reseptor spesifik di sel target. Sel yang tidak memiliki reseptor untuk hormon tersebut tidak akan berespons. Ketika hormon terikat pada reseptornya, hal tersebut akan menginisiasi serangkaian reaksi di dalam sel, dengan setiap tahap reaksi yang semakin teraktivasi sehingga sejumlah kecil konsentrasi hormon dapat berpengaruh besar. Reseptor hormon merupakan protein berukuran besar, dan setiap sel yang distimulasi biasanya memiliki sekitar 2.000-100.000 reseptor.¹⁰ Reseptor progesteron adalah reseptor yang mengikat hormon progesteron. Cara mengevaluasi reseptor progesteron sesuai dengan persentase sel positif dibanding dengan jumlah total sel tumor dan intensitas pewarnaan sendiri. Penilaian persentase sel positif menggunakan sistem numerik yaitu :

- a) 0 (0% sel positif)
- b) 1 (<10%)
- c) 2 (11-50%)
- d) 3 (51-80%)
- e) 4 (> 80%)

Untuk penilaian intensitas pewarnaan dengan cara 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang) atau 3 (kuat) dari tampilan warna coklat pada sel tumor.²⁴ Jumlah reseptor progesteron dalam wanita normal ada dalam jumlah yang normal dan akan meningkat pada saat tertentu misalnya pada pasien karsinoma.

8. Penatalaksanaan

a) Terapi Bedah

Pasien yang pada awal terapi termasuk stadium 0,I,II, dan sebagian stadium III disebut carsinoma payudara operabel. Pola operasi yang sering dipakai :

b) Mastektomi Radikal

Tahun 1890 Halsted pertama kali merancang dan memopulerkan operasi radikal kanker mammae, lingkup reseksinya mencakup kulit berjarak minimal 3 cm dari tumor, seluruh kelenjar mammae, muskulus pectoralis mayor, m.pectoralis minor, dan jaringan limfatik dan lemak subskapular, aksilar secara kontinyu enblok reseksi.

c) Mastektomi total

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

1) Mastektomi segmental plus diseksi kelenjar limfe aksilar

Secara umum ini disebut dengan operasi konservasi mammae. Biasanya dibuat dua insisi terpisah di mammae dan aksila.

2) Mastektomi segmental plus biopsi kelenjar limfe sentinel

Metode reseksi segmental sama dengan di atas. kelenjar limfe sentinel adalah terminal pertama metastasis limfogen dari karsinoma mammae, saat operasi dilakukan insisi kecil di aksila dan secara tepat mengangkat kelenjar limfe sentinel, dibiopsi, bila patologik negative maka operasi dihentikan, bila positif maka dilakukan diseksi kelenjar limfe aksilar.¹⁴

e) Radioterapi

1) Radioterapi murni kuratif

Radioterapi murni terhadap kanker mamae hasilnya kurang ideal, survival 5 tahun 10-37%, terutama digunakan untuk pasien dengan kontra indikasi atau menolak operasi.

2) Radioterapi adjuvan

Radioterapi ini menjadi bagian integral penting dari terapi kombinasi. Menurut pengaturan waktu radioterapi dapat dibagi menjadi radioterapi pra-operasi dan pasca operasi terutama untuk pasien stadium lanjut lokalisasi, dapat membuat sebagian kanker mammae non operabel menjadi operabel.

3) Radioterapi Paliatif

Terutama untuk terapi paliatif kasus stadium lanjut dengan rekurensi, metastasis. Dalam hal meredakan nyeri efeknya sangat baik. Selain itu kadang digunakan radiasi terhadap ovarium bilateral untuk menghambat fungsi ovarium.

f) Kemoterapi

1) Kemoterapi pra-operasi

Terutama kemoterapi sistemik, bila perlu dapat dilakukan kemoterapi intra-arterial, mungkin dapat membuat sebagian carcinoma mammae lanjut non-operabel menjadi kanker mammae operable.

2) Kemoterapi adjuvan pasca operasi

Indikasinya cukup luas terhadap semua pasien karsinoma invasif dengan diameter tumor lebih besar atau sama dengan 1cm harus dipikirkan kemoterapi adjuvan. Hanya terhadap pasien lanjut usia dengan ER, PR positif dapat dipertimbangkan hanya diberikan terapi hormonal.

3) Kemoterapi terhadap karsinoma mammae stadium lanjut atau rekuren dan metastatik¹⁴

g) Terapi hormonal

Sebagian besar kejadian dan perkembangan carcinoma mammae memiliki kaitan tertentu dengan hormon, dewasa ini terutama melalui pemeriksaan reseptor estrogen (ER) dan progesteron (PR) dari tumor untuk menentukan efek terapi hormonal. Pasien dengan hasil pemeriksaan positif tergolong karsinoma payudara tipe bergantung hormon, hasil terapi hormon baik. Terapi hormonal terutama mencakup bedah dan

terapi hormon. Terapi hormonal bedah terutama adalah ooforektomi (kastrasi) terhadap wanita pra menopause. Terapi hormonal medikamentosa mengalami kemajuan besar pada dasarnya sudah menggantikan operasi kelenjar endokrin. Yang sering digunakan di klinis terutama :

1) Obat anti estrogen

Tamoksifen merupakan penyekat reseptor estrogen, mekanisme utamanya adalah berikatan dengan reseptor estrogen secara kompetitif, menyekat transmisi informasi ke dalam sel tumor sehingga berefek terapi.

2) Inhibitor aromatase

Sintesis estradiol dan estrogen dipengaruhi oleh enzim yang disebut enzim aromatase. Obat inhibitor aromatase menghambat kerja enzim aromatase. Inhibitor aromatase yang sering digunakan di klinik adalah generasi ketiga meliputi golongan non steroid anastrozol, letrozol, dan golongan steroid eksemestan. Berbagai uji klinis menyatakan obat ini lebih baik dari tamoksifen.

3) Obat sejenis LH-RH (Luteinizing hormon-releasing hormon)

Obat jenis ini terutama adalah goserelin, efeknya menghambat sekresi sehingga kadar estradiol serum turun. Jadi obat jenis ini dapat mencapai efek ooforektomi medikamentosa secara selektif, hingga menghambat pertumbuhan tumor.

4) Obat sejenis progesteron

Yang sering digunakan di klinis adalah medroksiprogesteron asetat (MPA) dan megasterol asetat (MA). Terutama digunakan pada pasien pasca menopause atau pasca ooforektomi. Mekanisme utamanya adalah melalui umpan balik hormon progestin menyebabkan inhibisi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, androgen menurun hingga mengurangi sumber perubahan menjadi estrogen dengan hasil turunnya kadar estrogen. Selain itu obat ini berefek menambah nafsu makan dan memperbaiki kondisi umum pasien.¹⁴

5) Obat anti progesteron

Jenis anti progesteron yang sering digunakan adalah mifepriston. Mekanisme utamanya adalah berikatan dengan reseptor progesteron. Progesteron mempunyai peran dalam membantu pembelahan sel. Jika jumlah progesteron dalam tubuh berlebihan, maka pembelahan sel tidak dapat dikontrol sehingga dapat menyebabkan suatu keganasan.¹⁰ Pada penelitian yang dilakukan Aleksandra pada seekor tikus, menjelaskan bahwa mifepriston dapat digunakan untuk mencegah karsinoma payudara yang membawa gen BRCA-1 dalam tubuh. Namun efek itu belum diuji terhadap manusia. Gen BRCA-1 sering dikaitkan dengan peningkatan resiko karsinoma payudara.¹⁹ Gen BRCA-1 adalah gen yang berfungsi menekan tumor pada manusia dan menghasilkan protein. Produk gen BRCA-1 adalah inhibitor pertumbuhan yang mengontrol proliferasi sel payudara. Pada saat tertentu yaitu periode antara menarche dan kehamilan pertama, gen ini sangat rentan mengalami mutasi. Karena mutasi, maka produk gen ini akan hilang.¹² Bila produk hilang, sedangkan progesteron endogen berjumlah banyak, maka progesteron akan mengakibatkan sel-sel alveolar terus berproliferasi. Untuk itu diperlukan obat anti progesteron, namun efeknya pada manusia belum diketahui.¹⁰

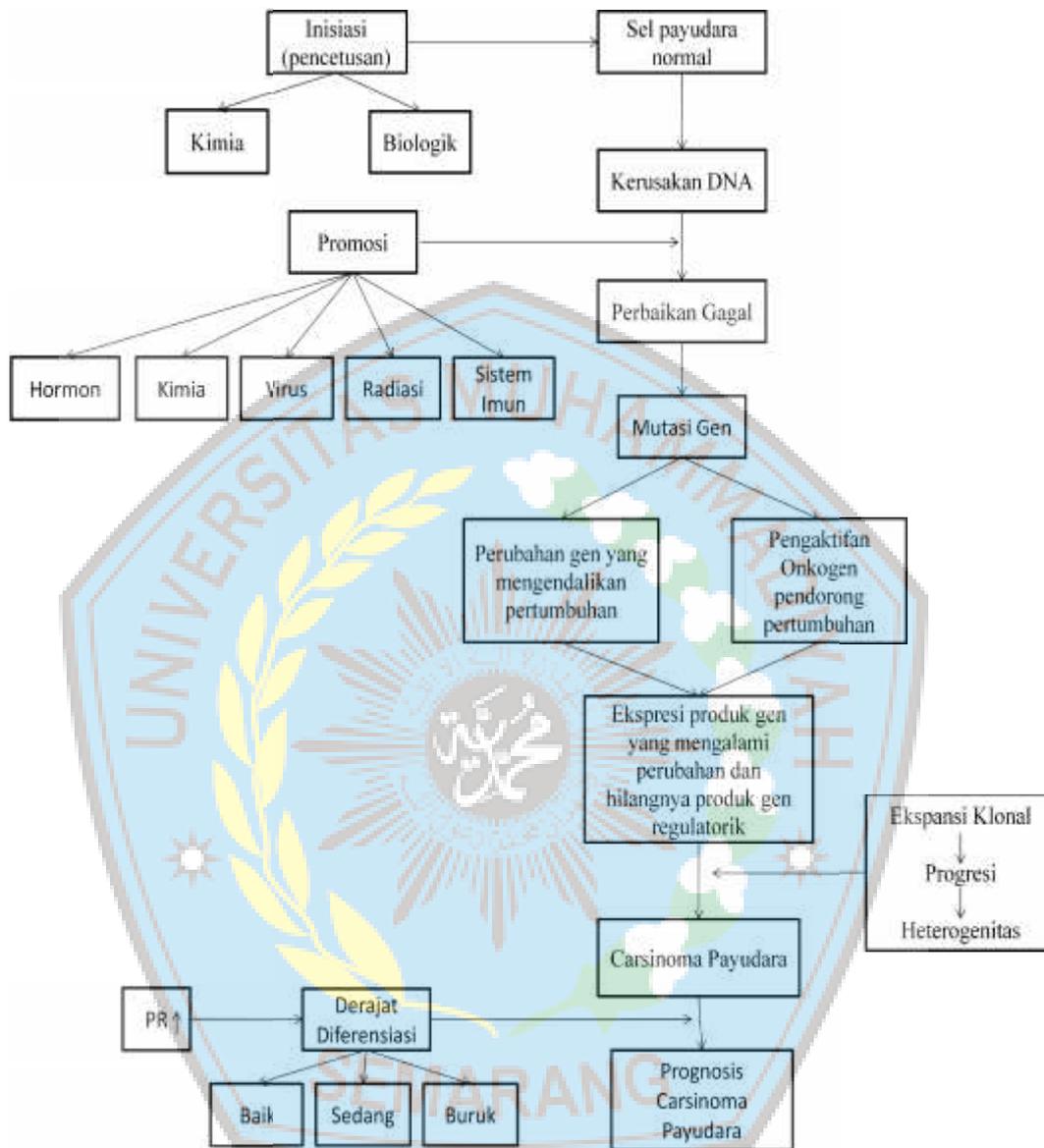
9. Pencegahan

Mencegah carsinoma mammae dapat dimulai dari menghindari faktor penyebab kemudian juga menemukan kasus dini sehingga dapat dilakukan pengobatan kuratif. Pemeriksaan payudara sendiri oleh seorang wanita sebulan sekali sekitar hari kedelapan menstruasi dapat dianjurkan. Pemeriksaan oleh dokter bila ada yang dicurigai dan bila seseorang tergolong dalam resiko tinggi, diperlukan pada waktu tertentu bila usianya di atas 35 tahun. Bila perlu dapat dilakukan mammografi. Orang sehat dengan resiko tinggi atas terjadinya karsinoma payudara atas dasar mengidap mutasi onkogen, seperti BRCA1, BRCA2 atau CHEK dapat mempertimbangkan mastektomi bilateral preventif.¹³

C. Hubungan derajat diferensiasi dan adanya reseptor progesteron

Derajat diferensiasi sering dikaitkan dengan adanya reseptor progesteron sebab keduanya dapat digunakan sebagai indikator prognostik carcinoma mammae. Pada pasien carcinoma mammae jumlah reseptor progesteron dalam tubuh penting untuk diperiksa karena hal tersebut berpengaruh dalam pemberian terapi hormonal. Pemeriksaan jumlah reseptor progesteron menggunakan pemeriksaan imunohistokimia. Reseptor progesteron positif berarti pertumbuhan sel kanker dipengaruhi oleh hormon progesteron. Dengan demikian, terapi hormonal dapat digunakan untuk menghentikan pertumbuhan sel ganas. Secara umum, semakin baik diferensiasi tumor, semakin baik pengikatan reseptor hormon dalam hal ini reseptor progesteron. Misalnya derajat I dengan reseptor progesteron positif kira-kira prognostiknya 75%, derajat II prognostiknya 65%, dan derajat III prognostiknya 3,25%.²¹ Penentuan derajat diferensiasi yang sering digunakan adalah dengan penentuan derajat histologi sistem Scarff-Bloom-Richadson. Dalam sistem tersebut menilai keadaan histologi dari pertumbuhan yang tak terkontrol mulai dari formasi tubular dan grandular, pleiomorfik inti, sampai dengan jumlah mitosis yang dilakukan oleh sel tersebut. Dari penilaian tersebut ditentukan derajat histologi dari derajai I yang merupakan derajat paling baik, derajat II merupakan derajat sedang, dan derajat III yang merupakan derajat paling buruk.¹⁶ Hasil tersebut tidak terlepas dari peran reseptor progesteron sebab bila jumlah reseptor progesteron dalam tubuh berlebihan maka menyebabkan sel akan mengalami proliferasi yang tidak terkontrol hingga menyebabkan timbulnya keganasan. Namun bila jumlah reseptor progesteron berlebihan, dapat diatasi dengan pemberian terapi hormonal sehingga menyebabkan derajat diferensiasi menjadi baik.

D. Kerangka Teori



E. Kerangka Konsep



F. Hipotesa

Adakah hubungan antara adanya reseptor progesteron dengan derajat diferensiasi pasien carcinoma mammae jenis duktus invasif?

