

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### **1. Anatomi Payudara**

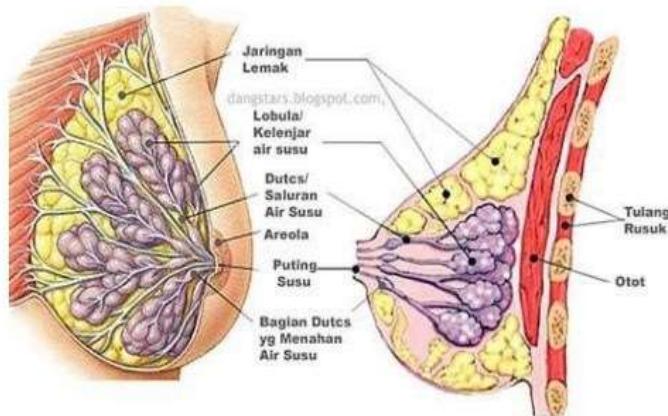
Kelenjar mamae (payudara) dimiliki oleh kedua jenis kelamin, namun kelenjar ini menjadi berkembang sangat penting pada wanita saat pubertas dan sangat sensitif terhadap hormon estrogen. Sedang pada laki-laki biasanya tidak berkembang atau rudimenter. Saat kehamilan, kelenjar mammae mencapai perkembangan puncaknya dan berfungsi untuk produksi susu (laktasi) setelah persalinan.

Pada wanita payudara mengalami perkembangan yang sempurna menjadikan bentuk yang menonjol di depan dinding dada dekat dengan komposisi jaringan glandular dan Adiposa yang tertutup kulit. Payudara terletak di atas otot pektoralis mayor dan melekat pada otot tersebut melalui selapis jaringan ikat. Variasi ukuran payudara bergantung pada variasi jumlah jaringan lemak dan jaringan ikat dan bukan pada jumlah glandular atau kelenjarnya. Jaringan glandular terdiri dari 15 sampai 20 lobus mayor, setiap lobus dialiri ductus laktiferusnya sendiri yang membesar menjadi sinus lakteferus atau ampula (Kania, 2002).

Payudara terdiri atas dua jenis jaringan yaitu jaringan kelenjar dan jaringan stromal. Jaringan kelenjar meliputi lobus dan duktus. Sedangkan jaringan stromal meliputi jaringan lemak dan jaringan ikat. Payudara terdapat dalam fasia superfisialis dinding torak ventral yang berkembang menonjol tegak dari subklavikula sampai dengan costae atau intercostae kelima sampai keenam (Nanto *et al.*, 2017). Secara umum struktur payudara terdiri dari beberapa jaringan dan lobus, yaitu :

- a. Jaringan glandular yang terdiri dari 15-20 lobus mayor, setiap lobus dialiri ductus laktiferusnya sendiri yang membesar menjadi sinus laktiferus (ampula) sebelum muncul untuk memperforasi puting dengan 15-20 mulut.
- b. Lobus-lobus dikelilingi oleh jaringan adiposa dan ligamentum suspensorium cooper. Ligamentum ini merentang dari fasia dalam pada otot pektoralis sampai

- fasia superfisialis yang terdapat tepat dibawah kulit.
- Lobus mayor membentuk menjadi 20 sampai 40 lobulus, setiap lobulus kemudian bercabang menjadi duktus-ductus kecil yang berakhir di alveoli sekretori.
  - Puting dikelilingi oleh area kulit berpigmen dengan diameter sekitar 3 cm yang disebut dengan areola. Diatas permukaan areola tersebut terdapat beberapa kelenjar sebasea yang berguna sebagai penghasil lubrikasi puting ketika menyusui (Nanto *et al.*, 2017).



Gambar 2. 1 Anatomi Payudara (Nanto *et al.*, 2017)

## 2. Kanker Payudara

### a. Definisi

Kanker adalah suatu pertumbuhan sel-sel yang tidak normal dan dapat menghancurkan jaringan tubuh. Sel-sel kanker berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan terus membelah diri. Sel-sel itu selanjutnya menyusup ke jaringan sekitarnya dan terus menyebar melalui darah, dan menyerang organ-organ penting serta saraf tulang belakang. Dalam keadaan normal, sel hanya akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel yang telah mati dan rusak. Sebaliknya sel kanker akan membelah terus meskipun tubuh tidak memerlukannya sehingga akan terjadi penumpukan sel baru yang disebut tumor ganas atau kanker. Penumpukan sel tersebut mendesak dan merusak jaringan normal sehingga mengganggu organ yang ditempatinya (Anggini, 2019).

Kanker payudara adalah sekelompok sel tidak normal pada payudara yang terus tumbuh berlipat ganda. Pada akhirnya sel-sel ini menjadi bentuk benjolan di payudara. Penyakit ini terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi dapat juga terjadi pada pria (Yulianti *et al.*, 2016).

Kelenjar payudara terdiri atas sinus laktiferus dan beberapa cabang sinus ini, yaitu duktus laktiferus. Struktur khas kelenjar dan lobus pada wanita dewasa berkembang pada ujung duktus terkecil. Sebuah lobus terdiri atas sejumlah duktus yang bermuara ke dalam satu duktus terminal dan terdapat dalam jaringan ikat longgar. Duktus laktiferus menjadi lebar dan membentuk sinus laktiferus di dekat papilla mammae. Sinus laktiferus dilapisi epitel berlapis gepeng pada muara luarnya yang kemudian berubah menjadi epitel berlapis silindris atau berlapis kuboid. Lapisan duktus laktiferus dan duktus terminal merupakan epitel selapis kuboid dan dibungkus sel mioepitel yang berhimpitan (Nanto *et al.*, 2017).

### b. Patogenesis Kanker Payudara

Kanker dapat tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara. Kanker payudara paling banyak dari bagian dalam lapisan duktus ataupun lobulus sebagai akibat mutasi dari gen yang bertanggung jawab dalam mengatur pertumbuhan sel dan menjaga mereka tetap sehat (Anggini, 2019). Patogenesis kanker payudara terbagi atas beberapa tahap :

#### 1) Hiperplasia duktus

Terjadi proliferasi sel epitel poliklonal yang tersebar tidak rata dengan inti saling tumpang tindih dan lumen duktus tidak teratur. Sering merupakan tanda awal keganasan.

#### 2) Hiperplasia atipik (klonal)

Perubahan lebih lanjut, sitoplasma sel menjadi lebih jelas dan tidak tumpang tindih dengan lumen duktus yang teratur. Secara klinis risiko kanker payudara meningkat.

### 3) Karsinoma *in situ*

Duktus maupun lobular terjadi proliferasi sel dengan gambaran sitologis sesuai keganasan. Proliferasi belum menginvasi stroma atau menembus membran basal. Karsinoma *in situ* lobular biasanya menyebar ke seluruh jaringan payudara, bahkan hingga bilateral dan tidak teraba pada pemeriksaan serta tidak terlihat pada pencitraan. Karsinoma *in situ* duktus sifatnya segmental dapat mengalami kalsifikasi sehingga gambarannya bervariasi.

## c. Faktor Resiko

Faktor risiko yang memungkinkan seorang wanita lebih mungkin menderita kanker payudara. Faktor-faktor risikonya antara lain :

### 1) Jenis Kelamin

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, perempuan memiliki angka prevalensi kanker lebih tinggi yaitu 2,85% dibanding laki-laki yaitu 0,74% (Hero, 2020).

### 2) Umur

Risiko seorang wanita terkena kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari 80% kasus kanker payudara invasif ditemukan pada wanita berusia 50 tahun ke atas khususnya setelah mengalami masa menopause. Dan umumnya risiko terkena kanker payudara mencapai puncaknya pada usia lebih dari 60 tahun. Hanya sekitar satu dari delapan kasus kanker payudara terjadi pada wanita yang usianya di bawah 40 tahun (Situmeang, 2020). Kanker payudara termasuk kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita remaja dan dewasa muda usia <40 tahun. Kanker payudara pada wanita muda dikaitkan dengan riwayat keluarga positif dan mutasi gen yang lebih sering dibanding wanita usia tua. Walaupun diagnosis kanker payudara lebih sedikit pada wanita dibawah usia 40 tahun, namun dapat mempunyai dampak yang lebih besar dibanding wanita diatas usia 40 tahun,

karena cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk. Kanker payudara pada wanita usia muda lebih mungkin untuk menjadi subtipe kanker yang lebih agresif dan tersaji dalam stadium lanjut, baik karena subtipe biologis yang agresif atau karena rendahnya indeks kecurigaan dan diagnosis yang tertunda (Diahpradnya Oka Partini *et al.*, 2018).

### 3) Faktor Genetik

Faktor genetik wanita yang memiliki riwayat keluarga penyakit kanker payudara, memiliki resiko kanker payudara 2x lipat dibandingkan wanita dengan keluarga yang tidak memiliki riwayat penyakit kanker payudara (Anggini, 2019). Wanita dengan ibu, kakak atau adik yang mempunyai riwayat kankerpayudara, cenderung mempunyai faktor genetik yang diwariskan, beberapa pewarisan mutasi genetik dapat meningkatkan resikokanker payudara. Mutasi genetik pada gen BRCA1 dan BRCA2 adalah penyebab paling umum (Siti Mutia Ulfa, 2016).

### 4) Usia Menarche

Peningkatan insiden kanker payudara pada wanita yang usia menarche adalah 20% yaitu kurang dari 11 tahun jika dibandingkan dengan usia yang mendapat menarche pada usia 14 tahun. Menopause yang terlambat juga merupakan faktor penyebab terjadinya resiko kanker payudara . Ini juga dapat terjadi pada wanita yang melahirkan anak pertamanya *diantas* umur 35 tahun (Anggini, 2019).

### 5) Riwayat Tumor

Wanita yang menderita tumor jinak (bening) memiliki risiko tinggi untuk menderita kanker payudara. Beberapa jenis tumor tersebut adalah hyperplasia duktus atipikal (*atypical ductal hyperplasia*) atau *lobular carcinoma in situ* yang disebut neoplasia lobular (Situmeang, 2020).

### 6) Riwayat Pribadi

Wanita yang pernah menderita kanker payudara cenderung mengalami penyakit ini lagi suatu

saat. Wanita yang terkena kanker payudara pada satu payudara memiliki tiga sampai empat kali lipat peningkatan risiko mengembangkan kanker di payudara sebelahnya atau di bagian lain dari payudara yang sama (Situmeang, 2020).

7) Usia Kehamilan

Pada wanita dengan usia kehamilan anak pertama kurang dari 20 tahun memiliki faktor resiko separuhnya jika dibandingkan dengan wanita pada saat usia kehamilan anak pertama lebih dari 35 tahun atau pada multipara. Diduga, pada saat kehamilan menyebabkan terjadi diferensiasi terminal sel-sel epitel yang 15 dikatakan berkompetensi untuk terjadinya perubahan kearah keganasan (Nanto *et al.*, 2017).

8) Menurut Paritas

Wanita dengan usia kehamilan pertama > 35 tahun atau tidak pernah hamil ( $OR = 2,634$ ) 2,6 kali lebih berisiko terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang hamil pada usia lebih muda. Paritas nulipara meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 4,3 kali ( $OR = 4,353$ ) lebih tinggi dibandingkan wanita bukan nulipara (Hero, 2020).

9) Hormonal

Kelebihan estrogen endogen berperan penting. Estrogen merangsang pembentukan faktor pertumbuhan oleh sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker. Diperkirakan bahwa reseptor estrogen dan progesteron yang normal di epitel payudara, memungkinkan berinteraksi dengan promotor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor*, *platelet-derived growth-factor*, dan faktor pertumbuhan fibroblas yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara, untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor. Pemakaian alat kontrasepsi hormonal seperti estrogen juga sedikit meningkatkan risiko menderita kanker payudara

walaupun sudah ada formulasi baru berupa dosis rendah seimbang estrogen dan progestin yang akan lenyap setelah sepuluh tahun penghentian pemakaiannya(Situmeang, 2020).

#### 10) Faktor Lingkungan

Wanita yang semasa kecil atau remajanya pernah menjalani terapi penyinaran pada daerah dada, biasanya keganasan limfoma Hodgkin maupun nonHodgkin, berisiko tinggi menderita kanker payudara. Pajanan eksogen dari lingkungan hidup dan tempat kerja seperti penata kecantikan kuku, penata radiologi, juga berisiko menginduksi timbulnya kanker. Salah satu zat kimia pemicu kanker adalah pestisida atau *Dichloro DiphenylTrichlorethane* (DDT) yang sering kali mencemari bahan makanan sehari-hari.

#### d. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Gejala kanker payudara terdiri dari 3 fase menurut (Anggini, 2019)diantaranya yaitu:

##### 1) Fase tahap awal

Kanker payudara asimptomatis (tanpa tanda dan gejala). Tanda dan gejala yang paling umum adalah benjolan dan penebalan pada payudara.

##### 2) Fase lanjut

- a) Bentuk dan ukuran payudara berubah, berbeda darisebelumnya.
- b) Luka pada payudara sudah lama dan tidak sembuh walausudah diobati.
- c) Puting sakit, keluar darah, nanah atau cairan encer dari puting atau keluar air susu pada wanita yang sedang hamil atau tidak menyusui.
- d) Puting susu tertarik ke dalam dan kulit payudara mengkerut seperti kulit jeruk.

##### 3) Metastasis

Bentuk kanker payudara yang paling parah terjadi ketika kanker menyebar dari jaringan payudara ke bagian tubuh lainnya (metastasis), secara

signifikan meningkatkan beban tumor dan sering kali menyebabkan diagnosis yang fatal. Metastasis kanker payudara mengikuti kaskade yang dimulai dengan invasi lokal jaringan sekitarnya, menyebar ke pembuluh darah atau limfatik dan diakhiri dengan penyebaran sel tumor ke organ distal. Metastasis kanker payudara melalui sistem limfatik atau melalui sistem peredaran darah dan merupakan penyebab kematian yang luar biasa pada pasien dengan keganasan. Metastasis pada kanker payudara ditandai dengan penyebaran yang khas melalui kelenjar getah bening regional ke paru-paru, hati, otak, dan tulang. Tingkat dan lokasi metastasis distal dapat bervariasi tergantung pada usia dan stadium diagnosis. Tempat metastase yang paling umum adalah tulang, sering kali merupakan tempat pertama metastasis distal pada 50% kasus. Pasien kanker payudara metastatis akan mengalami pengembangan metastasis otak, menjadikan kanker payudara sebagai sumber metastasis otak kedua yang paling umum (McGuire *et al.*, 2015).

#### e. Stadium

Secara sederhana stadium kanker dapat dikelompokkan menjadi 2, yaitu: stadium dini (stadium I dan II) dan stadium lanjut (stadium III dan IV). Apabila stadium kanker ditinjau dari kemungkinan kesembuhan, digolongkan sebagai berikut. Stadium dini (*early stage*) ialah suatu tingkat yang menunjukkan kanker belum lama diketahui pertumbuhannya masih kecil, letaknya masih lokal terbatas pada organ tempat asal tumbuh serta belum menyebabkan kerusakan organ sekitar. Stadium lanjut (*advanced stage*) ialah suatu tingkat kanker yang sudah menimbulkan kerusakan yang cukup besar pada organ yang ditumbuhinya serta telah mengadakan penyebaran regional dan infiltrasi ke jaringan lainnya sehingga menyebabkan kemungkinan kesembuhan kecil. Stadium sangat lanjut (*for advanced stage*) adalah tingkat kanker yang

menunjukkan bahwa kanker telah lama ada serta membesar, keadaannya sama seperti stadium lanjut, disertai metastasis luas diseluruh tubuh dan memiliki kemungkinan sembuh sangat kecil (Aruan & Isfandiari, 2017).

Stadium merupakan suatu tingkatan kanker payudara yang dialami oleh seorang berdasarkan kriteria ukuran tumor, menurut *American joint committee on cancer* (AJCC) dengan kategori stadium awal (IA, IIA, IIB, IIIA) dan stadium lanjut (IIIB, IIIC, dan IV) pasien kanker payudara pada populasi ini cenderung dengan grade yang tinggi yang menandakan tingginya tingkat anaplasia pada sel-sel kanker (Hartaningsih & Sudarsa, 2013).

**Tabel 2. 1 Klasifikasi Stadium Kanker Payudara Berdasarkan AJCC**

Stadium	Tumor	Kgb	Metastasis
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N1	M0
Stadium IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IIIC	Setiap T	N3	M0
Stadium IV	Setiap T	Setiap N	M1

#### Keterangan

- Kgb : kelenjar getah bening
- Tis : Tumor primer *in situ*
- T0 : Tidak ada tumor primer
- T1 : Tumor  $\leq 2$  cm
- T2 : Tumor  $> 2 \text{ cm} \leq 5$  cm
- T3 : Tumor  $> 5$  cm
- T4 : Tumor dengan ekstensi langsung pada dinding dadanan/atau kulit
- N0 : Tidak ada metastasis ke nodul regional
- N1 : Nodul aksilla, masih dapat digerakkan

- N2 : Nodul aksilla, tidak dapat digerakkan atau nodul mammary interna, tanpa nodul aksilla
- N3 : Multipel nodule aksilla atau nodul mammary interna,dengan nodul aksilla atau nodul supraklavikula
- M0 : Tidak ada metastasis jauh
- M1 : Ada metastasis jauh

### **3. Diagnosis**

Diagnosis adalah penentuan jenis penyakit dengan cara meneliti atau memeriksa gejala-gejalanya. Tidak hanya untuk prognosis tapi juga untuk rencana pengobatan. Diagnosis yang baik juga harus selalu ditinjau kembali. Beberapa langkah yang dapat dilakukan dalam diagnosis :

#### **a. Anamnesis**

Pada anamnesis ditanyakan keluhan dipayudara atau daerahaksila dan riwayat penyakitnya. Keluhan dapat berupa adanya benjolan, rasa nyeri, *nipple discharge*, *nipple retraction*, krustapada areola, kelainan kulit berupa *skin dimpling*, *peau d'orange*, ulserasi, dan perubahan warna kulit. Selain itu juga ditanyakan apakah terdapat penyebaran pada regio kelenjar limfa, seperti timbulnya benjolan di aksila, dan adanya benjolan di leher ataupun tempat lain. Adanya gejala metastase juga ditanyakan, seperti sesak napas atau batuk yang tidak sembuh meskipun sudah diobati, dan nyeri pada tulang belakang, serta rasa penuh di ulu hati. Riwayat penyakit yang pernah diderita pasien, serta obat- obat yang digunakan dan jenis pengobatan yang didapat, serta faktor resiko kanker payudara pada pasien juga ditanyakan dalam anamnesis (Nanto et al., 2017).

#### **b. Pemeriksaan skrining**

Penanda tumor adalah penanda biologis yang ditemukan dalam darah, urin, atau jaringan tubuh yang dapat meningkat dengan adanya satu atau lebih jenis kanker. Ini diproduksi baikoleh tumor itu sendiri atau oleh tuan rumah sebagai respons terhadap tumor. Penanda tumor yang ideal harus spesifik dan sensitif untuk mendeteksi tumor kecil untuk memungkinkan diagnosis dini atau membantu dalam skrining, menurut Amerika

*Society of Clinical Oncology* (ASCO) telah memperbarui rekomendasinya untuk penggunaan penandatumor dalam pencegahan, skrining, pengobatan, dan pengawasan kanker payudara. 13 kategori penanda tumor payudara dipertimbangkan. Penanda tumor yang menunjukkan bukti utilitas klinis dan direkomendasikan untuk digunakan dalam praktik meliputi CA 15-3, CA 27.29, *Carcinoembryonic antigen* (CEA), *receptor Estrogen* (ER), *receptor Progesteron* (PR), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), Urokinase plasminogen activator (uPA), *Plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) dan uji multiparameter untuk ekspresi gen (Kabel, 2017).

#### c. Pembedahan

Tindakan pembedahan biasanya dilakukan pada stadium awal dari pertumbuhannya kanker, ini juga merupakan suatu tindakan yang akan memotong atau mengambil tumor ganas tersebut yang belum terjadi metastasis. Pembedahan bertujuan untuk meningkatkan harapan hidup. Pembedahan ini dilakukan dengan bantuan terapi tambahan seperti radioterapi, hormonal maupun kemoterapi. Prosedur pembedahan untuk kanker payudara dilakukan dengan dua cara yaitu operasi yang hanya mengangkat tumor (lektomi) dan operasi pengangkatan payudara secara menyeluruh (masektomi). Ada dua cara operasi pengangkatan payudara (masektomi), yaitu :

- *Radical mastectomy* adalah operasi pengangkatan tumor yang besarnya kurang dari dua sentimeter dipinggir payudara. Operasi ini selalu dilakukan bersamaan dengan pemberian radioterapi.
- *Total mastectomy* adalah operasi pengangkatan seluruh payudara

#### d. Pemeriksaan Penunjang

Beberapa Pemeriksaan penunjang untuk kanker payudara lainnya terdiri dari :

##### 1) Pemeriksaan Radiodiagnostik / Imaging

Beberapa tindakan untuk deteksi dini kanker payudara yaitu periksa payudara sendiri (SADARI), periksa payudara klinis (SADANIS) dan Mammografi.

Skrining kanker payudara adalah pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara pada seseorang atau kelompok orang yang tidak mempunyai keluhan. Metode skrining yang terbukti efektivitasnya sampai saat ini adalah skrining mamografi(Soekersi *et al.*, 2022). Mamografi (optional) sebagai metode pilihan untuk skrining dan deteksi dini, terutama pada kasus kecurigaan keganasan atau kasus payudara kecil yang tidak terpalusi pada perempuan diatas 40 tahun (Situmeang, 2020). Ultrasonografi atau USG untuk membedakan lesi solid dan kistik setelah ditemukan kelainan pada mamografi, USG adalah pemeriksaan menggunakan gelombang suara. Keuntungan melakukan pemeriksaan tersebut adalah dapat mendeteksi benjolan yang tak teraba secara lebih akurat (Nanto *et al.*, 2017).

Pemeriksaan dengan menggunakan pesawat sinar-X hanya diperbolehkan apabila manfaat yang diperolehorang perseorangan yang diperiksa atau bagi populasi secara keseluruhan, lebih besar dari resiko yang ditentukan oleh dokter spesialis radiologi atau dokter yang berkompeten (Nuklir, 2003). Pesawat sinar-X mamografi tidak boleh digunakan untuk pemeriksaan payudara apabila tidak ada indikasi klinis, kecuali untuk :

- perempuan yang berusia di atas 40 (empat puluh) tahun dengan pertimbangan bahwa manfaat yang diperoleh lebih besar daripada risiko.
- perempuan yang berusia di bawah 40 (empat puluh) tahun dan memiliki sejarah faktor risiko yang tidak semestinya, diantaranya memiliki sejarah karsinoma payudara dalam keluarga terdekat.

2) Pemeriksaan biopsi jarum halus

Pada pemeriksaan ini dilakukan sitologi pada lesi atau luka secara klinis dan radiologik yang

dicurigai merupakan suatu keganasan (Situmeang, 2020). Hasil pemeriksaan biopsi dengan *Fine Needle Aspiration* (FNA) dapat menentukan jenis sel kanker payudara apakah bersifat ganas atau jinak, biopsi adalah teknik pemeriksaan yang dilakukan dengan mengambil cairan pada payudara dengan menggunakan FNA, kemudian hasil biopsi FNA akan diperiksa kembali dilaboratorium untuk mendapatkan hasil diagnosis, Kanker payudara dapat dinilai dengan tiga faktor utama yaitu tumor (*primary tumor*), kelenjar getah bening (*regional lymph nodes*), dan penyebaran (*distant metastasis*) (Chazar & Erawan, 2020). Terdapat beberapa macam teknik biopsi payudara perkutan, yaitu *fine needle aspiration biopsy* (FNAB). Pada teknik biopsi perkutan, penentuan lesi payudara dapat dilakukan dengan palpasi tangan (*palpation guided*) atau menggunakan panduan pencitraan (ultrasonografi/USG), mammografi stereotaktik, atau *magnetic resonance imaging* (MRI) (Wibisana & Sobri, 2019). Sediaan sitologik merupakan suatu sediaan yang terbentuk dikaca objek yang digunakan untuk melakukan pengamatan secara mikroskopis. Biasanya sampel akan langsung dibuatkan apusan pada kaca objek. Setelah itu dilakukan pengecatan sediaan sitologi dengan pengecatan Papaniculaou untuk pemeriksaan sel dalam cairan sekret atau biopsi aspirasi berbagai jenis organ dalam dan jaringan. Prosedur pertama pewarnaan inti dengan hematoxylin dan orens G, EA sebagai chat lawan yang mewarnai sitoplasma. Prinsip pengecatan Papaniculaou adalah melakukan pewarnaan, hidrasi dan hidrasi sel. Pengambilan sediaan yang baik fiksasi dan pewarnaan sediaan yang baik serta pengamatan mikroskopis ke cermat merupakan langkah yang harus ditempuh dalam menegakkan diagnosa (Astuti *et al.*, 2017).

*Guideline Royal College Pathologist* Inggris menyebutkan pemilihan metode diagnostik non-

operatif harus mempertimbangkan :

- Sensitivitas dan spesifisitas masing-masing teknik biopsi di sentra bersangkutan.
- Jenis informasi diagnostik yang dibutuhkan untuk suatu lesi keganasan.
- Kenyamanan pasien.
- Biaya.
- Adanya staf yang berpengalaman dan terlatih dalam aplikasi jenis teknik biopsi.

Indikasi FNAB :

- Evaluasi diagnostik lesi payudara yang dapat dipalpasi, baik yang mencurigakan jinak maupun ganas.
- Evaluasi diagnostik lesi payudara yang tidak dapat dipalpasi, tetapi terdeteksi dengan pencitraan, diduga jinak ataupun disertai gambaran maligna.
- Evaluasi diagnostik lesi rekuren karsinoma payudara, baik dengan tampilan berupa lesi yang dapat dipalpasi, tidak dapat dipalpasi, dan/atau pembesaran kelenjar getah bening.
- Evaluasi lesi kistik payudara yang memiliki gambaran mencurigakan pada pencitraan.
- Diagnosis keganasan payudara (bagian dari *triple diagnostic*) pada keadaan tidak tersedianya biopsi core

### 3) Pemeriksaan Patologi Anatomi

Ada beberapa metode yang dapat digunakan dalam mendiagnosis tumor ganas payudara. Tetapi sampai sekarang yang menjadi *gold standard* dalam mendiagnosis tumor ganas payudara adalah pemeriksaan histopatologi, dimana dalam pemeriksaan ini dapat menentukan jenis tumor ganas payudara baik ganas maupun jinak. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium dengan memeriksa contoh jaringan tumor yang diambil melalui biopsi (Suarfi AS, Anggraini D, 2017). Sampel jaringan dari benjolan

yang dicurigai kanker untuk kemudian diperiksa di bawah mikroskop apakah terdapat sel kanker atau tidak. Pembuatan preparat dilakukan didalam laboratorium patologi anatomi (PA). Histoteknik adalah metode untuk membuat preparat histologi dari spesimen tertentu melalui serangkaian proses hingga menjadi preparat yang siap untuk diamati atau dianalisis menggunakan mikroskop. Waktu iskemia dingin didefinisikan sebagai waktu dari pengangkatan jaringan dari pasien hingga inisiasi fiksasi jaringan, yang dipersingkat sebanyak mungkin khususnya tidak lebih dari 1 jam. Waktu iskemia dingin tidak lebih dari 30 menit. Sesuai dengan pedoman American Society of Clinical Oncology /College of American Pathologists (ASCO/CAP), proses ini dapat memakan waktu 30-60 menit tergantung pada kompleksitas kasus. Dengan waktu tambahan yang diperlukan untuk pengambilan sampel jaringan untuk evaluasi mikroskopis, membatasi waktu iskemia dingin menjadi kurang dari 1 jam sulit dilakukan (Li *et al.*, 2013).

Proses dalam pembuatan preparat histologi adalah fiksasi (*fixation*), dehidrasi (*dehydration*), pembeningan (*clearing*), pembedaman (*embedding*), pengecoran (*blocking*), pemotongan jaringan (*sectioning*), pewarnaan (*staining*), perekatan (*mounting*), dan pelabelan (*labeling*) (Wulandari *et al.*, 2022). Proses jaringan biasanya menggunakan alat *tissue processor*, berikut tabel penggerjaan menggunakan *tissue processor* :

**Tabel 2. 2 Proses Tissue Processor**

No.	Wadah	Reagen	Waktu	
1.	Wadah 1	Alkohol 70%	1 jam	Proses Dehidrasi
2.	Wadah 2	Alkohol 80%	1 jam	
3.	Wadah 3	Alkohol 96%	1 jam	
4.	Wadah 4	Alkohol 96%	1 jam	
5.	Wadah 5	Alkohol 96%	1 jam	
6.	Wadah 6	Alkohol 100%	2 jam	
7.	Wadah 7	Alkohol 100%	2 jam	
8.	Wadah 8	Xylol	1 jam	Proses Clearing
9.	Wadah 9	Xylol	1 jam	
10.	Wadah 10	Xylol	2 jam	
11.	Wadah 11	Parafin cair	1 jam	Proses Impregnasi
12.	Wadah 12	Parafin cair	2 jam	Proses Embedding

Tahapan fiksasi merupakan tahapan yang paling penting dalam membuat sediaan histologi, karena jika terjadi kesalahan pada tahap ini akan memberikan gambaran yang buruk yang buruk pada sediaan histologi nuralim. Tujuan dari fiksasi adalah mempertahankan susunan jaringan agar mendekati kondisi sewaktu masih hidup. *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10% merupakan cairan fiksatif untuk mengawetkan jaringan pada pemeriksaan histopatologi rutin. Alasan pemilihan cairan ini karena penggunaanya lebih mudah dan dapat digunakan untuk mengawetkan jaringan dalam kurun waktu yang cukup lama (M. Fauzi Risanto *et al.*, 2018). Salah satu hal yang berpengaruh terhadap fiksasi yaitu waktu, semakin lama jaringan menunggu untuk diawetkan maka semakin banyak akan kehilangan organ sel dan pengeringan nukleus sehingga banyak artefak yang terbentuk pada proses fiksasi. Terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hasil fiksasi tersebut yaitu dapar, penetrasi, volume larutan fiksasi, konsentrasi, interval waktu, suhu dan jenis larutan fiksasi (Tri wahyuni *et al.*, 2021). Tahapan proses dehidrasi bertujuan untuk menghilangkan kandungan air yang terdapat di dalam jaringan. Jaringan yang terawetkan dengan larutan formalin menyebabkan bersifat aquosa karena formalin memiliki kelarutan

dalam air. Keberadaan air dalam jaringan akan mengganggu proses penjernihan pada tahap proses selanjutnya sehingga harus dihilangkan (Yeti Eka Sispita Sari, 2019). Dehidrasi yaitu pengeluaran air dari dalam sel/organg karena sebagian besar volume sel terdiri dari air dan air memberikan konsistensi lunak pada jaringan sehingga keberadaan air dalam sel akan menyulitkan pengirisan jaringan. Air dalam jaringan harus dikeluarkan dari sel dengan menggunakan dehidran seperti alkohol atau aseton. Selain menarik air dari dalam jaringan dan sel, penggunaan alkohol akan mengakibatkan larutnya komponen lemak dari sel. Pemberian atau *clearing* adalah suatu tahap untuk mengeluarkan alkohol dari jaringan dan menggantinya dengan suatu larutan yang dapat berikatan dengan parafin, jaringan tidak dapat langsung dimasukkan ke dalam parafin karena alkohol dan parafin tidak bisa saling larutan (Juliati, 2017). Larutan yang digunakan pada proses *clearing* ini harus dapat menyatu dengan larutan alkohol sehingga dapat mendorong keluar dan mengantikan suasana jaringan dalam larutan clearing. Pilihan larutan yang sesuai diantaranya adalah larutan toluol atau dapat digantikan dengan larutan xylol (Sumanto, 2014). Pemberian atau *impregnating* adalah proses pengeluaran cairan pemberian dan digantikan cairan parafin. Pada umumnya zat yang digunakan pada proses pemberian adalah parafin dengan titik lebur yang rendah, keuntungan menggunakan parafin sebagai bahan impregnasi adalah jaringan yang tidak mudah rapuh (Juliati, 2017). Pengemblokan atau *embedding* adalah proses pembuatan blok Preparat dengan menanamkan atau memasukkan jaringan ke dalam cetakan untuk memudahkan proses penyayatan dengan mikrotom, cetakan yang digunakan adalah *base mould* yaitu cetakan yang terbuat dari logam yang tidak berkarat tujuan dari proses ini untuk membuat blok parafin menjadi preparat permanen. Hal yang perlu

diperhatikan adalah jangan pernah melakukan intervensi terhadap blok jaringan yang belum benar-benar kering, ketidak sabaran melakukan pengecekan dengan memijat blok jaringan yang belum padat dapat merusak blok jaringan itu sendiri. Pemotongan jaringan hanya dapat dilakukan menggunakan alat mikrotom. Untuk hasil yang baik dalam pemotongan jaringan, blok jaringan harus dikondisikan simetris antara sisi kanan kirinya sehingga pita potongan jaringan yang dihasilkan dapat tersusun rapi berderet. Pemotongan blok jaringan yang benar akan menghasilkan pita potongan jaringan yang panjang dan terpotong seri dari bagian jaringan terluar hingga paling dalam. Pengangkatan pita potongan jaringan juga harus hati-hati menjaga agar pita jaringan tidak rusak akibat interfensi benda keras (Sumanto, 2014). Setelah pita yang didapatkan, dilakukan *floating* dengan memasukkan obyek glass ke dalam *water bath* lalu digerakkan ke arah pita jaringan yang akan direkatkan pada *obyek glass*. Tujuan *floating* adalah untuk merekatkan pita parafin pada kaca obyek dengan cara memasukkan ke dalam *water bath* suhu 60°C, setelah proses *floating* selesai barulah dilakukan deparanisasi pada *hotplate* atau oven (Juliati, 2017).

Selanjutnya yaitu *Staining* merupakan proses pewarnaan jaringan yang bertujuan untuk memudahkan pengamatan menggunakan mikroskop agar bagian-bagian jaringan seperti sitoplasma dan inti sel terlihat jelas dan dapat dibedakan. Pewarnaan yang umum digunakan adalah pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). (Mayangsari *et al.*, 2019). Prinsip dasar pewarnaan jaringan adalah membuat kondisi jaringan sama dengan sifat kelarutan zat warna sehingga pewarna dapat terserap oleh jaringan. Kesamaan kondisi antara pewarna dan jaringan ini merupakan hal yang mutlak dipenuhi agar pewarnaan optimal dan menghasilkan sediaan terwarnai ideal yang teramat

secara mikroskopis (Sumanto, 2014). Berikut tabel pewarnaan Hematoksilin-Eosin :

**Tabel 2. 3 Proses Pewarnaan Hematoksilin-Eosin**

No.	Wadah	Reagen	Waktu
1.	Wadah 1	Xylol	5 menit
2.	Wadah 2	Xylol	5 menit
3.	Wadah 3	Xylol	5 menit
4.	Wadah 4	Alkohol 96%	2 menit
5.	Wadah 5	Alkohol 96%	2 menit
6.	Wadah 6	Alkohol 80%	2 menit
7.	Wadah 7	Air mengalir	5 menit
8.	Wadah 8	Cat Hematoksilin	5 menit
9.	Wadah 9	Air mengalir	10-20 menit
10.	Wadah 10	Cat Eosin	0,5 menit/30 detik
11.	Wadah 11	Alkohol 80%	2 menit
12.	Wadah 12	Alkohol 96%	2 menit
13.	Wadah 13	Alkohol 96%	2 menit
14.	Wadah 14	Alkohol 96%	2 menit
15.	Wadah 15	Kosong	10 menit
16.	Wadah 16	Xylol	5 menit
17.	Wadah 17	Xylol	5 menit
18.	Wadah 18	Xylol	5 menit
19.	Wadah 19	Kosong	10 menit

Pewarnaan HE dipengaruhi oleh peran hematoksilin sebagai pewarna dasar, setiap komponen yang terwarnai oleh zat ini mengandung asam nukleat, seperti inti sel yang kaya Kromatin, dan daerah sitoplasma yang kayak RNA, pada pewarnaan sitoplasma eosin berperan sebagai pewarna asam yang mewarnai komponen jaringan yang tidak berinti sehingga berwarna merah sampai merah muda, pada pewarna sitoplasma menjadi lebih pucat dan samar (Triwahyuni et al., 2021). Proses selanjutnya adalah proses *mounting* memerlukan sebuah kaca penutup yang biasanya dibuat dari bahan fiberglass tipis dan perekat. Perekat sekaligus bahan pengawet sediaan jadi ini dapat dipilih salah satu antara canada balsam atau entelan. Kedua jenis bahan perekat ini sama baiknya dan memiliki kelarutan dalam larutan xylol (Sumanto, 2014). Pada saat Preparat ditutup dengan *deck glass* harus dipastikan tidak adanya gelembung yang terbentuk. Adanya gelembung udara akan mengganggu pengamatan dalam menegakkan diagnosa (Juliati,

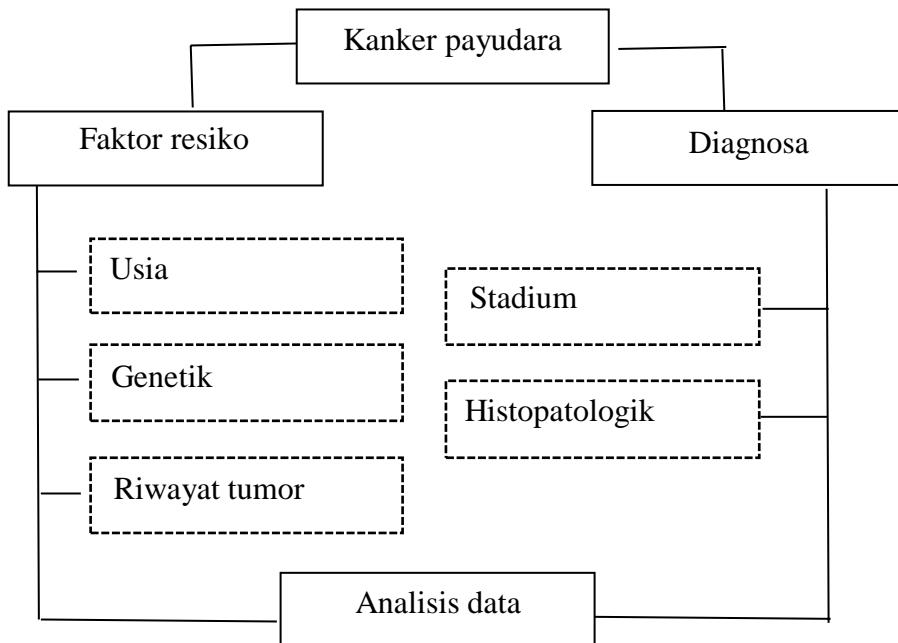
2017).

Kualitas preparat yang baik dapat memberi gambaran tentang bentuk, susunan sel, inti sel, sitoplasma, susunan serat jaringan ikat, otot dan lain sebagainya sesuai dengan jaringan dalam kondisi pada waktu masih hidup (Wulandari *et al.*, 2022). Preparat diperiksa di bawah mikroskop untuk pemeriksaan terhadap perubahan histopatologi (Swarayana *et al.*, 2012).

Gambaran histopatologi yang dimaksud berupa morfologi jaringan kanker secara mikroskopis dari patologi anatomi yang merupakan parameter penting dan gold standard, tujuan dari pemeriksaan PA ini adalah untuk menentukan apakah jenis sel kanker masuk dalam kategori jinak atau ganas melalui keputusan yang diberikan oleh dokter patologi anatomi (Satya Wangsa *et al.*, 2018).

Adapun pemeriksaan laboratorium lainnya yaitu pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis. Pemeriksaan PA yang paling penting adalah mengetahui status ER (Estrogen), PR (Progesteron) dan HER2 (*Human Epidermal Growth*) untuk mendapatkan terapi yang tepat. Salah satu cara biopsi yaitu menggunakan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) (Nanto *et al.*, 2017).

## B. Kerangka Berpikir



Gambar 2. 2 Kerangka BERPIKIR

Keterangan :

[Dashed Box] : Diteliti

[Solid Box] : Tidak diteliti