

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelenjar getah bening sentinel atau *sentinel lymph node* (SLN) merupakan tempat awal metastasis sel tumor dari payudara sebelum ke organ lain.¹ Kelenjar getah bening membentuk sederetan saringan yang penting dalam pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme dan penyebaran sel tumor. Semua limfe yang berasal dari cairan jaringan disaring di kelenjar getah bening, minimal satu kelenjar getah bening melakukan penyaringan sebelum masuk ke sirkulasi.² SLN salah satu bagian yang dapat memprediksi prognosis karsinoma payudara stadium awal untuk kedepannya.³

Karsinoma payudara adalah salah satu penyakit keganasan yang paling sering terjadi pada wanita yang dapat menyebabkan kematian nomor dua di dunia. Karsinoma payudara biasanya sering menyebabkan adanya keluhan benjolan tanpa rasa sakit di daerah payudara yang dijumpai secara tidak sengaja. Benjolan dapat jinak atau ganas.⁴ Intraoperatif SLN mampu membantu dalam menegakkan diagnosis. Intraoperatif SLN memiliki peran penting dalam menentukan tindakan operasi. Biopsi kelenjar getah bening sentinel atau *sentinel lymph node biopsy* (SLNB) merupakan standar emas untuk mengetahui metastasis sel ganas.⁵

Banyak penelitian menyampaikan bahwa SLN dapat memprediksi secara akurat. SLN di identifikasi dengan pemetaan limfatik menggunakan pewarnaan biru atau zat radioaktif yang disuntikkan 5 menit sebelum operasi pada parenkim payudara di sekitar tumor atau di daerah sekitar puting susu, pewarna biru atau zat radioaktif akan mengikuti penyebaran karsinoma dan ahli bedah hanya mengangkat kelenjar getah bening sentinel yang sudah menyerap pewarna biru atau zat radioaktif.⁶ SLN di evaluasi spesialis patologi anatomi di

laboratorium secara histopatologi.⁷ SLN intraoperatif dievaluasi dengan biopsi sitologi imprints (SI) dan histopatologi potong beku (PB) untuk menilai SLN. Apabila SLN tidak mengandung sel ganas, kecil kemungkinan terjadi penyebaran pada kelenjar getah bening aksila maupun organ lain. Tetapi bila hasil identifikasi sebaliknya, kemungkinan sel ganas telah menyebar ke kelenjar getah bening maupun organ lain. Sitologi imprints dan potong beku memiliki akurasi yang baik dalam membantu menegakkan diagnosis dan masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan dalam menegakkan diagnostik.⁸

Sitologi imprints (SI) merupakan metode intraoperatif yang memiliki sensitivitas yang baik, cepat, murah, dan relatif sederhana dikerjakan.⁷ Sentinel node yang telah diangkat, dibelah menjadi dua bagian, dan bagian yang teriris ditekan atau tempelkan ke objek gelas yang bersih dan diberikan pewarnaan giemsa.⁹ Ahli patologi anatomi mengevaluasi preparat dibawah mikroskop dan melakukan penilaian akurasi SI untuk menegakkan diagnosa. Menurut penelitian I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi akurasi sitologi imprints dalam mendiagnosis karsinoma payudara mendapati sensitivitas 86,9%, spesifisitas 91,7%, nilai prediksi positif 95,2%, dan nilai prediksi negatif 78,6%.¹⁰ Akurasi sitologi imprints memberikan hasil yang baik dalam memprediksi pada kelenjar getah bening.^{11,12} Namun dari penelitian Delgado-Bonegra, dkk menyampaikan sitologi imprints tidak dapat menganalisa kedalaman infiltrasi, dan sulit menemukan hasil stroma fibrosa yang bersamaan dengan tumor yang berdiferensiasi.⁵

Potong beku (PB) merupakan konsultasi intraoperatif untuk menemukan diagnosis metastasis yang cepat dan akurat. PB metode yang dapat diandalkan dalam diagnostik intraoperatif. PB berperan penting dalam membedakan tumor jinak dan tumor ganas. PB intraoperatif salah satu proses mencegah terjadinya operasi berulang. SLN diiris menjadi dua bagian, kemudian jaringan dibekukan dengan aerosol beku dan dimasukkan ke dalam *cryostat* untuk dipotong (dengan suhu sekitar -20° sampai -30°C). Jaringan

yang sudah dipotong dijadikan preparat untuk dilakukan pewarnaan hematoxilin dan eosin (H&E).¹³ Ahli patologi anatomi mengevaluasi preparat di bawah mikroskop untuk melakukan penilaian dari sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif untuk menemukan diagnosa. Berdasarkan penelitian Sheikh et al PB memperoleh akurasi yang baik dengan sensitivitas 97,37%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100% dan akurasi 98,57%.¹⁴ Menurut penelitian Justin S. Poling mendapatkan akurasi 92,49% dengan hasil sensitivitas PB 76,3% , spesifisitas 99,9%, nilai prediksi positif 99,77 dan nilai prediksi negatif 94,0%.¹⁵ Dari kedua peneliti menyampaikan PB memiliki akurasi yang lebih baik dari SI. Namun, pada prosedur PB cukup rumit dikerjakan, biaya yang cukup mahal, banyak memakan waktu, membutuhkan peralatan khusus, serta memiliki keahlian khusus untuk mendapatkan hasil yang baik.¹⁶ Berbeda dengan SI prosedur pengerjaannya lebih sederhana dan cepat.

Berdasarkan pembahasan di atas, belum diketahui secara pasti apakah pemeriksaan jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dengan sitologi imprin sama akuratnya dibandingkan dengan potong beku dalam menegakkan diagnosa metastasis karsinoma pada SLN. Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang akurasi pemeriksaan sitologi imprin dibanding histopatologi potong beku pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan akurasi antara sitologi imprin dan histopatologi potong beku pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan akurasi sitologi imprin dengan histopatologi potong beku pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

Yang Menjadi Tujuan Khusus dalam Penelitian :

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan sitologi imprin dan potong beku nodul sentinel kelenjar getah bening sebagai diagnostik intraoperatif di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020.
2. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan akurasi sitologi imprin pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020.
3. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan akurasi potong beku pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020.
4. Mengetahui perbedaan antara sitologi imprin dan potong beku terhadap histopatologi dalam menegakkan diagnosis yang akurat pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan Tahun 2018-2020.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai akurasi pemeriksaan sitologi imprints dibanding histopatologi potong beku pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara.

1.4.2 Bagi Pelayanan Kesehatan

1. Hasil Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk penentuan pemeriksaan adanya metastasis karsinoma pada kelenjar getah bening sentinel pada penderita karsinoma payudara dalam hal pengambilan keputusan untuk melakukan diseksi kelenjar getah bening aksila.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menentukan tingkat akurasi pemeriksaan sitologi imprints dan potong beku.

1.4.3 Bagi Institusi

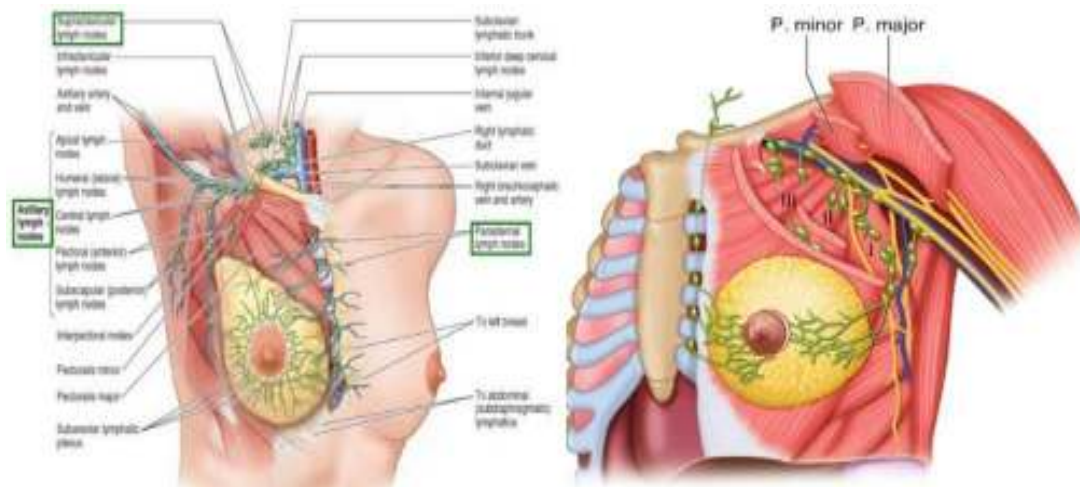
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bahan acuan bagi peneliti selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Payudara

Payudara terletak setinggi iga dua ke arah bawah sampai mencapai iga ke enam dan dari os sternum ke arah lateral sampai linea axillaris media atau terletak pada bagian permukaan anterior dari thorax di depan muskulus pektoralis mayor, muskulus serratus anterior dan muskulus obliquus externus abdominalis.



Gambar 2.1 Anatomi Payudara Manusia^{17,18}

Jaringan payudara dibentuk oleh 15-20 lobulus yang tersusun sirkuler untuk memproduksi air susu yang akan dialirkan ke puting susu melalui duktus. Tiap lobus terdiri dari beberapa lobulus yang merupakan tempat produksi air susu sebagai respon sinyal dari hormonal. Terdapat 3 hormon yang mempengaruhi payudara yakni estrogen, progesteron, dan prolaktin, yang menyebabkan jaringan glandular payudara dan uterus mengalami perubahan selama siklus menstruasi. Payudara mengalami macam perubahan yang dipengaruhi oleh hormon sebelum menjelang masa menstruasi. Pembesaran

pada payudara dirangsang oleh hormon estrogen sampai pada masa hari kedelapan siklus menstruasi. Pada masa menjelang menstruasi payudara juga akan terasa tegang, nyeri dan terkadang dapat ditemukan adanya benjolan nyeri tidak rata. Payudara terdiri dari struktur jaringan lemak yang merupakan bagian terbesar, jaringan ikat, pembuluh darah dan saluran kelenjar limfatik.^{17,18}

2.2 Kelenjar Getah Bening

Pembuluh limfatik dan kelenjar getah bening (KGB) dari glandula payudara adalah bagian yang sangat penting. Pembuluh limfatik berjalan di tepi lateral muskulus pektoralis mayor dan bersatu dengan KGB pektoral yang mengiringi pembuluh darah torakalis lateralis. Aliran limfatik kelenjar getah bening menyebar ke muskulus seratus anterior dan kemudian ke KGB aksila (mesenterika superior dan interpektoral). Aliran limfatik drainase lainnya adalah melalui pektoralis mayor dekat garis parasternal dan melalui intercostal menuju KGB parasternal yang terletak sepanjang pembuluh darah mammaria interna. Drainase limfatik dapat juga menuju KGB supraklavikula melalui KGB mesenterika KGB mesenterika superior dan melalui KGB infraklavikula. Terdapat juga jalur drainase intramuskular yang melewati pektoralis mayor langsung ke KGB. KGB interpektoral salah satu yang terletak diantara dua otot dada yang mengalirkan ke dalam KGB (aksila) atau langsung pada kelenjar getah bening apikal.^{18,19}

2.3 Histologi Kelenjar Getah Bening

KGB atau nodulus limfatikus adalah organ berbentuk ginjal atau lonjong yang dibungkus oleh kapsula fibrosa dan simpai terdiri dari jaringan limfoid yang tersebar di seluruh tubuh sepanjang pembuluh limfe. KGB dapat ditemukan pada ketiak, lipat paha, sepanjang pembuluh besar di leher, dan banyak di jumpai di toraks, abdomen, dan dalam mesenterium. Limfe mengalir melalui KGB untuk melakukan proses penyaringan partikel asing sebelum kembali ke darah. KGB menyebar ke seluruh tubuh sebelum memasuki ke

sirkulasi darah. Limfe harus melintasi KGB minimal satu yang dilalui. KGB mempunyai sisi konveks dan lekukan konkaf yaitu hilus tempat masuknya arteri dan saraf serta keluarnya vena dan pembuluh limfe dari organ. Jaringan ikat yang mengelilingi kelenjar getah bening dan menjulurkan trabekula ke bagian dalam organ berbentuk lingkaran atau seperti gelang.²⁰

Setiap KGB memiliki sebuah korteks luar yang dibentuk oleh jalinan sel dan serat retikulin yang dipengaruhi sel B. Dalam jaringan limfoid korteks terdapat struktur bulat yang disebut nodul limfoid. Nodul limfoid kaya akan limfosit yang bereaksi terhadap antigen, bertambah besar dan berproliferasi melalui mitosis yang menghasilkan sel-sel besar dan basofilik dengan anak inti yang jelas disebut imunosit. Korteks dalam merupakan bagian yang mengandung sedikit limfosit B dan kaya akan limfosit T. Medula merupakan perpanjangan dari korteks yang bercabang-cabang dan mengandung limfosit B dan sedikit sel plasma. KGB bekerja sebagai fagosit bakteri, virus, serta beberapa sel yang rusak dan abnormal yang membantu sistem kekebalan melawan penyakit. KGB (histiosit sinus) merupakan tempat makrofag melakukan penyaringan terhadap bahan berukuran partikel kecil (sistem fagosit mononuklear) dan bekerja sebagai sentinel untuk memperingankan komponen spesifik sistem imun (limfosit T dan B). Setiap KGB menerima limfe dari daerah tertentu dalam tubuh yang dianggap sebagai nodus satelit. Nodus satelit juga disebut SLN sebagai tempat pertama mengalirnya sel ganas. Sel ganas sering bermetastasis melalui nodus.^{20,21}

2.4 Epidemiologi

Penyakit keganasan merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2018 sekitar 9,6 juta kematian disebabkan oleh karsinoma. Kematian akibat karsinoma diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030. Karsinoma paru, hati, lambung, kolorektal, dan karsinoma payudara penyebab kematian terbesar nomor dua di

tahun 2018. Karsinoma paru menempati peringkat pertama dalam jumlah kasus baru sebesar 2,094 juta kasus di seluruh dunia dan jumlah kasus tertinggi nomor dua di dunia diduduki oleh karsinoma payudara yang salah satu penyakit karsinoma yang paling sering terjadi pada wanita.²²

Karsinoma payudara adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan abnormal sel jaringan pada payudara yang terkadang dapat dirasakan adanya benjolan atau massa yang disebut tumor.²² Sel-sel abnormal membentuk karsinoma yang tumbuh diluar batas dan menyerang bagian tubuh yang bersebelahan dan dapat menyebar ke organ lain, proses penyebaran ke organ lain disebut juga sebagai metastasis. Metastasis adalah penyebab utama kematian akibat keganasan.²³

Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) dalam GLOBOCAN (Global Cancer statistic) diketahui bahwa pada tahun 2020 terdapat jumlah kasus baru karsinoma payudara sebesar 2,3 juta (24,5 %) dengan jumlah kematian sebesar 684.996 orang (6.9%).^{24,25} GLOBOCAN juga menyebutkan bahwa negara-negara di asia memiliki kontribusi terbesar terhadap kasus keganasan seluruh dunia. Kasus keganasan paling banyak ditemukan di negara yang memiliki populasi yang besar seperti cina, india, dan Indonesia. Jumlah kasus keganasan terbanyak di Indonesia adalah karsinoma payudara menempati urutan pertama yang menjadi salah satu penyumbang kematian pertama akibat keganasan.²⁴

Tahun 2020 terdapat kasus karsinoma payudara mendekati angka 66 ribu dengan tingkat kematian lebih dari 22 ribu jiwa. Tingginya tingkat kematian dikarenakan 70% penderita datang dengan stadium lanjut.^{23,26}

2.5 Etiologi

Karsinoma payudara merupakan penyakit yang belum diketahui secara pasti sampai saat ini, namun penyebab karsinoma payudara sangat mungkin

multifaktorial yang saling mempengaruhi satu sama lain, antara lain konstitusi genetika, pengaruh hormon, makanan yang banyak mengandung lemak dan zat karsinogen serta radiasi daerah dada yang dapat menyebabkan mutagen.²⁷

2.6 Patofisiologi

Proses metastasis sel tumor diketahui berhubungan dengan limfangiogenesis, imunomodulasi, dan regulasi sitokin spesifik. Angiogenesis merupakan awal dan paling penting untuk metastasis limfatik. Angiogenesis mencakup remodeling pembuluh darah dan rangkaian kejadian yang kompleks dalam lingkungan mikro limfatik. Metastasis limfatik menginvasi tumor ke jaringan peritumoral dan mengganggu saluran limfatik mikrovaskular. Dalam lingkungan mikro tumor terjadi interaksi aktif antara sel tumor, sel stroma, dan matriks ekstraseluler. Interaksi sel tumor merupakan fenomena biologis yang dimediasi autokrin dan parakrin yang berperan sebagai sentral dalam limfangiogenesis. Sistem imun juga berperan terhadap tumorigenesis melalui penyajian limfosit, makrofag, dan neutrofil yang mensekresi sitokin terlarut faktor pertumbuhan yang menopang reaksi inflamasi dan neoangiogenesis. Selain itu, leukosit menghasilkan protease metal matrix dan enzim lain yang mendegradasi molekul adhesi antar sel dan membran basal. Metastasis pada kelenjar getah bening berawal dengan sel tumor mensekresi faktor lokal yang melemahkan sambungan sel-sel dan menurunkan membran basal melalui bantuan enzim proteolitik. Sel-sel ganas bebas berdifusi dengan mudah ke matriks ekstraseluler peritumoral akibat dari bantuan faktor angiogenetik, limfangiogenesis. Angiogenesis tumor bukanlah fenomena yang teratur, dibandingkan dengan pembuluh limfatik normal. Limfatik neoangiogenik memiliki ruang perisitik yang longgar yang memungkinkan masuknya sel tumor secara sengaja ke dalam sirkulasi limfatik. Pergerakan sel tumor dalam mikrovaskuler limfatik lebih ditingkatkan oleh peningkatan tekanan cairan interstisial, yang terutama merupakan hasil dari peningkatan sekresi protein

matriks ekstraseluler. Neoangiogenesis dan limfangiogenesis dimulai di SLN sebelum kedatangan sel tumor ke nodus. Hal ini dihasilkan secara langsung oleh faktor pertumbuhan seperti *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) A, C, dan D, yang semuanya disekresikan oleh tumor primer. Faktor-faktor ini menginduksi neoangiogenesis secara langsung dan berperan sebagai kunci dalam metastasis. Dinamika sekresi VEGF tumor berbeda dari proses fisiologis normal. Hipoksia pada jaringan tumor menginduksi ekspresi berlebih dari gen yang bertanggung jawab untuk regulasi VEGF. Selain itu, komponen matriks ekstraseluler seperti fibrinogen dan fibronektin mengalami hipersekresi melalui produksi VEGF yang tidak terkontrol sehingga menginduksi hipersekresi VEGF dalam loop umpan balik positif. Selama dalam proses, VEGF berperan seperti histamin tetapi efeknya jauh lebih jelas. Mekanisme metastasis adalah dasar yang menjelaskan invasi sel tumor ke dalam sistem limfatik dan tingkat lebih rendah dari pada ke dalam pembuluh darah. Sel tumor yang berada di SLN melalui sisi antihilus aferen yaitu sinus subkapsular. Sel tumor pertama menyerang medula SLN yang kemudian menyerang hilus. Kekuatan mekanik utama yang mendorong sel tumor ini ke SLN adalah peningkatan tekanan interstisial, stroma dan peningkatan permeabilitas pembuluh limfatik. Jika dibandingkan dengan limfatik, sel tumor lebih sulit untuk menginvasi pembuluh darah karena adanya lapisan tambahan di membran basal yang dapat menginvasi sel tumor pada SLN sebelum terjadi penyebaran sistemik. Selanjutnya, sel tumor keluar dari SLN melalui jalur eferen ke kelenjar getah bening lainnya.¹

2.7 Klasifikasi Karsinoma Payudara

1. Karsinoma lobular invasif (ILC)

ILC merupakan “tipe khusus” yang paling umum. Pola perilaku biologis dan klinis yang sangat khusus dari ILC lebih penting daripada fakta bahwa secara histopatologi berbeda dari karsinoma duktal non-

spesifik. Meskipun ILC memiliki fitur prognostik yang lebih baik dibandingkan dengan IDC, hasil menunjukkan yang serupa atau lebih buruk daripada karsinoma duktal dalam tindak lanjut jangka panjang. Kemajuan lambat dan pola pertumbuhan difus yang mengakibatkan keterlambatan diagnostik, kesulitan dalam deteksi dengan program skrining rutin, dan kesulitan dalam mendapatkan margin bedah yang aman dan dapat diandalkan dapat disarankan sebagai alasan untuk situasi ini. Dengan demikian, ILC hadir dengan metastasis jauh. Pola metastasis ILC juga sangat menarik karena sangat berbeda dengan IDC, dengan metastasis ke tulang, saluran cerna, organ ginekologi dan rongga peritoneum. Struktur kompleks ILC ini sebagian juga dapat dijelaskan oleh sejumlah besar varian. Varian ini dapat didaftarkan sebagai solid, alveolar, pleomorphic, mixed ductal/lobular, tubulolobular, signet ring cell dan tipe histiocytic.²⁸

2. Invasif duktal karsinoma (NOS)

Karsinoma payudara yang paling umum ditemukan adalah karsinoma duktal invasif. Jenis karsinoma payudara ini sering berkembang melalui urutan yang dapat mencakup atypia datar, hiperplasia duktal atipikal, karsinoma duktal in situ (DCIS), dan akhirnya karsinoma duktal invasif. Karsinoma duktal invasif yang dilakukan deteksi dini dan memiliki prognosis yang baik setelah tindakan operasi karena proses metastasis membutuhkan waktu beberapa tahun terjadinya metastasis.²⁹

3. Karsinoma tubular

Karsinoma tubular payudara adalah neoplasma tingkat rendah yang berbeda dan relatif jarang sekitar 1 sampai 2% dari kanker payudara invasif, gambaran klinis karsinoma payudara tubular mungkin tidak menimbulkan gejala apapun. Adanya benjolan yang dapat tumbuh cukup besar yang dideteksi dengan pemeriksaan payudara sendiri atau di pemeriksa oleh dokter. Karsinoma tubular biasanya memiliki kecil benjolan yang berdiameter <1 cm dan konsistensinya keras atau keras. Struktur tubular

terdiri dari berdeferensiasi yang baik dengan lumina terbuka, dan satu lapisan dikelilingi banyak stroma. Karsinoma tubular payudara tampak tidak agresif, histologis, kecil terjadinya kekambuhan secara lokal, menyebar ke kelenjar getah bening aksila, dan bermetastasis jauh. Diagnosis karsinoma tubular dapat ditegakkan dari pemeriksaan histopatologi dari intraoperatif dan biasanya diagnosis karsinoma lobular payudara memiliki prognosis yang baik. Karsinoma tubular secara makroskopis sering muncul seperti abu-abu yang tidak jelas hingga massa putih, keras atau keras dengan diameter antara 0,2 cm dan 2 cm; kebanyakan berukuran <1,5 cm dan histopatologi dari karsinoma tubular memiliki ciri khas dominasi tubulus terbuka yang terdiri dari satu lapisan sel epitel yang menutupi lumen bening. Ini harus mencakup lebih dari 90% tumor. Tubulus umumnya merupakan campuran bentuk oval atau bulat dan bersudut dan tersusun sembarangan. Sel-selnya berukuran kecil hingga sedang, teratur dengan sedikit pleomorfisme nukleus, nukleolus yang tidak mencolok, dan gambaran mitosis yang sedikit. Sel-sel myoepithelial tidak ada di sekitar tubulus, tetapi beberapa mungkin memiliki lapisan membran basement yang tidak lengkap di sekelilingnya. Fitur sekunder namun esensial adalah stroma desmoplastik seluler, biasanya menyertai struktur tubular. Karsinoma tubular terjadi terkait dengan atypia epitel datar, karsinoma duktal derajat rendah in situ, dan neoplasia tubular yang lebih jarang.³⁰

4. Karsinoma medullari

Karsinoma payudara medullari (MBC) adalah karsinoma dengan infiltrasi limfoid, pertumbuhan syncytial dan tingkat metastasis yang rendah dengan prognosis yang baik. MBC memiliki penampilan makroskopis putih mengkilap yang berbeda dari penampilan makroskopis karsinoma duktal invasif terlihat berpasir kuning dan Gambar mikroskopis karsinoma medular terlihat memiliki pola multinodular, serta area nekrosis

geografis. Karsinoma meduler salah satu kasus yang jarang terjadi. Karsinoma meduler hampir selalu ER⁻, PR⁻, dan *HER2*/^{neu-}. Ekspresi protein p53 yang berlebihan akibat mutasi *TP53* sering terjadi. MBC terbagi menjadi dua yaitu; karsinoma meduler tipikal dan karsinoma meduler atipikal yang memiliki prognosis relatif baik meskipun histomorfologinya berdiferensiasi buruk dan kriteria diagnostiknya menunjukkan reproduktifitas antar-pengamat terendah di antara semua subtipe tumor payudara.^{31,32}

5. Karsinoma mucinous

Karsinoma mucinous adalah jenis kanker payudara khusus, yang muncul dengan sejumlah besar musin ekstraseluler. Karsinoma mucinous dibagi menjadi dua subtipe utama, tipe murni dan tipe campuran. Tipe mucinous murni hampir secara eksklusif terdiri dari jaringan tumor dengan produksi musin ekstraseluler, sedangkan subtipe campuran juga mengandung komponen epitel duktus invasif tanpa musin. Karsinoma mucinous pada payudara memiliki bentuk tumor yang tidak biasa, sering muncul sebagai massa berlobus, berbatas tegas pada mamografi, sonografi, dan pencitraan MRI. Karsinoma mucinous memiliki prognosis yang lebih baik dari pada karsinoma payudara invasif.³³

6. Neuroendokrin tumor

Neoplasia neuroendokrin (NEN) adalah kelompok tumor heterogen langka yang berasal dari sistem endokrin difus dengan perilaku klinis bervariasi tergantung pada diferensiasi tumor. Neoplasia neuroendokrin dapat terjadi di hampir semua sistem organ, Tumor diduga timbul dari diferensiasi endokrin karsinoma payudara daripada dari sel endokrin yang sudah ada sebelumnya dengan transformasi ganas. Berdasarkan klasifikasi WHO, NEN dapat dikelompokkan berdasarkan diferensiasi histologisnya menjadi low- (grade 1; G1), intermediate- (grade 2; G2), dan high-grade

(grade 3; G3) tumor neuroendokrin (NET) dan karsinoma neuroendokrin berdiferensiasi buruk (NEC), menampilkan indeks proliferasi Ki67 yang sangat tinggi dan/atau tingkat mitosis. Karsinoma berdiferensiasi buruk berhubungan dengan perkembangan yang cepat dalam jangka panjang memiliki prognosis yang buruk.³⁴

7. Karsinoma papiler invasif

Karsinoma papiler invasif adalah tumor ganas infiltrasi langka yang ditandai dengan kelompok papiler sel atipikal dengan latar belakang reaksi desmoplastik. Karsinoma papiler invasif paling sering lesi papiler ganas (20%). Neoplasma papiler kelompok dari lesi payudara yang heterogen, mulai dari jinak hingga in situ dan tumor ganas invasif.³⁵ Pertumbuhan di dalam duktus, sebagian besar tumor payudara papiler ganas adalah in situ, termasuk karsinoma papiler enkapsulasi dan solid.³⁶ Karsinoma Papiler Invasif pada payudara jarang terjadi pada wanita pascamenopause.³⁷

8. Karsinoma mikropapilari invasif (IMPC)

Karsinoma micropapillary invasif (IMPC) adalah jenis tumor histologis yang langka, pertama kali pada kanker payudara duktus invasif. karsinoma micropapillary invasif (IMPC) dicirikan sebagai sarang sel tumor dengan polarisasi terbalik, hadir dalam ruang seperti celah. IMPC sering berkaitan dengan invasi limfovaskular yang memiliki prognosis buruk. IMPC dapat invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening regional yang dapat terjadi keganasan pada organ lain seperti paru-paru, kandung kemih, ovarium atau kelenjar ludah yang memiliki prognosis yang buruk.³⁶

9. Karsinoma apokrin

Karsinoma apokrin payudara invasif adalah kanker payudara primer yang langka yang ditandai dengan sel-sel apokrin dengan sitoplasma eosinofilik dan granular yang melimpah, inti yang terletak di tengah hingga eksentrik dengan nukleolus yang menonjol dan batas sel yang khas. Epitel apokrin mammae memiliki profil reseptor steroid karakteristik yang negatif

untuk reseptor estrogen-alfa (ER) panjang penuh dan reseptor progesteron (PR) dan reseptor androgen (AR) positif. Kehadiran sel-sel apokrin di lebih dari 90% populasi tumor mendefinisikan karsinoma apokrin invasif, tetapi perlu memiliki profil karakteristik imunohistokimia (IHC) dari reseptor steroid (ER-/PR-/AR+) untuk memenuhi syarat sebagai "murni" karsinoma apokrin (PAC). PAC yang didefinisikan secara ketat tersebut merupakan <1% dari semua kanker payudara.

10. Karsinoma metaplastik

Karsinoma metaplastik adalah karsinoma invasif yang agresif, ditandai dengan komponen dominan diferensiasi metaplastik (skumosa, gelendong dan mesenkim). Kurang dari 1% mempengaruhi wanita pascamenopause dengan usia 55 tahun jarang terjadi metastasis. Gambar umum mikroskopis karsinoma metaplastik adalah komponen IDC tipikal yang bergabung dengan jaringan metaplastik dominan, termasuk sel skuamosa dengan atau tanpa diferensiasi sel spindel, atau diferensiasi mesenkimal seperti kondroid, tulang, dan diferensiasi mioepitel. Karsinoma myoepithelial (myoepithelioma ganas) mewakili entitas yang sama dengan karsinoma sarcomatoid (metaplastik) dengan diferensiasi myoepithelial.³⁸

11. Karsinoma banyak lipid

Karsinoma banyak lipid adalah subtype khusus karsinoma mammae yang sangat langka, dengan jumlah kasus kurang dari 1%-1,6%, yang sebagian besar (90%) sel neoplastik mengandung lipid netral sitoplasma yang melimpah. Karsinoma banyak lipid mencakup rentang usia yang luas dari 33 sampai 81 tahun. Belum diketahui pasti karsinoma kaya lipid sebagai tumor agresif. Gambar mikroskopis terlihat sel-sel tumor menginfiltrasi stroma dengan pola pertumbuhan duktal atau lobular, dan sel-sel tumor yang memiliki sitoplasma berbusa atau bervakuol mengandung banyak lemak netral intrasitoplasma yang ditunjukkan oleh

pewarnaan O merah minyak. Sel-sel tumor biasanya menunjukkan nukleus bulat hingga oval yang seragam dengan nukleolus yang menonjol.³⁸

12. Karsinoma Onkositik

Karsinoma onkositik adalah varian kanker payudara yang sangat langka karena beberapa kasus telah dilaporkan, karena beberapa kasus salah didiagnosis sebagai karsinoma apokrin. Usia rata-rata kejadian adalah 66 tahun. Sel-sel onkositik merupakan lebih dari 70% sel tumor untuk menunjuk tumor sebagai subtype onkositik. Sel-sel onkositik memiliki sitoplasma eosinofilik karena jumlah mitokondria yang tinggi. Karsinoma onkositik menunjukkan lembaran padat sel besar yang memiliki banyak granular, sitoplasma eosinofilik kuat dengan inti pleomorfik yang memiliki nukleolus yang menonjol dan batas sel yang jelas.³⁸

13. Karsinoma kistik adenoid

Karsinoma kistik adenoid adalah varian yang sangat jarang dari karsinoma mammae dengan lesi ganas tingkat rendah terkait dengan prognosis yang menguntungkan. Ini menyumbang 0,1% dari semua kanker payudara. Usia penderita karsinoma kistik adenoid antara 25 sampai 80 tahun, tetapi lebih sering terjadi pada wanita menopause. Karsinoma kistik adenoid dapat bermetastasis pada kelenjar aksila dengan metastasis jauh terjadi sekitar 10% kasus, dan paru-paru salah satu tempat yang paling umum. Gambar mikroskopis pada karsinoma kistik adenoid tampak sel-sel tumor yang terdiri dari tipe sel epitel dan mioepitel tersusun dalam tiga pola dasar: tubular, cribriform, dan solid. Sel-sel tumor secara khas tersusun menjadi dua jenis struktur: ruang kelenjar sejati, dilapisi oleh sel tumor epitel dan mengandung musin PAS-diastase-positif. Pseudolumina, dikelilingi oleh sel-sel mioepitel, dihasilkan dari invaginasi stroma; kadang-kadang, pseudolumina diisi oleh sferula kecil atau silinder dari bahan hialin. Jenis sel ketiga kadang-kadang terlihat dalam beberapa kasus yang terdiri dari elemen sebaceous yang kadang-kadang banyak.³⁸

14. Karsinoma sel asinik

Karsinoma sel asinik adalah subtipe khusus karsinoma payudara yang sangat langka menyerang wanita usia 35 sampai 80 tahun (rata-rata 56 tahun). Gambar makroskopis tampak bervariasi tergantung pada derajat tumor. Kombinasi area mikroglandular, mikrositik, dan padat sering terjadi pada area nekrosis seperti komedo. Sel-sel tumor besar memiliki sitoplasma eosinofilik granular yang melimpah, dan butirannya kasar dan merah mirip dengan sel paneth. Sel-selnya hambar dengan inti bulat ke ovoid.³⁸

15. Karsinoma Sebaceous

Karsinoma sebaceous payudara adalah karsinoma primer dari adneksa kulit yang tumor epitel ganas berasal dari kelenjar sebaceous. Karsinoma sebaceous payudara ditandai dengan pola pertumbuhan lobular pada sel-sel tumor yang bercampur dengan sel-sel yang menjadikan diferensiasi sebaceous sebanyak 50%. Karsinoma sebaceous payudara diketahui jumlah kasus keganasan tertinggi yang memiliki metastasis kelenjar getah bening aksila namun memiliki prognosis yang baik setelah operasi.³⁹

16. Karsinoma payudara inflamasi

Karsinoma payudara inflamasi jarang terjadi, terhitung 1 sampai 5 persen dari semua kanker payudara yang didiagnosis di Amerika Serikat. Sebagian besar kanker payudara yang meradang adalah karsinoma duktal invasif, yang berarti mereka berkembang dari sel yang melapisi saluran susu payudara dan kemudian menyebar ke luar saluran.⁴⁰

17. Karsinoma mikroinvasif

Karsinoma mikroinvasif adalah lanjutan sel kanker di luar membran dasar ke jaringan yang berdekatan dengan tidak fokus lebih dari 0,1 cm dalam dimensi terbesar, dan secara formal termasuk karsinoma mikroinvasif dalam sistem pementasan T, di mana penyakit ini dikategorikan sebagai T1mi. Karsinoma mikroinvasif dapat bermetastasis pada aksila, dan metastasis kelenjar getah

bening berkisar antara 0% sampai 20%. Ekspresi biomarker sering menunjukkan negatif reseptor hormon, HER2 positif, overekspresi p53, dan indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi.⁴¹

18. Karsinoma papiler invasif

Karsinoma papiler invasif pada payudara adalah kanker yang jarang terjadi pada wanita pascamenopause. Intraductal papilloma (IDP) adalah proliferasi papiler jinak yang timbul di dalam duktus di lokasi sentral atau perifer. Pengungsi sentral seringkali besar dan soliter, melibatkan duktus laktiferus; sedangkan IDP perifer biasanya kecil dan multipel, melibatkan saluran kecil. Gejala klinis, IDP sentral sering muncul sebagai massa, teraba atau terdeteksi pada pencitraan. Pasien dapat datang dengan cairan puting bening atau serosanguineous. Hasil histologis, papiloma sentral dan perifer terdiri dari proliferasi epitel yang didukung oleh inti fibrovaskular arborisasi. kemungkinan kematian dengan IPC invasif adalah 1,4% dalam 5 tahun dan 5,4% dalam 10 tahun.⁴²

2.8 Gambaran Klinis

Karsinoma payudara dapat berkembang secara diam-diam tidak menimbulkan gejala. Karsinoma payudara biasanya sering menyebabkan adanya keluhan benjolan tanpa rasa sakit atau nyeri di daerah payudara yang di jumpai secara tidak sengaja. Karsinoma payudara juga dapat menyebar ke KGB di ketiak atau di sekitar payudara yang menimbulkan benjolan. Gejala dapat berupa benjolan yang bermassa atau tanpa massa dengan ada rasa nyeri dan tidak ada rasa nyeri pada daerah di payudara. Benjolan kecil sulit dibedakan tumor jinak dengan tumor ganas.⁴³ Penyebab benjolan pada wanita dapat berupa fibroadenoma atau kista, atau hanya variasi normal pada jaringan payudara yang dikenal sebagai fibrokistik. Beberapa penyebab munculnya benjolan, yaitu:

1. Fibrokistik merupakan kondisi jinak yang muncul sebelum periode menstruasi dan kemudian membaik setelah menstruasi. Perubahan fibrokistik tidak meningkatkan resiko karsinoma payudara.
2. Fibroadenoma merupakan benjolan tunggal non-karsinoma yang memiliki konsistensi kenyal. Benjolan dapat digerakan dengan mudah di dalam payudara dan biasanya tidak lunak. Benjolan sering terjadi selama masa reproduksi. Tidak memiliki sel tumor atau dapat menjadi karsinoma. Kecuali, dalam kasus yang jarang terjadi.
3. Kista yang merupakan kantung berisi cairan dan membentuk seperti buah anggur lunak yang memiliki konsistensi lunak
4. Tumor filoides
5. Adenosis sklerosis
6. Nekrosis lemak
7. Karsinoma payudara
8. Lipoma
9. Abses payudara.

Gejala lain karsinoma payudara dijumpai adanya pembengkakan di seluruh atau sebagian payudara , iritasi kulit (*dimpling*), nyeri payudara, puting memerah, mengelupas, keluarnya sekret dari puting payudara (darah, cairan jernih hingga kuning, hijau, atau berupa seperti nanah). Kelainan jinak seperti fibrocystic disease dan papiloma intraduktal juga bisa bergejala seperti malaise, nyeri tulang, dispnea dan kehilangan berat badan adalah keluhan yang jarang terjadi. Indikasi adanya metastasis jauh bila tumor sudah membesar, perlekatan akan tampak jelas. Tumor ganas biasanya memiliki konsistensi yang keras.^{18,44,45}

2.9 Identifikasi Kelenjar Getah Bening Sentinel Karsinoma Payudara

2.9.1 Biopsi

Biopsi merupakan pemeriksaan yang dilakukan dibawah mikroskop untuk menegakkan diagnosis. Biopsi digunakan untuk menentukan jinak atau ganas jaringan. Biopsi pada payudara dapat dilakukan dengan sitologi atau histopatologi untuk mendiagnosis. Biopsi sendiri dapat digunakan dengan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) atau melalui intraoperatif yang merupakan salah satu prosedur diagnostik awal untuk mengevaluasi nodul di payudara.^{19,46}

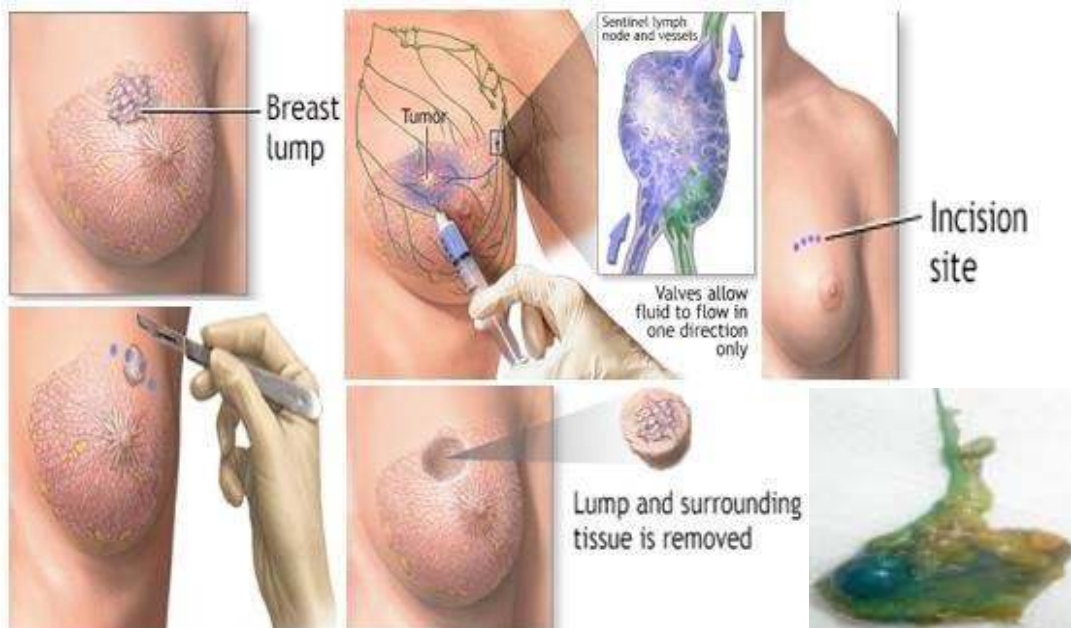
2.9.2 Biopsi Kelenjar Getah Bening Sentinel (SLNB)

Pada tahun 1992, Marton Et Al menjelaskan pertama kalinya tentang keganasan akan menyebar menurut pola yang bertahap, SLNB digunakan untuk mengurangi eksisi KGB yang tidak perlu.⁴⁷ SLNB merupakan pemeriksaan intraoperatif yang standar emas yang disarankan pada pasien karsinoma stadium awal untuk menentukan, apakah sel tumor bermetastasis pada kelenjar getah bening. Bila metastasis SLN lebih besar dari 0,2 mm positif ditemukan mengandung metastasis, kemungkinan KGB lainnya juga mengandung sel-sel ganas.⁸ SLNB salah satu pemeriksaan yang sensitif, akurat, aman, dan tingkat negatif palsu yang rendah juga morbiditas yang rendah. SLNB dapat menghindari operasi yang berulang untuk mendiagnosa. Identifikasi dengan teknik pemetaan limfatik dengan pewarna sianin, pewarna biru , zat radioaktif atau dapat dilakukan dengan kombinasi keduanya. Negara-negara berkembang seperti Indonesia, pewarna sianin belum tersedia, tapi pewarna biru masih menjadi pilihan untuk membantu menegakkan diagnosa. Biopsi kelenjar getah bening Intraoperatif dapat menggunakan pewarna biru 1% periareolar 2,5 cc atau kombinasi dengan 2 cc injeksi peritumoral untuk tumor ukuran >3 dan injeksi pada posisi superolateral pewarna biru 1% dalam evaluasi kelenjar getah bening sentinel dan dilakukan prosedur pembedahan.^{11 48}

2.9.3 Prosedur SLNB

Untuk mengetahui kelenjar getah bening yang mengalami metastasis sel tumor, pemetaan limfatik dilakukan satu hari sebelum biopsi atau pada hari yang sama dilakukan biopsi sebelum operasi. Kelenjar getah bening dan saluran getah bening eferen yang menjadi biru didefinisikan sebagai kelenjar getah bening sentinel.⁸ SLNB bermanfaat untuk menghindari dilakukannya dua kali operasi. Langkah biopsi kelenjar getah bening sentinel intraoperatif :

1. Anestesi dilakukan sebelum tindakan pembedahan pada daerah jaringan kelenjar getah bening sentinel yang akan di eksisi.
2. Setelah anestesi dilakukan, pewarna biru 1% sebanyak 2,5 cc disuntikan dengan jarum halus secara intradermal pada periareolar atau mengkombinasikan 2 cc pewarna biru dan zat radioaktif disuntikan secara intradermal pada peritumoral untuk mewarnai limfatik eferen dan nodul sentinel menjadi biru. (gambar 2.2)
3. Melakukan pemijatan (*massage*) secara lembut selama 5 menit untuk membantu menyebarkan warna ke dalam pembuluh limfatik dan kelenjar getah bening sentinel sebelum menyayat kulit pada daerah kelenjar getah bening sentinel.
4. Intraoperatif kelenjar getah bening sentinel di identifikasi langsung dengan melihat warna biru pada kelenjar getah bening dan limfatik eferen dibantu dengan probe gamma.
5. Ahli bedah melakukan eksisi kelenjar getah bening sentinel pada bagian yang menyerap pewarna biru. (gambar 2.2)
6. Setelah mengeksisi kelenjar getah bening sentinel, dibungkus dengan bantalan tefla yang dibubuhi NaCl.
7. Menempatkan di dalam wadah yang tertutup dan bersih.^{49,50}



Gambar 2.2 Ilustrasi biopsi kelenjar getah bening sentinel (sentinel lymph node biopsy)³⁰

2.9.4 Pemeriksaan Intraoperatif (Sitologi Imprin dan Potong Beku)

Pemeriksaan intraoperatif adalah teknik yang optimal untuk menilai metastasis karsinoma pada kelenjar getah bening sentinel. Sitologi imprin dan potong beku modalitas konsultasi diagnostik intraoperatif yang dapat diandalkan dalam menilai metastasis yang akurat dan cepat dalam hitungan menit dapat membuat keputusan terapi yang tepat.⁵¹ Penemuan karsinoma metastatik intraoperatif pada kelenjar getah bening sentinel memungkinkan ahli bedah untuk melakukan diseksi aksila lengkap selama prosedur operasi yang sama sehingga pasien tidak perlu melakukan operasi dua kali.⁵²

A. Sitologi Imprin

Sitologi imprin merupakan pemeriksaan intraoperatif yang memiliki akurasi yang baik dalam evaluasi tumor yang telah digunakan dalam beberapa dekade terakhir untuk menentukan penanganan yang tepat.⁵³ Pada tahun 1998

sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa penilaian sitologi imprin kelenjar getah bening sentinel memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sama baiknya dengan potong beku. Sitologi imprin sebagai metode pilihan untuk dilakukan penilaian intraoperatif kelenjar getah bening sentinel, metode sitologi imprin juga didukung oleh pernyataan konsensus pada tahun 1999 dari *Collage of American Pathologists* yang secara teknis sederhana, cepat, murah, tidak menggunakan banyak jaringan, minim kehilangan atau kerusakan pada jaringan kelenjar getah bening sentinel. Sitologi imprin menggunakan pewarnaan giemsa. Evaluasi permanen dapat dilakukan dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin dan imunohistokimia sitokeratin.⁵²

1) Kelebihan Sitologi Imprin

Sitologi imprin merupakan pemeriksaan intraoperatif yang memiliki sensitivitas, spesifisitas, akurasi yang baik, cepat, murah dan sederhana dikerjakan. prosedur pemeriksaan sitologi imprin tidak kalah dengan potong beku yang memiliki akurasi yang baik dan dapat dilakukan pada rumah sakit yang memiliki keterbatasan fasilitas medis dan pengerjaannya mudah untuk dilakukan. Bila hasil pemeriksaan ahli patologi anatomi menemukan ada keganasan pada jaringan, maka jaringan dapat segera diangkat saat itu. tetapi bila tidak ditemukan keganasan, maka tindakan operasi dapat dihentikan.⁵⁴

2) Kekurangan Sitologi Imprin

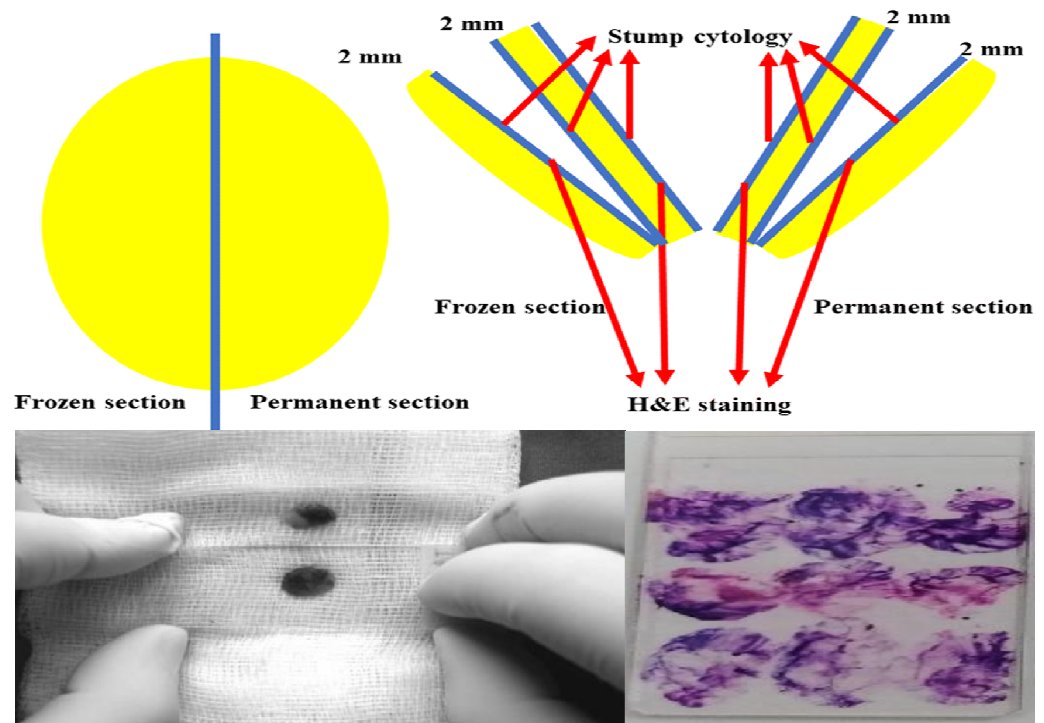
Akurasi sitologi imprin yang tidak kalah dengan potong beku, diketahui tidak dapat menganalisis kedalaman infiltrasi yang ada pada jaringan dan tumor yang berdiferensiasi dengan stroma fibrosa padat tidak dapat diinterpretasikan dengan metode sitologi imprin.⁵⁴

3) Prosedur Sitologi Imprin

Adapun prosedur sitologi imprin yaitu :

1. Jaringan yang sudah dieksisi diambil untuk dilakukan sitologi imprin

2. Nodul sentinel kelenjar getah bening dibelah menjadi dua bagian dengan sumbu terpanjang. (gambar 2.3)
3. SLN >5 mm diiris kembali menjadi 2 mm, SLN <5 mm dibelah dua untuk menjadi preparat. (gambar 2.3)
4. jaringan yang sudah teriris rata ditempelkan dengan lembut pada objek gelas bersih yang telah diberi label. (gambar 2.3)
5. Fiksasi jaringan dengan alkohol etanol 95% dan dengan cepat jaringan dikeringkan 5-6 detik.
6. Setelah dikeringkan, Jaringan dilakukan pewarnaan dengan menggunakan giemsa. (gambar 2.3)
7. Mengevaluasi dibawah mikroskop cahaya.^{49,54}

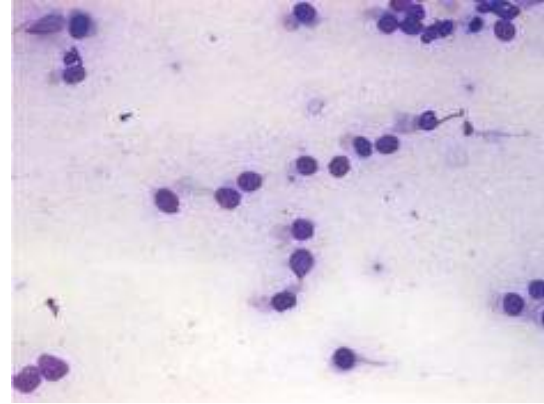


Gambar 2.3 Ilustrasi ahli patologi melakukan sitologi imprin^{55,56}

4) Gambar Sitologi Imprin Jaringan Kelenjar Getah Bening Sentinel Payudara



Gambar 2.5 Pewarnaan giemsa pada limfosit perbesaran 400x.⁵⁷



Gambar 2.4 Pewarnaan giemsa pada sel karsinoma lobular perbesaran 400x.⁵⁷

Gambar 2.4 dan 2.5

Hasil preparat pada Karsinoma lobular invasif bermasalah karena sel-sel pada memiliki tingkat histologis yang rendah, kohesif yang buruk dan menyerupai sel limfoid secara morfologis. Pada karsinoma lobular bermetastasis biasa tampak sel tunggal dan tidak membentuk kelompok kohesif. Terdapat deposit metastatik <2mm dianggap mikrometastasis.⁵⁷

B. Potong Beku

Potong beku merupakan pemeriksaan yang menggunakan *cyrostat* untuk membekukan jaringan. *Cyrostat* adalah kotak pendingin yang berisi mikrotom untuk membuat irisan mikroskopis. Suhu di dalam *cyrostat* sekitar -20° hingga -30°C untuk membuat jaringan potong beku pada preparat membutuhkan waktu sekitar 5-10 menit. Jaringan disemprotkan aerosol beku kemudian memasukan ke dalam *cyrostat* untuk dipotong. Bagian jaringan yang telah dipotong dibuat preparat dan diberi alkohol 95%, kemudian dilakukan

pewarnaan hematoksin-eosin (H&E). Selesai dibuat preparat, ahli patologi anatomi mengevaluasi preparat dibawah mikroskop untuk menemukan diagnosa. Potong beku teknik diagnostik intraoperatif yang dapat diandalkan dengan sensitivitas, spesifisitas dan akurasi yang sangat baik. Pelaksanaan prosedur pembedahan, potong beku berperan membantu ahli bedah untuk mendapatkan diagnosis yang cepat dari proses patologis.⁵⁸

1) **Kelebihan Potong Beku**

Potong beku metode pemeriksaan yang cepat, aman, dan memiliki sensitivitas yang lebih baik dari sitologi imprin dan potong beku memiliki hasil sensitivitas yang sangat baik pada pemeriksaan makro-metastasis. Bila hasil pemeriksaan ahli patologi anatomi menemukan keganasan pada jaringan, maka tindakan operasi dapat dilanjutkan untuk mengangkat jaringan yang terdapat sel tumor. Bila tidak ditemukan keganasan, maka operasi dapat dihentikan pada saat itu juga. Potong beku juga mampu membedakan karsinoma in situ dan lesi infiltrasi dari lesi payudara jinak.⁵¹

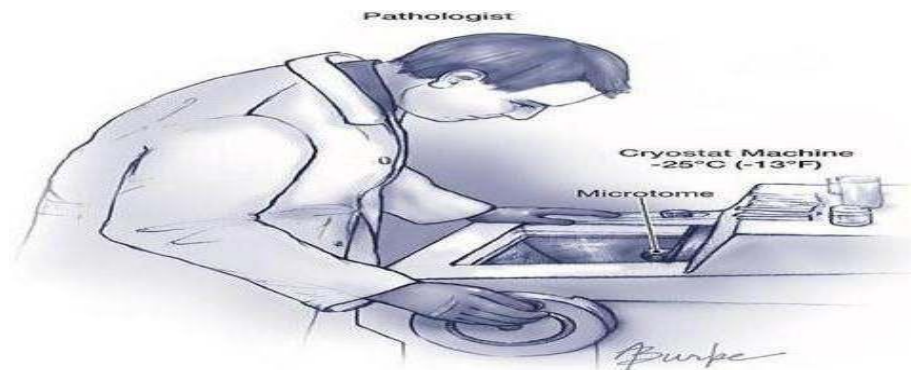
2) **Kekurangan Potong Beku**

Potong beku merupakan salah satu pemeriksaan yang mahal dan membutuhkan keahlian yang khusus dalam pengerjaannya. Pemeriksaan potong beku juga tidak dapat dilakukan pada rumah sakit yang fasilitasnya terbatas, akibat mahalnya alat potong beku.⁵⁸ Untuk mendapatkan diagnosis yang akurat potong beku memerlukan banyak jaringan, yang memungkinkan ada kehilangan jaringan yang mempengaruhi deteksi metastasis. Berbeda dengan sitologi imprin yang tidak banyak menggunakan jaringan untuk mendiagnosis dan cara kerja yang rumit.⁴⁶ Potong beku diketahui kurang sensitif dalam pemeriksaan mikro-metastasis, tetapi saat dilakukan pemeriksaan makro-metastasis potong beku memiliki hasil sensitivitas yang baik.⁸

3) **Prosedur Potong Beku**

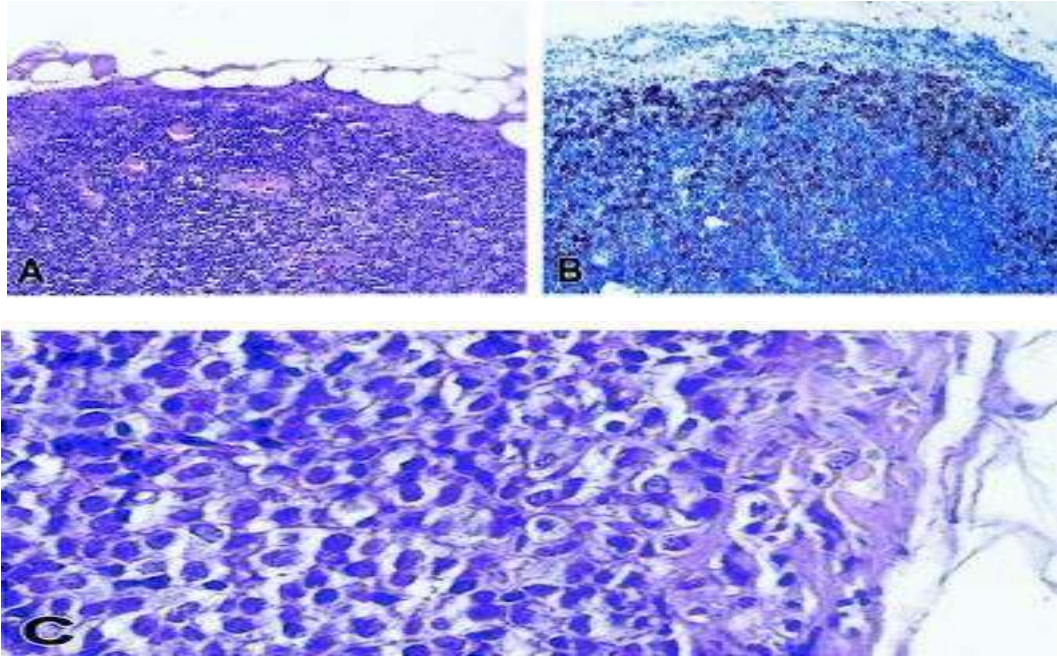
Prosedur potong beku dapat dilakukan hanya dalam waktu beberapa menit. Adapun prosedurnya, yaitu :

1. Jaringan kelenjar getah bening sentinel dibagi dua bagian lebih kecil dari bentuk sumbu terpanjang menjadi irisan setebal 1-2 mm dan yang lebih besar di iris masing- masing 3-5 μm .
2. Jaringan dibekukan dengan menyemprotkan aerosol beku
3. Memasukan jaringan ke dalam cryostat dengan suhu -20 sampai -30 °C untuk pembekuan dan pemotongan jaringan dengan mikrotom membentuk jaringan preparat pada objek gelas. (gambar 2.7)
4. Kemudian preparat diberikan pewarnaan hematoksilin dan eosin (H&E)
5. Ahli patologi anatomi yang memiliki pengalaman mengevaluasi preparat dibawah mikroskop untuk mendapatkan diagnosis yang akurat.⁵⁹



Gambar 2.6 Ilustrasi ahli patologi dan alat potong beku (*cryostat*).⁴⁶

4) **Gambaran Histopatologi Potong Beku jaringan kelenjar Getah Bening Sentinel payudara**



Gambar 2.7 Intraoperatif karsinoma lobular.⁶⁰

Gambar (A)

Bagian beku dari node sentinel tampak dengan ada karsinoma lobular dengan pewarnaan H&E menggunakan pembesaran 200X.⁶⁰

Gambar (B)

Pewarnaan imunohistokimia untuk sitokeratin dari kelenjar getah bening sama seperti pada bagian gambar A jaringan kelenjar getah bening sebagian digantikan oleh karsinoma lobular dan memberikan gambar yang disebut pola “shot gun” (AE1/AE3 & Hematoksilin 200X).⁶⁰

Gambar (C)

Pembesaran daya tinggi dari jaringan kelenjar getah bening sentinel yang sama. Sel tumor tidak dapat dibedakan dari limfosit dengan pembesaran 400X menggunakan pewarnaan H&E.⁶⁰

2.9 Uji Diagnostik

2.9.1 Sensitivitas

Sensitivitas adalah proporsi subjek yang sakit dengan hasil uji diagnostik positif (positif benar) dibanding seluruh subjek yang sakit (positif benar + negatif semu), atau kemungkinan bahwa hasil uji diagnostik positif bila dilakukan pada sekelompok subjek yang sakit. Pada tabel 2x2, sensitivitas = $a : (a + c)$.⁶¹

2.9.2 Spesifisitas

Spesifisitas merupakan proporsi subjek sehat yang memberikan hasil uji diagnostik negatif (negatif benar) dibandingkan dengan seluruh subjek yang tidak sakit (negatif benar + positif semu), atau kemungkinan bahwa hasil uji diagnostik akan negatif bila dilakukan pada sekelompok subjek yang sehat. Dalam tabel hasil uji diagnostik, spesifisitas = $d : (b+d)$.⁶¹

2.9.3 Nilai Prediksi Positif

Nilai prediksi positif adalah probabilitas seseorang benar-benar menderita penyakit bila hasil uji diagnostiknya positif. Dalam tabel 2x2, dan membandingkan antara subjek dengan hasil uji positif benar dengan positif benar + Positif Semu, atau Nilai prediksi positif = $a : (a+b)$.⁶¹

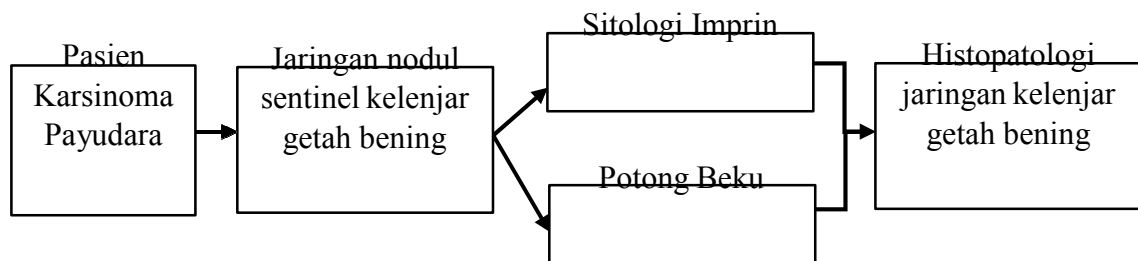
2.9.4 Nilai Prediksi Negatif

Nilai prediksi negatif adalah probabilitas seseorang tidak menderita penyakit bila hasil ujinya negatif. Dalam tabel 2x2 maka nilai prediksi negatif = $d : (c+d)$. Nilai juga disebut sebagai *posterior probability* karena ditetapkan

setelah hasil uji diagnostik diketahui. Nilai sangat berfluktuasi, tergantung pada prevalens penyakit, sehingga disebut sebagai bagian yang tidak stabil dari uji diagnostik (*vide infra*).⁶¹

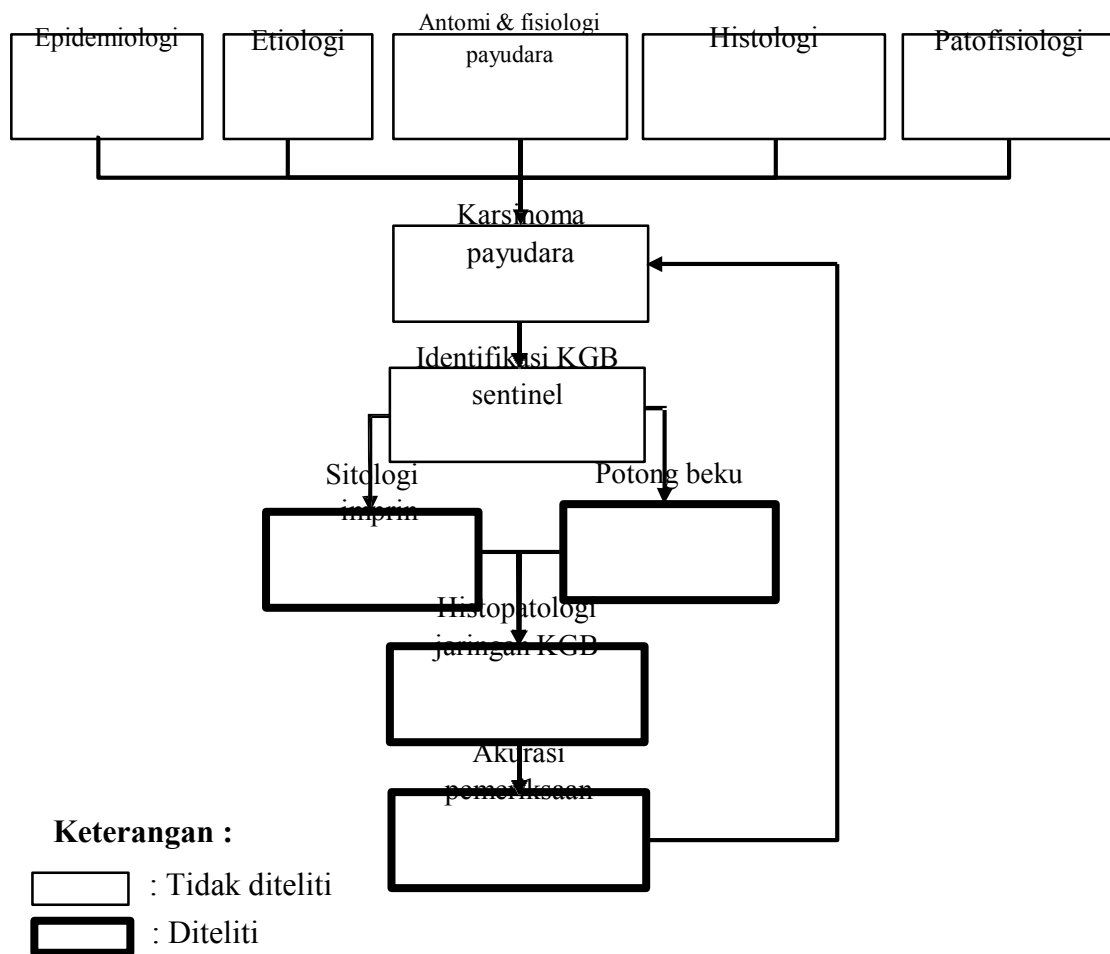
		<u>Baku Emas</u>		<u>Total</u>
		<u>Positif</u>	<u>Negatif</u>	
<u>Uji</u>	<u>Positif</u>	a	b	a+b
	<u>Negatif</u>	c	d	c+d
<u>Total</u>		a+c	b+d	a+b+c+d

2.10 Kerangka Konsep



Bagan 2.1 Kerangka konsep

2.11 Kerangka Teori



Bagan 2.2 Kerangka teori

BAB 3

METODELOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan analitik retrospektif dengan desain *cross-sectional* untuk membandingkan akurasi sitologi imprin dengan histopatologi potong beku pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara di RS Murni Teguh Medan.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Murni Teguh Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan November - Desember 2022

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target dari penelitian ini adalah semua penderita yang terdiagnosis karsinoma payudara di Rumah Sakit Murni Teguh Medan.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah semua penderita yang didiagnosis karsinoma payudara dan dilakukan pemeriksaan sitologi imprin, histopatologi potong beku di Rumah Sakit Murni Teguh Medan pada tahun 2018-2020.

3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

3.4.1 Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien karsinoma payudara yang dilakukan pemeriksaan sitologi imprin dan histopatologi potong beku di Rumah Sakit Murni Teguh Medan tahun 2018-2020 yang memenuhi kriteria.

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Sampel penelitian diperoleh secara perhitungan besar sampel. Pasien penderita karsinoma payudara yang dilakukan pemeriksaan jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dengan metode sitologi imprin dan histopatologi potong beku di Rumah Sakit Murni Teguh Medan tahun 2018-2020.

3.5 Estimasi Besar Sampel

Estimasi besar sampel minimal dihitung dengan rumus besar sampel menggunakan uji hipotesis untuk penelitian analitik kategorik tidak berpasangan. Besar nilai kesalahan tipe I (α) = 0,05 maka $Z\alpha = 1,96$; besar nilai kesalahan tipe II (β) = 0,20 maka $Z\beta=0,84$. Berdasarkan penelitian sebelumnya proporsi pada kelompok yang diambil dari pustaka (P1) adalah 0,11 dan perbedaan klinis yang diinginkan (P1-P2) adalah 0,44.⁶² Maka besar sampel adalah:

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z\alpha\sqrt{P_1Q_1} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96\sqrt{0,11 \times 0,89} + 0,84\sqrt{0,11 \times 0,89 + 0,55 \times 0,45}}{0,11 - 0,55} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96\sqrt{0,442} + 0,84\sqrt{0,3454}}{0,44} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,303 + 0,493}{0,44} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = (4,08)^2$$

$$n_1 = n_2 = 16,64 \rightarrow 17$$

$$n = 34$$

Keterangan:

$$\sigma_1 = 0,11 \quad \sigma_2 = 0,45$$

$$\sigma_2 = 0,55 \quad \sigma_3 = 0,84$$

$$\sigma = 0,33 \quad \sigma = 0,67$$

$Z\alpha$ = Standar deviasi pada kesalahan tipe I (1,96)

$Z\beta$ = Standar deviasi pada kesalahan tipe II (0,84)

P_1 = Proporsi pada kelompok yang nilainya diambil dari pustaka (0,11)

$P_1 - P_2$ = Perbedaan klinisi yang diinginkan (0,44)

Maka perhitungan besar sampel berdasarkan rumus di atas diperoleh besar sampel minimal yang dibutuhkan sebanyak 34.

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

Data pasien karsinoma payudara yang dilakukan pemeriksaan sitologi imprin dan histopatologi potong beku di Rumah Sakit Murni Teguh Medan tahun 2018-2020.

3.6.2 Kriteria Eksklusi

Sampel yang tidak memiliki data lengkap.

3.7 Prosedur Kerja

Cara kerja peneliti yaitu:

1. Mengajukan surat survei awal dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan ke RS Murni Teguh Medan untuk mendapatkan jumlah kasus pasien karsinoma payudara pada tahun 2018-2020.

2. Melakukan pengurusan *ethical clearance* dan izin penelitian dari fakultas kedokteran universitas HKBP Nommensen Medan yang ditujukan ke RS Murni Teguh Medan.
3. Setelah mendapatkan izin, peneliti mengambil data rekam medis yang didapatkan dari laboratorium patologi anatomi pada pasien karsinoma payudara yang mendapat tindakan sitologi imprin dan histopatologi potong beku di RS Murni Teguh Medan dari 2018 hingga 2020.
4. Menganalisis akurasi dari sediaan preparat sitologi imprin dan histopatologi potong beku bersama dengan satu dokter spesialis patologi anatomi yang ada di RS Murni teguh medan.

3.8 Identifikasi Variabel

3.8.1 Variabel Bebas

Variabel bebas yang digunakan pada penelitian ini adalah sitologi imprin dan histopatologi potong beku.

3.8.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening.

3.9 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil
1	Usia Penderita karsinoma payudara	Waktu lamanya hidup penderita karsinoma dalam rekam medik saat dilakukan pemeriksaan	Rekam medik	Interval	Pasien karsinoma yang dilakukan pemeriksaan sitologi.

		sitologi imprin dan potong beku.				imprin dan potong beku.
2	Suku penderita karsinoma payudara	Karsinoma dapat berkembang lebih ganas dan agresif pada keturunan yang berkulit putih.	Rekam medik	Nominal	Pasien karsinoma yang dilakukan pemeriksaan sitologi imprin dan potong beku.	
3	Pekerjaan penderita karsinoma payudara	Aktivitas yang berlebihan dalam jangka waktu tertentu dapat mempengaruhi resiko terjadinya karsinoma payudara.	Rekam medik	Nominal	Pasien karsinoma yang dilakukan pemeriksaan sitologi imprin dan potong beku.	
4	nodul sentinel kelenjar getah bening.	Organ tempat awal metastasis sel tumor dari payudara sebelum ke organ lain.	Rekam medik	Nominal	sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif.	

5	Sitologi imprin	Pemeriksaan sel yang bermetode cetak dengan menggunakan pewarnaan giemsa dan preparat dievaluasi dibawah mikroskop.	Rekam medik	Nominal	sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif.
6	Histopatologi potong beku	Pemeriksaan jaringan yang bermetode menggunakan aerosol beku untuk membekukan jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening sebelum dilakukan pewarnaan H&E.	Rekam medik	Nominal	sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif.

3.10 Analisis Data

Data yang telah diperoleh pada penelitian ini akan dilakukan analisis dengan *Chi-squared test* untuk mendapatkan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan akurasi dari sitologi imprin dan potong beku terhadap histopatologi pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara. Kemudian data akan dianalisis dengan Uji statistik *McNemar test* untuk mendapatkan hasil perbandingan dari kedua pemeriksaan disajikan dalam tabel 2x2 yaitu sitologi imprin dan potong beku terhadap histopatologi pada jaringan nodul sentinel kelenjar getah bening dari pasien karsinoma payudara.