

**AKURASI PEMERIKSAAN KLINIS, ULTRASONOGRAFI
PAYUDARA DAN SITOLOGI BIOPSI ASPIRASI DALAM
MENEGAKKAN DIAGNOSIS KEGANASAN PAYUDARA
STADIUM DINI**

**(THE ACCURACY OF CLINICAL FEATURES, BREAST ULTRASOUND AND
FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY FOR DIAGNOSIS
EARLY STAGE BREAST CANCER)**

TESIS

Diajukan kepada
Pengelola Program Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS dan Bagian Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk memenuhi syarat guna memperoleh
derajat Sarjana S2 Magister dan Pendidikan Spesialisasi



Diajukan oleh :

**CAHYO NOVIANTO
NIM : G4A002044**

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
PROGRAM PENDIDIKAN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

TESIS

AKURASI PEMERIKSAAN KLINIS, ULTRASONOGRAFI
PAYUDARA DAN SITOLOGI BIOPSI ASPIRASI DALAM
MENEGAKKAN DIAGNOSIS KEGANASAN PAYUDARA
STADIUM DINI

Diajukan oleh :

CAHYO NOVIANTO
NIM : G4A002044

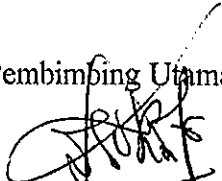
Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada Maret 2004
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

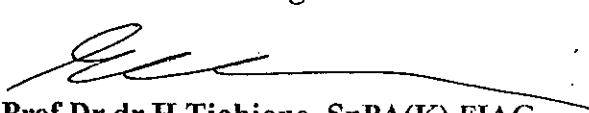
Menyetujui ,

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

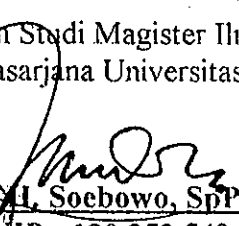

dr. Djoko Handoyo, SpB, SpBOnk
NIP : 130 675 341


Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC
NIP : 130 368 076

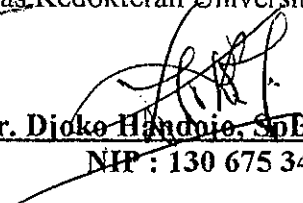
Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro




Prof. dr. L. Soebowo, SpPA (K)
NIP : 130 352 549

Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro


dr. Djoko Handoyo, SpB, SpBOnk
NIP : 130 675 341

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2004

Penulis

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan atas Karunia, Rahmat dan Berkat-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan tugas penulisan tesis guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna dan hal ini semata-mata karena ketidakmampuan kami, namun oleh dorongan keluarga, teman-teman dan bimbingan dari guru-guru kami maka tulisan ini dapat terwujud.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang memberi kesempatan kepada siapa saja yang berkeinginan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
3. Direktur Utama RS dr.Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberi kesempatan dan kerjasama yang baik selama mengikuti pendidikan spesialisasi.
4. Prof.dr.H.Soebowo, SpPA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
5. dr. H.Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS selaku Kepala Bagian Ilmu Bedah FK UNDIP / Kepala SMF Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan fikiran untuk memberi pengarahan dan dorongan moril selama pendidikan.
6. dr. H. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk selaku Pembimbing dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah FK Universitas Diponegoro yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan fikiran untuk membimbing, memberi pengarahan dan referensi serta dorongan moril dalam menyusun tesis ini.

7. Prof.Dr.dr.H. Tjahjono, SpPA(K),FIAC selaku Pembimbing dan Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan tesis ini..
8. Prof. Dr. dr. I. Riwanto, SpB, SpB-KBD, yang telah berkenan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan tesis serta memberikan dorongan dalam menyelesaikan pendidikan .
9. dr. Benny Issakh SpB, SpBOnk, yang banyak memberikan bimbingan dan referensi untuk penulisan tesis ini .
10. Dr. dr. Hertanto W. Subagio, MS, yang telah berkenan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan tesis serta memberikan dorongan dalam menyelesaikan pendidikan .
11. dr.Edi Dharmana MSc.,PhD. dan dr.Kusmiyati DK Mkes, serta guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik selaku nara sumber yang telah senantiasa memberikan pengarahan, referensi dan dorongan moril selama mengikuti pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
12. Guru-guru kami di Bagian Ilmu Bedah FK Undip yang sangat kami hormati,kami cintai dan kami banggakan : Prof dr Heyder, SpB (alm), dr.F.Sutoko, SpB, SpBP; dr. R. Saleh Mangunsudirdjo SpB, SpBO, FICS (alm), dr. Darsito, SpB-KBD; Dr. dr. Rudy Yuwana, SpB, SpU; dr. H. Rifki Muslim, SpB,SpU; dr. H. Abdul Wahab, SpB, SpBO,FICS; dr. Andy Maleachi, SpB-KBD; Prof.Dr.dr. H. A. Faik Heyder, SpB, SpBTV; Prof.Dr.dr. I. Riwanto, SpB-KBD; dr. H. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk; dr. H. Yulianto Suwardi, SpB, SpBA; dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU; dr. Karsono Mertowidjojo, SpB, SpBP; dr. H. Subianto, SpB,SpBOnk; Dr. H. Johnny Sjoeb, SpB-KBD; Dr. Bambang Sutedja, SpB,SpBO,FICS; Dr. Ardy Santosa, SpU; Dr. Artisto Putra, SpB,SpBOnk (Alm); Dr. M. Mulyono, SpB-KBD; Dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTV; Dr. Djeni Bijantoro, SpB,SpBA; Dr. Benny Issakh, SpB,SpBOnk; Dr. M. Adi S, SpU; Dr. Gunadi Kusnarto, SpBS, Dr. H. Zaenal Muttaqin, PhD, SpBS; Dr. Ery BPS Andar, SpBS atas segala bimbingan yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

13. Rekan Residen PPDS I Ilmu Bedah FK Undip dan mahasiswa Program Magister atas bantuan dan kerjasama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
14. Ayahanda A Soebandi dan ibunda Sri Moelyaningsih,BA orang tua tercinta serta keluarga yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab, sujud dan bakti kami haturkan.
15. Bapak A Nindyapramana dan ibu Setiyani, mertua yang dengan penuh perhatian memberikan dorongan semangat, moral maupun material, sujud dan bakti kami haturkan.
16. Isteriku yang tercinta dr.Omega Mellyana dan kedua putra tercinta Noverian Yoshua Prihutama serta Gery Petra Yudha yang dengan setia dan tabah mendampingi dalam suka dan duka, memberikan dorongan dan semangat serta pengorbanan selama menjalani pendidikan.

Semoga Tuhan selalu berkenan memberikan Berkat dan Rahmat-Nya kepada kita semua.
Amin.

Semarang, Maret 2004

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	ix
ABSTRAK	x
BAB 1	PENDAHULUAN1
	1.1 Latar Belakang1
	1.2 Rumusan Masalah3
	1.3 Tujuan Penelitian3
	1.4 Manfaat Penelitian4
BAB 2	TINJAUAN PUSTAKA5
	2.1 PENGERTIAN UMUM5
	2.2 DIAGNOSTIK KEGANASAN PAYUDARA STD DINI9
	2.2.1 Pemeriksaan Klinis9
	2.2.2 Mammografi11
	2.2.3 Ultrasonografi12
	2.2.4 Sitologi13
	2.2.5 Histopatologi15
BAB 3	HIPOTESIS16
BAB 4	METODE PENELITIAN17
	4.1 Desain Penelitian17
	4.2 Alur Penelitian20

BAB 5	HASIL PENELITIAN	23
BAB 6	PEMBAHASAN	29
BAB 7	SIMPULAN DAN SARAN	34
DAFTAR PUSTAKA.		35
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian	23
Tabel 2. Uji diagnostik kombinasi pemeriksaan klinis disbanding histopatologi....	24
Tabel 3. Uji diagnostik ultrasonografi payudara dibanding histopatologi.....	24
Tabel 4. Uji diagnostik FNA dibanding histopatologi.....	25
Tabel 5 Uji diagnostik pemeriksaan potong beku terhadap histopatologi	25
Tabel 6. Uji diagnostik kombinasi pemeriksaan klinis,USG payudara dan FNA.....	26
Tabel 7. Kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA.....	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peranan onkogen p53 pada apoptosis.....	6
Gambar 2. Apoptosis sel	7

AKURASI PEMERIKSAAN KLINIS, ULTRASONOGRAFI PAYUDARA DAN SITOLOGI BIOPSI ASPIRASI DALAM MENEGAKKAN DIAGNOSIS KEGANASAN PAYUDARA STADIUM DINI

Abstrak

Latar belakang : Keganasan payudara merupakan penyebab kematian tertinggi akibat kanker pada wanita yang makin meningkat. Penderita biasanya datang dalam keadaan stadium lanjut sehingga mempengaruhi prognosis. Diagnosis pasti ditentukan oleh hasil pemeriksaan histopatologi seperti potong beku dan sitologi biopsi aspirasi. Hasil pemeriksaan potong beku menentukan tindakan definitif.

Triple test terdiri dari pemeriksaan klinik, mammografi dan sitologi biopsi aspirasi yang memiliki akurasi diagnostik tinggi. Sayangnya mammografi dan potong beku jarang tersedia daerah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kombinasi pemeriksaan klinik, ultrasonografi payudara dan sitologi biopsi aspirasi sebagai suatu kombinasi pemeriksaan alternatif untuk terapi definitif.

Metode : Desain penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik. Sembilan puluh enam pasien keganasan payudara datang ke bagian bedah onkologi RS Dr Kariadi Semarang dan dilakukan pemeriksaan. Dilakukan pemeriksaan klinik, ultrasonografi payudara dan sitologi biopsi aspirasi sebelum tindakan bedah. Dilakukan analisa akurasi diagnostik pemeriksaan klinik, ultrasonografi payudara, sitologi biopsi aspirasi dan dibandingkan dengan akurasi diagnostik potong beku .

Hasil : Kombinasi pemeriksaan klinik, ultrasonografi payudara dan sitologi biopsi aspirasi menunjukkan sensitifitas 94%, spesifisitas 95%, nilai prediksi positif 96%, nilai prediksi negatif 93%, akurasi diagnostik 94%. Sedangkan uji diagnostik potong beku sensitifitas 94,7%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 92,8% .

Kesimpulan : Kombinasi pemeriksaan klinik, ultrasonografi payudara dan sitologi biopsi aspirasi mempunyai akurasi sedikit lebih rendah dibandingkan dengan pemeriksaan potong beku.

Kata kunci : Kombinasi pemeriksaan klinik, ultrasonografi payudara, sitologi biopsi aspirasi ; akurasi, keganasan payudara .

THE ACCURACY OF CLINICAL FEATURES, BREAST ULTRASOUND AND FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY FOR DIAGNOSIS EARLY STAGE BREAST CANCER

Abstract

Background : The mortality rate of women breast cancer have been reported to increase. Usually patients diagnosed in advance stage and the prognosis became poor. Histopathological diagnostic such as frozen section or fine needle aspiration were done to determine surgical treatment. Triple test consisting of clinical features, mammography and fine needle aspiration, have a high diagnostic accuracy. Unfortunately mammography and frozen section are rare facilities in rural health services.

The aim of this research is to evaluate the accuracy of clinical features, breast ultrasound and fine needle aspiration as an alternative combination treatment test for definitive treatment.

Methods : The design of this research is diagnostic test. Ninety six breast cancer patients admitted in the sub department of Oncology Dr Kariadi Hospital were examined. Clinical features, breast ultrasound and fine needle aspiration cytology were done before surgical treatment.

The accuracy diagnostic of clinical features, breast ultrasound and fine needle aspiration were analyzed and compare with the accuracy of frozen section diagnosis.

Result : Combination of clinical features, breast ultrasound and fine needle aspiration shows sensitivity 94%, specificity 95%, positive predictive value 96%, negative predictive value 93%, accuracy 94%. On the other hand the frozen section diagnostic shows sensitivity 94,7%, specificity 100%, positive predictive value 100%, negative predictive value 92,8% and accuracy 96,8% .

Conclusion : The combination of clinical features, breast ultrasound and fine needle aspiration has a slightly lower accuracy compared with frozen section diagnosis

Key word : Combination of clinical features, breast ultrasound and fine needle aspiration; accuracy, breast cancer .

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Di Amerika keganasan payudara merupakan penyebab kematian tertinggi oleh karena kanker pada wanita ¹. Pada akhir-akhir ini keganasan payudara terus meningkat terutama terjadi pada kelompok usia muda ². Insiden keganasan payudara bagi wanita di Indonesia dalam dekade terakhir ini menempati urutan kedua setelah keganasan mulut rahim dengan frekuensi relatif sekitar 18% ³.

Dalam menegakkan diagnosis tumor payudara ditentukan oleh hasil pemeriksaan histopatologi (PA) sebagai diagnostik pasti ⁴. Pemeriksaan histopatologi didapatkan dari hasil potong beku/ frozen section yang dilanjutkan dengan blok parafin untuk pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan sitologi berguna untuk mendeteksi pertumbuhan sel ganas sebelum timbul manifestasi klinis ³. Pada kenyataannya keganasan payudara pada waktu dideteksi secara klinis telah mengadakan metastasis (mikrometastase) ke jaringan sekitar atau jaringan limfe regional ⁵.

Saat ini sebagian besar penderita keganasan payudara datang terlambat dalam keadaan stadium lanjut ⁶. Lebih dari 50% penderita datang dengan stadium IIIb dan IV, 26 % stadium IIIa dan hanya 15% penderita yang datang pada stadium I dan II (stadium dini) ⁷. Seringnya terjadi keterlambatan diagnosis keganasan payudara disebabkan oleh faktor ketidaktahuan pasien, faktor dokter maupun faktor keterbatasan sarana pemeriksaan ^{4,6}. Terhadap benjolan di payudara ukuran < 3 cm, beberapa sentra

pendidikan melakukan eksisi biopsi disertai pemeriksaan potong beku. Bila hasilnya ganas dilanjutkan dengan mastektomi³.

Bagi ahli bedah yang bertugas di daerah tanpa tersedianya sarana pemeriksaan histopatologi, potong beku dirasakan sangat menghambat kecepatan diagnosis dan tindakan definitif yang mempengaruhi prognosis penderita, sehingga diperlukan cara pemeriksaan lain untuk mengatasi hambatan tersebut.

Dewasa ini telah berkembang pemeriksaan *Triple test* yang merupakan kombinasi 3 pemeriksaan : klinis, mammografi dan biopsi non bedah (FNA atau Core biopsi) yang memiliki akurasi diagnostik tinggi dibanding tanpa kombinasi⁸. Sementara itu pemeriksaan yang dapat dilakukan di daerah dengan fasilitas terbatas adalah pemeriksaan klinis, ultrasonografi (USG) payudara dan sitologi dengan FNA (Fine Needle Aspiration). Pemeriksaan klinis dengan sensitifitas 85%, spesifitas 80% dan akurasi 80% cukup penting namun tidak dapat dijadikan dasar untuk melakukan tindakan definitif⁸. Mammografi dan ultrasonografi payudara mampu mendeteksi tumor kecil bahkan yang secara klinis tidak teraba⁶. Mammografi mempunyai sensitifitas 70-92%, spesifitas 73% dan akurasi 82% tetapi mempunyai keterbatasan karena tidak bisa digunakan pada wanita < 35th dengan densitas payudara yang masih tinggi⁸.

Pemeriksaan sitologi merupakan salah satu cara deteksi dini³, dengan menggunakan FNA memiliki sensitifitas 91-94% ,spesifitas 93-% dan akurasi 87%^{8,9}.

Akibat keterbatasan sarana potong beku maupun mammografi maka akurasi diagnostik pemeriksaan keganasan payudara stadium dini di daerah masih rendah⁷. Untuk meningkatkan nilai akurasi pemeriksaan diagnostik pra operasi maka dilakukan kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi. Pemeriksaan

ultrasonografi payudara dianggap lebih murah dan tersedia di daerah dibanding mammografi yang relatif mahal dan jarang terdapat di daerah. Apabila kombinasi tersebut tinggi akurasi maka berdasarkan ketiga tes diagnosis pra bedah dapat ditegakkan, sehingga dapat dilakukan tindakan definitif sedini mungkin dan prognosis penderita makin baik .

1.2 Rumusan masalah

Apakah kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi memiliki akurasi diagnostik yang tinggi ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui akurasi diagnostik kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi FNA dalam menegakkan diagnosis keganasan payudara stadium dini.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini untuk mengetahui

1. sensitifitas kombinasi pemeriksaan klinis, USG, FNA dibanding histopatologi,
2. spesifisitas kombinasi pemeriksaan klinis, USG, FNA dibanding histopatologi,
3. nilai prediksi positif kombinasi pemeriksaan klinis,USG, FNA dibanding histopatologi,
4. nilai prediksi negatif kombinasi pemeriksaan klinis,USG,FNA dibanding histopatologi,
5. akurasi kombinasi pemeriksaan klinis, USG, FNA dibanding histopatologi.

1.4 Manfaat penelitian

1. Diharapkan dapat mengurangi keterlambatan diagnosis dan kecepatan tindakan bagi penderita keganasan payudara stadium dini .
2. Penderita keganasan payudara dapat lebih mempersiapkan diri baik fisik maupun mental sebelum dilakukan tindakan definitif .
3. Bagi ahli bedah di daerah dimana tidak tersedia fasilitas potong beku/ FS diharapkan dapat berguna untuk menentukan tindakan .
4. Dapat menambah wacana di bidang bedah Onkologi .
5. Mendorong timbulnya ide penelitian lebih lanjut .

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian umum

Keganasan payudara merupakan penyebab kematian nomor dua setelah keganasan mulut rahim^{3,10,11,12}. Kebanyakan penderita datang dalam stadium lanjut (IIIA dan IIIB), 20,3% pada stadium IV^{6,12}, sedangkan yang stadium dini (I dan II) tidak ada atau sangat jarang (15%)⁷; sekitar 7,32% pada stadium I dan 28,2% stadium II^{4,10,13}. Banyak pendapat mengenai timbulnya keganasan payudara diajukan oleh para ahli dan peneliti, seperti adanya gen abnormal dan mutasi gen¹⁴⁻¹⁸, tetapi penyebab yang pasti belum diketahui sampai saat ini⁴. Kelainan yang terdapat pada payudara bisa berupa benjolan padat, kistik yang tidak semua ganas¹⁸. Keganasan yang timbul dapat berasal dari perkembangan jaringan epitelial payudara maupun jaringan ikat⁴.

2.1.1 Biomolekuler keganasan payudara

Keganasan berkembang akibat mekanisme replikasi dan fungsi sel berubah secara menyeluruh dimulai dari :

Mutasi genetik yang menimbulkan perubahan fenotip/morfologi kemudian muncul perubahan kebiasaan sel dan perubahan kebiasaan klinik yang akhirnya memacu timbulnya keganasan.

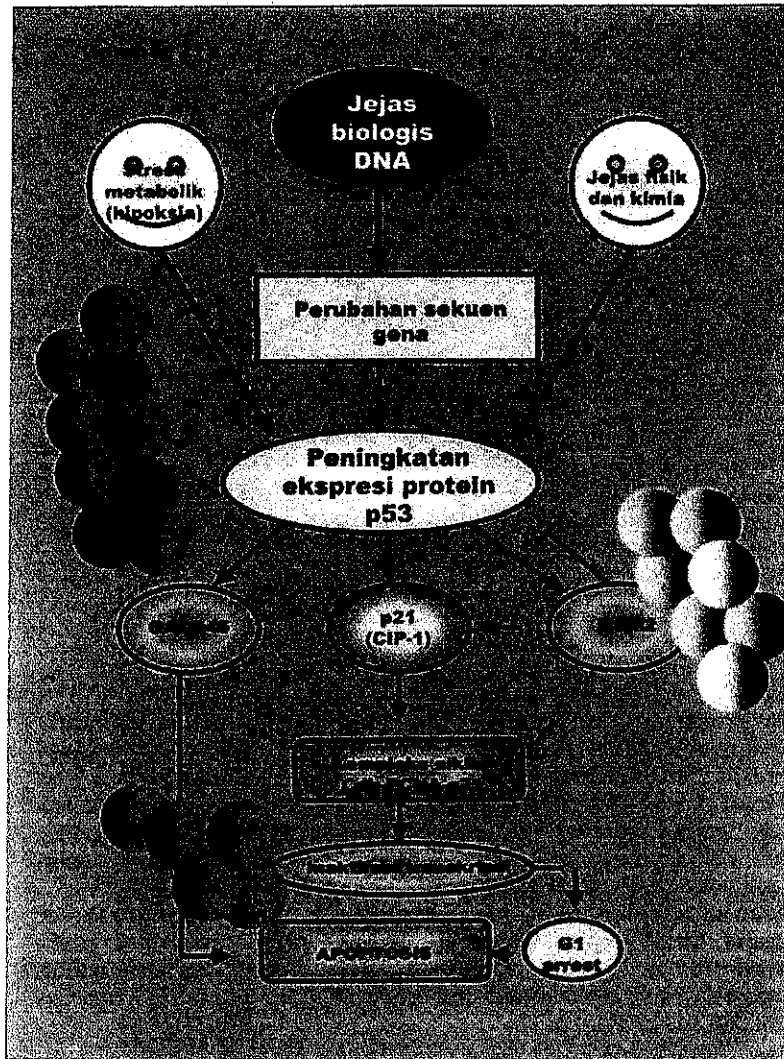
Pada keganasan payudara timbul *Cell cycle dysregulation* yang disebabkan oleh

- aktivasi onkogen dari *Mitogen activated protein kinase* (MAPK),
- hilangnya fungsi *Tumor supresor genes*,
- mutasi gen p53 (onkogen) sebagai pemacu *Cell arrest* atau *Apoptosis* sehingga fungsi pengaturan proliferasi mitotik dan meiotik menurun,
- mutasi overekspresi dari BRCA1 pada kromosom 17 dan BRCA2 pada kromosom 13, Individu dengan BRCA1 dan BRCA2 positif memiliki resiko keganasan payudara 55-85% semasa hidupnya,

- Siklus sel makin cepat karena *cell arrest* (-),

Pada faktor pertumbuhan terjadi perubahan sebagai berikut

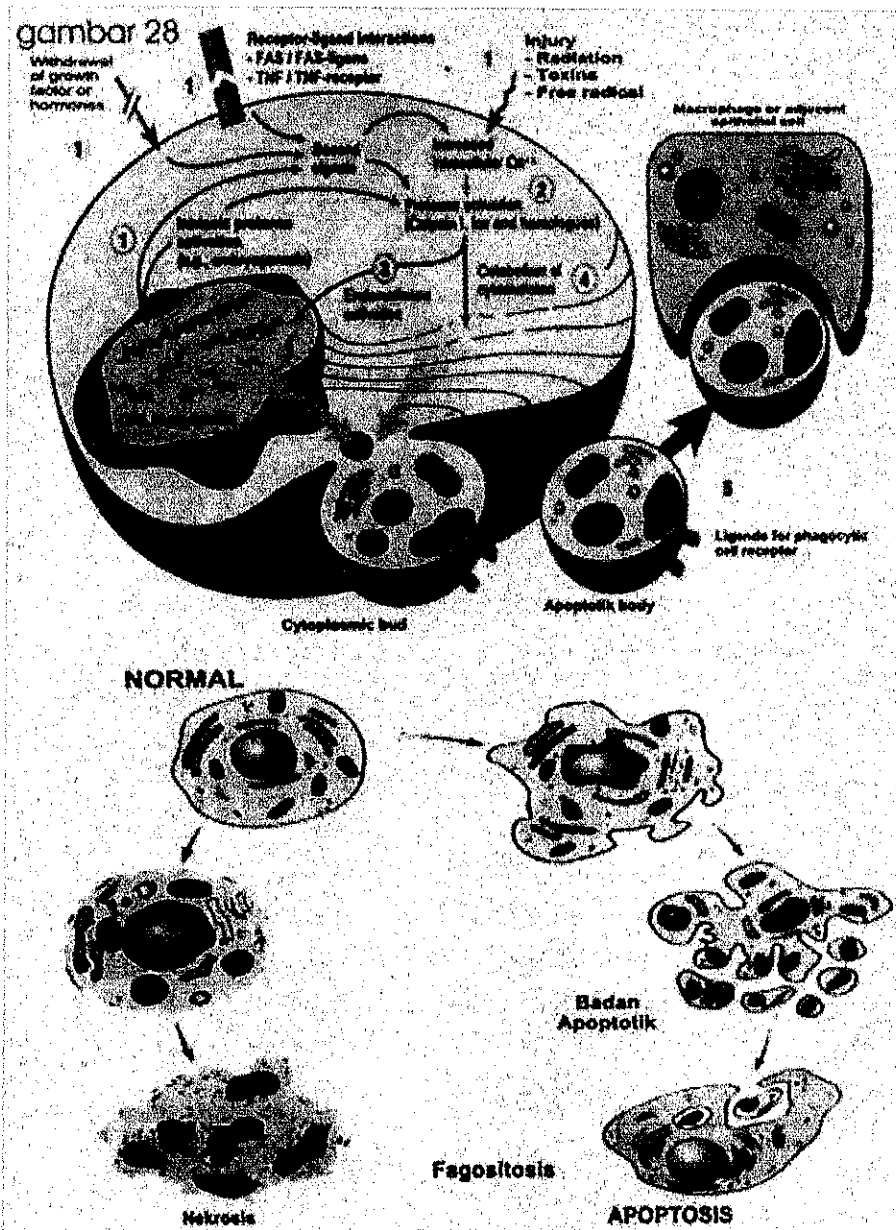
- overekspresi *EGFR* sehingga timbul keganasan payudara yang agresif,
- Amplifikasi *receptor erbB-2/neu* menunjukkan prognosis yang buruk karena berkaitan dengan resistensi Tamoxifen pada keganasan payudara yang ER(+),
- Faktor pertumbuhan akan menghasilkan protease yang merusak membran sel basal^{19,20}.



Gambar 1.(gb 27a) Peranan onkogen p53 pada proses apoptosis²⁰

Pada gambar di atas peningkatan ekspresi protein p53 dipicu oleh hipoksia pre metabolik, jejas biologis DNA, jejas fisik dan kimia, selanjutnya akan menimbulkan proses apoptosis. Gangguan pada proses apoptosis akan berakibat terganggunya pengaturan

mitotik dan meiotik yang nantinya akan memacu perubahan sel menjadi ganas
¹⁹.Perubahan sel pada proses apoptosis tampak pada gambar 2.



Gambar 2.

Terdapat ekspresi onkoprotein yang lain diantaranya ⁵

- p 67 ^{c-myc} merupakan onkoprotein yang memicu proliferasi sel,
- p185 ^{c-erbB-2} merupakan onkoprotein reseptor pada faktor pertumbuhan dan ikut mengaktifkan diferensiasi sel kanker .

Penatalaksanaan keganasan payudara ditentukan oleh stadium (TNM) dan histopatologi sebagai diagnosis pasti, setelah melalui pemeriksaan klinis : anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang^{3,4,18}. Dewasa ini setiap tumor payudara harus dilakukan operasi dan diperiksa histopatologi untuk menentukan sifatnya secara pasti. Kualitas akurasi diagnostik pemeriksaan pra bedah diperlukan untuk mempersiapkan pasien dan keluarga baik mental maupun fisik untuk menerima kenyataan¹⁷. Terapi akan memberikan hasil yang baik apabila diberikan pada stadium dini dengan pertimbangan sebagai berikut ini¹⁸.

- Keganasan payudara termasuk dalam golongan yang dapat didiagnosa dini sehingga makin dini pengelolaan makin baik prognosanya³.
- Angka rekurensi untuk stadium dini (stadium I dan II) post operasi pada pemantauan 5 tahun cukup rendah, yang menunjukkan keberhasilan terapi¹³.
- Dari segi biaya, untuk stadium dini relatif lebih murah dan bersifat *kuratif* daripada stadium lanjut yang hanya bersifat *paliatif* yang mahal.
- Dalam perkembangan terapi bedah terdapat operasi keganasan payudara stadium dini tanpa pengangkatan seluruh payudara, yang disebut BCT (Breast Conserving Treatment) disertai radioterapi.

Penentuan keganasan payudara stadium dini (stadium I dan IIA) sebagai berikut²¹:

T0 Tidak teraba tumor

T1 Tumor 2 cm atau kurang ; T mic kurang dari 0,1 cm
T1a lebih 0,1 cm tapi kurang 0,5 cm
T1b lebih 0,5 cm tapi kurang 1 cm
T1c lebih 1 cm tapi kurang 2 cm

T2 Tumor lebih 2 cm tapi tidak lebih 5 cm

N0 Tidak ada pembesaran KGB regional

N1 Pembesaran KGB axiler ipsilateral yang dapat digerakkan

M0 Tidak ada metastase jauh

Stadium I adalah T1,N0,M0

Stadium II A adalah T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0

Dalam perkembangan diagnostik keganasan payudara, saat ini telah berkembang metoda pemeriksaan *Triple Test* yang merupakan kombinasi pemeriksaan klinis, mammografi dan FNAB dengan sensitifitas 93,75-97,30 % dan akurasi 80,23 %^{8,14,17,18}. Apabila hasil pemeriksaan *Triple test* semua positif ganas maka dilanjutkan dengan terapi definitif, sebaliknya bila masing-masing tidak sesuai maka dilakukan biopsi terbuka untuk memastikan⁹. Tetapi metoda ini belum bisa diterapkan di daerah karena keterbatasan fasilitas pemeriksaan histopatologi^{3,17}. Pemeriksaan yang bisa dilakukan di daerah adalah : pemeriksaan klinis , ultrasonografi payudara dan sitologi FNA .

2.2 Diagnostik keganasan payudara stadium dini

2.2.1 Pemeriksaan klinis :

Anamnesa yang teliti diperlukan untuk mencari faktor-faktor resiko yang berperan pada timbulnya keganasan payudara^{3,6,18} :

2.2.1.1 Usia

Usia merupakan faktor resiko yang penting. Pada usia 15-39 th kemungkinan keganasan 59/100.000 dan makin meningkat sesuai umur dan setelah 55-60 th menurun^{10,18}. Peneliti lain menggunakan patokan usia 30 tahun (rata-rata 32,9 th) kemungkinan keganasan payudara, dan resiko bertambah bila makin tua²².

2.2.1.2 Keluarga

Sekitar 3-10% penderita memiliki riwayat herediter . Adanya gen BRCA1 ,BRCA2, gen EDHI 17B2, CYP 17, C-erbB2, c-myc, cyclinD1,HER2 dan delesi gen supresor tumor P53 dan Rb-1 diduga memiliki peran pada proses ini^{15,16,17,18,23}.

Turut pula mempengaruhi adalah : Jumlah keluarga yang terkena, usia saat didiagnosis, hubungan dekat / kandung atau tidak²².

2.2.1.3 Hormonal

Hormonal bisa berasal dari hormon eksogen dan endogen.

- *Eksogen* berupa pemberian terapi hormonal estrogen maupun progesteron yang merupakan faktor resiko pada pemberian jangka lama ¹⁰.

- *Endogen* yang berhubungan dengan peran ovarium. Keganasan payudara meningkat akibat pemaparan yang lama hormon estrogen dan progesteron. Ditemukan adanya peningkatan level estrogen plasma dan urin. Sedangkan progesteron meningkatkan aktivitas mitosis epitel payudara yang puncaknya terjadi pada akhir fase luteal selama siklus menstruasi normal ¹⁰. Dalam hal ini terjadi peningkatan keganasan pada menarche usia muda (12 th), nulipara, anak pertama lahir >35 th, menopause lanjut (>55 th).

Laktasi yang lama memiliki efek protektif karena terjadi penundaan ovulasi setelah melahirkan¹⁰. Dikatakan bahwa resiko keganasan akan menurun dengan dilakukannya ovariectomi .

2.2.1.4 Diet dan pola hidup

Makanan berlemak dan konsumsi alkohol meningkatkan resiko keganasan payudara karena berhubungan dengan peningkatan estrogen .

2.2.1.5 Tumor jinak payudara sebelumnya

Dibedakan menjadi proliferasif dan non proliferasif. Non proliferasif tidak berhubungan dengan keganasan payudara. Tumor proliferasif meningkatkan resiko keganasan payudara

2.2.1.6 Paparan radiasi sebelumnya

Paparan radiasi akan meningkatkan resiko keganasan payudara akibat terjadinya perubahan struktur gen²⁴. Paparan radiasi pada usia > 40 th memberikan resiko rendah sedangkan anak-anak yang mendapat radiasi pada usia dini mempunyai resiko tinggi .

Faktor resiko lain adalah riwayat stress keluarga, trauma pada payudara, dan penderita *cystic disease* payudara ¹⁴ .

Peneliti lain mengatakan terdapat faktor resiko yang bermakna secara statistik multivariat, yaitu : Riwayat penggunaan kontrasepsi (hormonal) dan riwayat keluarga yang menderita keganasan payudara ¹⁰.

Pemeriksaan fisik yang mendukung secara klinis dikatakan ganas meliputi hal di bawah ini ^{4,6}.

- **Benjolan pada payudara** : Bentuk tidak teratur ,tepi tidak rata, berbenjol-benjol,batas tidak tegas,perabaan keras,sulit digerakkan terhadap sekitar,kadang nyeri tekan.
- **Perubahan kulit** : Eritema,edema,dimpling,nodul satelit,ulserasi.
- **Perubahan pada puting payudara** : Retraksi,perubahan warna,erosi,sekret.
- **Pembesaran kelenjar aksila** : Ukuran,jumlah,fiksasi,supraklavikula,infraklavikula

Pemeriksaan klinis memiliki sensitifitas 85% , spesifisitas 80% dan akurasi 80% cukup penting namun tidak dapat dijadikan dasar untuk melakukan tindakan definitif ⁸.

Hal ini berkaitan dengan pengetahuan dan ketrampilan personil yang melakukan pemeriksaan ¹⁸.

Pemeriksaan laboratorium yang perlu adalah darah rutin,fungsi ginjal dan fungsi hepar

Terdapat pemeriksaan petanda tumor untuk keganasan payudara seperti CEA, fosfoheksase isomerase, Ca15-3, MCA, ESR ,dll ^{3,12,18,23}.

Pemeriksaan radiologis yang perlu adalah foto thorak,USG hepar; melihat adanya metastase,foto polos tulang atau *Bone scan*; bila ada keluhan tulang ¹².

2.2.2 Mammografi

Mammografi sebagai deteksi dini sebaiknya dikerjakan pada usia mulai 35 th yang merupakan base line wanita dengan faktor resiko tinggi. Bila dikerjakan pada usia lebih muda tidak memberikan gambaran yang baik karena jaringan payudara masih relatif padat dan memberikan densitas tinggi sehingga sukar mengenal lesi tumor ¹⁸. Peneliti

lain mengatakan bahwa mammografi efektif dilakukan pada wanita 40-49 th. Pemeriksaan ini menggunakan pemotretan sinar rontgen dengan teknik *soft tissue* sehingga dapat menemukan lesi kecil hingga 2 mm yang tidak teraba secara klinis. Di Belanda dengan *screening* mammografi dapat menurunkan angka kematian keganasan payudara sampai 70% .Di Indonesia masih perlu sosialisasi lagi mengingat *cost and benefit* dan belum tersedianya fasilitas pemeriksaan di daerah ¹⁸.

Mammografi dilakukan melalui potongan oblique dan cranio-caudal. Secara radiologis dianggap ganas bila ditemukan hal-hal sebagai berikut

- kepadatan yang meninggi pada tumor,
- batas tidak teratur karena infiltrasi ke jaringan sekitar,
- terdapat gambaran translucent seperti 'halo' (70%),
- gambaran stelata (58%),
- mikrokalsifikasi,
- ukuran klinis tumor jauh lebih besar dari radiologis (90%) .

Dalam aspek diagnostik alat ini masih memiliki kelemahan karena sensitifitasnya masih berkisar 70-92% , spesifitas 73% dan akurasi 80%% di tangan ahli radiologi ^{8,18} .

Selain mammografi untuk deteksi dini telah dikembangkan pula CT scan ³ .

2.2.3 Ultrasonografi payudara

Pemeriksaan ini dilakukan oleh ahli radiologi ¹⁴. Merupakan modalitas diagnostik pada wanita dibawah 35 th dengan densitas payudara yang tinggi karena mempunyai jaringan parenkim lebih banyak dibandingkan jaringan lemak dimana hal ini sulit dengan mammografi ⁸. Dengan ultrasonografi payudara dapat dibedakan lesi solid dan kistik dan sering dipakai sebagai guiding saat aspirasi pada pemeriksaan sitologi FNA ¹⁸. Dengan transducer sonografi linear Toshiba[®] 5 - 7 MHz struktur ekhogenik akan tampak terang

sedangkan nonekhogenik akan tampak gelap. Tiga gambaran struktur yang perlu diperhatikan adalah batas dan bentuk ekho, ekho internal dan bayangan eko posterior.

.Tanda primer yang membedakan lesi jinak dan ganas diuraikan di bawah ini:

2.3 Bentuk lesi jinak : teratur (bulat,oval,lobulasi)

lesi ganas : tak teratur (bergerigi,berspekulasi)

b. Batas lesi jinak : licin

lesi ganas : kasar

c. Echo Internal lesi jinak : anekoik,homogen dan halus

lesi ganas : heterogen dan kasar

d. Echo Posterior lesi jinak : penyangatan

lesi ganas : tidak ada bayangan akustik posterior

e. Bayangan samping lesi jinak : uni/bilateral

lesi ganas : tidak ada

f. Depth/wide ratio lesi jinak : < 1

lesi ganas : > 1

Tanda Sekunder lesi ganas adalah penebalan kutis dan ligamentum cooperi,distorsi parenkim,invansi ke kutis,otot pektoralis dan fasianya ²⁵.Penebalan ini terjadi akibat aktifasi protein protease (*Kalpain-1*) dan *IL-1β converting enzym* yang memerlukan Kalsium sehingga terjadi degradasi intrasel (gambar 2)²⁰.Keadaan ini tidak terdapat pada lesi jinak ²⁵.

Kombinasi ultrasonografi bersama mammografi memilik akurasi yang sangat tinggi (94%) dibanding hanya mammografi atau ultrasonografi saja ^{18,25}.

2.2.4 Sitologi

Merupakan bagian pemeriksaan paling akurat ⁸.Prinsip pemeriksaan sitologi adalah memeriksa sampel yang terlepas (eksfoliasi) atau yang dilakukan aspirasi dengan jumlah yang adekuat untuk mewakili penyakit tersebut . Pemeriksaan sitologi mampu memeriksa

sel kanker sebelum tindakan bedah sehingga bermanfaat untuk deteksi pertumbuhan kanker, bahkan sebelum timbul manifestasi klinik penyakit kanker dengan komplikasi trauma yang kecil^{3,18}.

Pemeriksaan sitologi merupakan prosedur diagnostik prabedah, bisa dilakukan dengan¹³ : Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) dan atau cairan puting susu. Sampel FNA diambil dengan 2 sampai 4 tusukan jarum untuk mencapai benjolan⁸ kemudian difiksasi alkohol 96% dan diwarnaidengan Papanicolau atau May Gruenwald Giemsa³.

Tanda keganasan secara sitologik tampak pada kelainan di bawah ini⁹

1. sel tunggal : inti banyak, hiperkromasi, batas ireguler, pleiomorfik, lokasi marginal sitoplasma bervakuol
2. sel dalam kelompok : sel 3 dimensi bertumpuk, inti hiperkromatik ireguler penuh
Perubahan secara morfologik pada keganasan paling bermakna dijumpai pada intisel sedangkan perubahan pada sitoplasma lebih mengarah pada penentuan deferensiasi fungsional seluler. Secara umum penegakan diagnosis keganasan secara sitologik dilakukan atas dasar kombinasi dari perubahan yang terdapat pada intisel. Beberapa ahli mengelompokkan kombinasi perubahan inti dalam 3 perubahan struktural utama dan disebut sitomorfomaliga A, B dan C.
 - A. Terdiri atas banyak daerah pucat para kromatin, berbentuk bulat atau agak lonjong dengan ukuran hampir sama dikelilingi lekukan-lekukan pita kromatin .
 - B. Adanya anak inti yang mencolok dengan sisa kromatin intisel tak tampak atau mengambil struktur A atau B.
 - C. Terdiri dari kromosenter yang mencolok dengan ukuran bervariasi serta mempunyai ikatan pita kromatin dengan jumlah dan panjang yang bervariasi .

- Keuntungan pemeriksaan FNA adalah³:
- Dapat dilakukan pra bedah
 - Tidak memerlukan kamar bedah sehingga biaya lebih ringan,
 - Dapat dilakukan oleh dokter terlatih,
 - Hasil pemeriksaan relatif lebih cepat.
 - Tidak sakit dan tidak perlu insisi²³.

FNAB menggunakan jarum 22G,23G atau 25G dengan *Pistolet syringe*^{3,9}. Pengambilan dan pemeriksaan sitologi / histopatologi sangat penting dalam menentukan terapi yang akan diberikan²⁴. Dengan sensitifitas 91-94 %,spesifisitas 93% dan akurasi 87% berperan penting diantara ketiga jenis pemeriksaan^{8,9,17,26,27}.

Keganasan payudara terbanyak dari pemeriksaan sitologi FNA adalah karsinoma duktus infiltratif (71,1%) dan karsinoma komedo infiltratif (14,5%)^{27,28,29}. Hasil yang tampak berupa : inadekuat, jinak, atipik, suspek ganas dan ganas (C1-C5)¹⁷.

2.2.5 Histopatologi (PA)

Pemeriksaan ini merupakan *Gold standard* dalam mendiagnosis keganasan payudara^{29,30}. Material diperoleh dari insisi maupun eksisi biopsi maupun dari bahan operasi mastektomi yang dilakukan pewarnaan dengan Hematoxylin dan Eosin di bagian Patologi anatomi^{3,27}. Gambaran histopatologi keganasan: berupa campuran sel ganas dan sel piknotik, inti hiperkromatik telanjang dan degeneratif dengan mengandung banyak debris nekrotik, sitoplasma bervakuol besar⁹. Keganasan payudara terbanyak adalah karsinoma duktus infiltratif (72,4-94%) dan karsinoma komedo infiltratif (13,2%)^{27,29}.

Sebelum melakukan pemeriksaan histopatologi beberapa institusi melakukan pemeriksaan potong beku/ *frozen section* yang memiliki akurasi diagnosis tinggi antara 92,5% - 98,8%^{31,32}.

BAB 3

HIPOTESIS

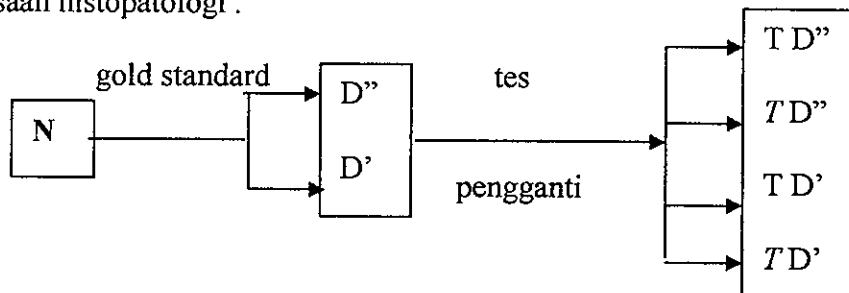
Kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi FNA payudara memiliki akurasi yang cukup tinggi tetapi sedikit lebih rendah dibanding pemeriksaan potong beku .

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Desain penelitian :

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain uji diagnostik , yaitu membandingkan hasil diagnosis tumor ganas payudara stadium dini dengan kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara, sitologi (FNA) dengan *gold standard* pemeriksaan histopatologi .



Keterangan³³:

N : Mewakili seluruh sampel yang akan diteliti dan diambil secara *cross sectional*

D'' : Sakit

D' : Tidak sakit

T : Hasil uji diagnostik (+)

T' : Hasil uji diagnostik (-)

Sensitifitas : TD''/D''

Spesifisitas : TD'

Nilai prediksi (+) : D''/TD''

Nilai prediksi (-) : D'/TD'

4.1.1. Tempat dan waktu :

Pengambilan data dilakukan di SMF Bedah RS Dr Kariadi Semarang bulan Desember 2003 –Februari 2004.

4.1.2. Subyek penelitian :

Wanita dengan keluhan benjolan di payudara di SMF Bedah RS Dr Kariadi Semarang antara Desember 2003 – Februari 2004.

4.1.3. Besar sampel :

Besar sampel dihitung³⁴ :

$$N = \frac{Z^2 \alpha^2 p(1-p)}{d^2} \quad Z\alpha = 1,96$$

Sensitifitas yang diharapkan 90 % dan spesifisitas 80 % (p1=0,9, p2=0,8)

Penyimpangan untuk sensitifitas dan spesifisitas masing-masing ± 10 % (d=0,1)

Interval kepercayaan yang diharapkan 95 % (=0,05), maka :

$$n1 = 1,96^2 \times 0,90 \times 0,10 / 0,01 = 34$$

$$n2 = 1,96^2 \times 0,80 \times 0,20 / 0,01 = 62$$

Sehingga dibutuhkan sampel sebanyak $34 + 62 = 96$ pasien.

4.1.4. Kriteria inklusi :

Sebagai kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

- Wanita dengan keluhan benjolan di payudara usia 30 – 60 th tidak hamil/ menyusui .
- Bersedia ikut penelitian untuk dilakukan pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi FNA
- Bukan keganasan payudara stadium lanjut (III atau IV)

4.1.5 . Variabel dan Definisi operasional :

4.1.5.1 Variabel :

1. Kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara, sitologi FNA
2. Pemeriksaan histopatologi

4.1.5.2 Pengukuran variabel :

1. Pemeriksaan klinis oleh pemeriksa sebelumnya dilakukan studi realibilitas didapatkan Kappa 0,8 .
3. Ultrasonografi payudara dilakukan studi realibilitas baik alat ultrasonografi maupun pemeriksa, didapatkan nilai Kappa 0,7 .

4. Sitologi FNA dilakukan studi realibilitas pemeriksa dengan Kappa 0,8 .
5. Histopatologi dilakukan studi realibilitas pemeriksa dengan Kappa 0,8 ^{33,34} .

4.1.5.3 Definisi operasional :

1. Pemeriksaan klinis adalah pemeriksaan yang meliputi anamnesa adanya faktor resiko dan pemeriksaan fisik.

Pemeriksaan klinis dilakukan dengan melakukan skoring ¹⁷:

Faktor resiko (keluarga dan KB hormon)	1
Permukaan tidak rata	1
Konsistensi keras	2
Batas tidak tegas	1
Pembesaran kelenjar getah bening aksila	1.

Dikatakan pemeriksian klinis jinak bila nilai skoring 1 - 2, klinis ganas bila nilai 3 - 6

2. Pemeriksaan ultrasonografi payudara adalah pemeriksaan menggunakan alat ultrasonografi Toshiba [®]. Dikatakan ganas bila bentuk dan batas tidak teratur,echo heterogen, tanpa echo posterior. Dikatakan jinak bila bentuk dan batas tegas, terdapat echo posterior.

3. Pemeriksaan sitologi FNA adalah pemeriksaan sediaan sitologi yang diperoleh dari biopsi aspirasi menggunakan jarum halus 22G dengan *Pistolet syringe*.

Dikatakan ganas bila tampak kelainan pada preparat hapus berupa :

Sel tunggal inti banyak, hiperkromasi, batas ireguler, pleiomorfik, lokasi marginal dan sitoplasma bervakuol

Sel dalam kelompok dimensi bertumpuk, inti hiperkromatik ireguler penuh

Dikatakan jinak bila sel dengan inti bentuk teratur, tidak hiperkromasi, sitoplasma jumlah cukup.

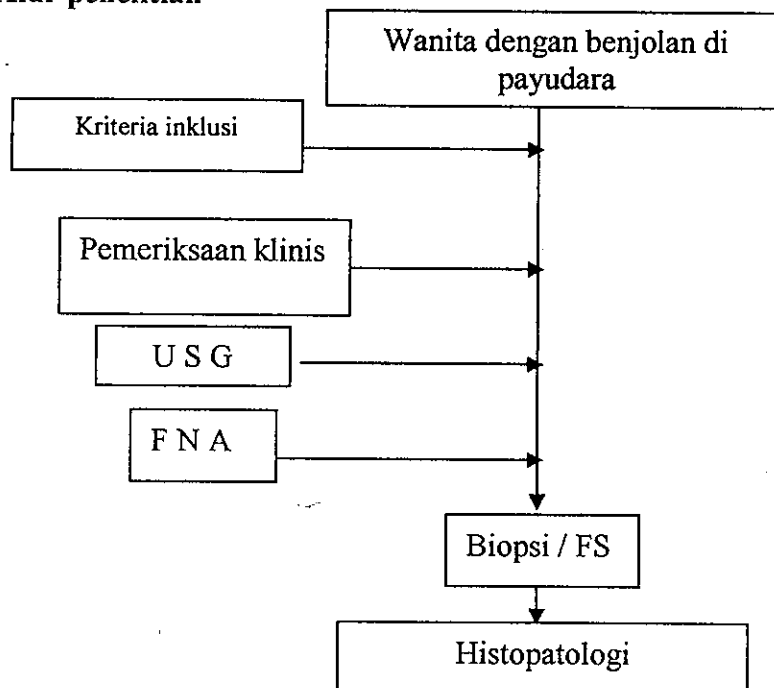
4. Hasil kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi FNA adalah ganas bila ketiganya ganas. Hasil jinak bila kombinasi ketiganya jinak. Apabila

kombinasi pemeriksaan memberikan hasil yang berbeda (*inconcordant*) sebagai patokan untuk kombinasi *inconcordant* dikatakan ganas digunakan kombinasi 2 pemeriksaan meliputi hasil FNA (+) dan 1 pemeriksaan lainnya (+) yaitu pemeriksaan klinis atau USG. Hasil kombinasi *inconcordant* dikatakan jinak bila kombinasi 2 pemeriksaan meliputi FNA (-) dan 1 pemeriksaan lainnya (-) ^{8,17}.

Hasil *inconcordant* dengan pemeriksaan klinis (+), USG (+) sedangkan FNA (-) maka dimasukkan kelompok ganas. Bila pemeriksaan klinis (-), USG (-) sedangkan FNA (+) maka dimasukkan kelompok jinak .

5. Pemeriksaan histopatologi adalah pemeriksaan sediaan histopatologi hasil biopsi eksisi setelah dibuat blok parafin. Dikatakan ganas bila tampak berupa campuran sel ganas dan sel piknotik, inti hiperkromatik telanjang dan degeneratif dengan mengandung banyak debris nekrotik, sitoplasma bervakuol besar .

4.2. Alur penelitian



4.3 Cara Kerja

- Setiap penderita yang datang dengan keluhan benjolan di payudara dilakukan identifikasi sesuai kriteria inklusi oleh residen bedah / pemeriksa.
- Dilakukan pemeriksaan klinis oleh residen bedah / pemeriksa
- Dilakukan pemeriksaan ultrasonografi payudara oleh bagian radiologi
- Dilakukan biopsi FNA oleh residen bedah / pemeriksa dan pemeriksaan sitologi FNA oleh bagian histopatologi (PA)
- Kemudian sesuai protokol Sub Bagian Bedah Onkologi dilakukan biopsi dan potong beku di bagian histopatologi dilanjutkan pemeriksaan blok parafin / histopatologi
- Hasil dicatat , dibuat tabulasi dan dianalisis.

4.4 Analisis Data

Analisis data dilakukan sebagai berikut :

Dilakukan uji diagnostik gabungan/ kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA untuk dibandingkan dengan standart baku / *gold standart* histopatologi.

Perhitungan validitas diagnostik dilakukan dengan tabel kontingensi 2 X 2 ³³⁻³⁷ .

Kemudian dilakukan penghitungan sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, akurasi diagnostik .

Tabel 2 X 2 UJI DIAGNOSTIK

Gold standard (histopatologi)

pemeriksaan kombinasi	keganasan payudara	bukan keganasan
(+)	A	B
(-)	C	D

Keterangan :

A : Positif Benar: Hasil pemeriksaan kombinasi ganas dan hasil histopatologi sama.

B : Positif Palsu: Hasil pemeriksaan kombinasi ganas dan histopatologi bukan ganas.

C : Negatif Palsu: Hasil pemeriksaan kombinasi bukan ganas dan histopatologi ganas.

D : Negatif Benar: Hasil pemeriksaan kombinasi bukan ganas dan histopatologi sama.

$$1. \text{ Sensitifitas} = \frac{A}{A + C} \times 100 \%$$

$$2. \text{ Spesifisitas} = \frac{D}{B + D} \times 100 \%$$

$$3. \text{ Prediksi Positif} = \frac{A}{A + B} \times 100 \%$$

$$4. \text{ Prediksi Negatif} = \frac{D}{C + D} \times 100 \%$$

$$5. \text{ Akurasi} = \frac{A + D}{N} \times 100 \%$$

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelitian kami di bagian Bedah RS Dr Kariadi Semarang sampai Februari 2004 ,kami dapatkan 96 pasien wanita dengan benjolan di payudara yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik dari hasil penelitian sebagai berikut :

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

No	Karakteristik	n	%	Pemeriksaan kombinasi		histopatologi	
				jinak	ganas	jinak	ganas
Umur							
	30 – 35	21	22%	11	10	9	12
	36 – 40	19	20%	9	10	7	12
	41 – 45	26	28%	7	19	5	21
	46 – 50	13	13%	6	7	8	5
	51 – 55	12	12%	5	7	6	6
	56 – 60	5	5%	3	2	4	1
	Jumlah	96	100%	41	55	39	57

Usia pasien penelitian antara 30 – 60 tahun. Paling banyak pada usia antara 41 – 45 th (28%) dengan rata-rata usia 42th. Usia rata-rata penderita tumor jinak payudara 42 th, usia rata-rata penderita tumor ganas payudara juga 42 th.

Hasil pemeriksaan pasien tumor payudara dengan kombinasi pemeriksaan klinis,ultrasonografi payudara dan FNA dengan hasil jinak dijumpai pada 41 pasien (42 %) sedangkan tumor payudara ganas pada 55 pasien (58 %).

Tumor payudara dengan hasil histopatologi jinak dijumpai pada 39 pasien (41%) sedangkan tumor payudara ganas pada 57 pasien (59%) .

Hasil uji diagnostik pemeriksaan klinis dibandingkan dengan pemeriksaan histopatologi.

Tabel 2. Uji diagnostik pemeriksaan klinis dibanding histopatologi

Pemeriksaan klinis	histopatologi		jumlah
	ganas	jinak	
ganas	38	12	50
jinak	7	39	46
jumlah	45	51	96

Sensitifitas = 84,4%

Spesifisitas = 76%

Prediksi positif = 76%

Prediksi negatif = 84%

Akurasi = 80,2%

Uji diagnostik pemeriksaan ultrasonografi payudara dibanding pemeriksaan histopatologi sebagai

berikut

Tabel 3. Uji diagnostik ultrasonografi payudara dibanding histopatologi

pemeriksaan ultrasonografi payudara	histopatologi		jumlah
	ganas	jinak	
ganas	51	2	53
jinak	7	36	43
jumlah	58	38	96

Sensitifitas = 87,9%

Spesifisitas = 94,7%

Prediksi positif = 94,3%

Prediksi negatif = 83,7%

Akurasi = 84,5%

Akurasi pemeriksaan ultrasonografi payudara lebih tinggi dibanding pemeriksaan klinis .

Uji diagnostik pemeriksaan FNA dibanding histopatologi sebagai berikut,

Tabel 4. Uji diagnostik FNA dibanding histopatologi

pemeriksaan F N A	histopatologi		jumlah
	ganas	jinak	
ganas	48	3	51
jinak	4	41	45
jumlah	52	44	96

Sensitifitas = 92,2%

Spesifisitas = 93,4%

Prediksi positif = 94,1%

Prediksi negatif = 93%

Akurasi = 93%

Hasil uji diagnostik pemeriksaan potong (*frozen section/ FS*) beku dibandingkan dengan histopatologi sebagai berikut ,

Tabel 5. Uji diagnostik pemeriksaan potong beku terhadap histopatologi

diagnosis potong beku	histopatologi		jumlah
	ganas	jinak	
	ganas	54	
jinak	3	39	42
jumlah	57	39	96

Sensitifitas = 94,7%

Spesifisitas = 100 %

Nilai prediksi positif = 100 %

Nilai prediksi negatif = 92,8 %

Akurasi diagnostik = 96,8 %

Sensitifitas memiliki nilai 94,7% karena terdapat 3 pasien yang mempunyai hasil FS meragukan dan tunggu blok parafin, sehingga masuk kelompok jinak .

Tabel 6. Uji diagnostik kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA terhadap histopatologi

diagnosis : kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi dan FNA	histopatologi	histopatologi	jumlah
	ganas	jinak	
Ganas	50	2	52
Jinak	3	41	44
jumlah	53	43	96

Sensitifitas = 94 %

Spesifisitas = 95 %

Nilai prediksi positif = 96 %

Nilai prediksi negatif = 93 %

Akurasi diagnostik = 94 %

Dari analisis apabila hasil kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA adalah ganas maka kemungkinan hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan ganas adalah 96 %. Sebaliknya bila dari kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA adalah jinak maka kemungkinan hasil histopatologi jinak adalah 93 %

Variasi kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA sebagai berikut,

Tabel 7. Kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA

Kombinasi pasien	n	%
Kombinasi 1		
Pemeriksaan klinis -		
USG +		
FNA +		
	3	3%
Kombinasi 2		
Pemeriksaan klinis -		
USG -		
FNA +		
	3	3%
Kombinasi 3		
Pemeriksaan klinis +		
USG -		
FNA +		
	6	7%
Kombinasi 4		
Pemeriksaan klinis +		
USG +		
FNA +		
	40	41%
Kombinasi 5		
Pemeriksaan klinis -		
USG +		
FNA -		
	3	3,5%
Kombinasi 6		
Pemeriksaan klinis +		
USG +		
FNA -		
	2	2,5%
Kombinasi 7		
Pemeriksaan klinis +		
USG -		
FNA -		
	6	6%
Kombinasi 8		
Pemeriksaan klinis -		
USG -		
FNA -		
	33	34%

Hasil kombinasi yang memberikan akurasi tinggi pada kombinasi 4 dengan pemeriksaan klinis, ultrasonografi dan FNA semua positif. Apabila hasil pemeriksaan kombinasi memberikan hasil tidak sama (*inconcordant*) maka sebagai patokan dipakai hasil kombinasi 2 pemeriksaan dengan hasil sama dimana salah satunya FNA. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan terdahulu^{8,17}.

BAB 6

PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan 96 pasien tumor payudara yang diteliti, usia rata-rata penderita tumor ganas payudara 42 th sesuai dengan pendapat banyak peneliti bahwa keganasan payudara terjadi pada usia > 35 th dan akan menurun pada usia 60 th^{10,18}.

6.1 *Setting* sampel

Pada penelitian ini pengumpulan sampel dilakukan di bagian Bedah Onkologi RS Dr Kariadi dimana *setting* penderita dengan keluhan benjolan di payudara kurang bervariasi baik yang curiga jinak maupun curiga ganas. Kebanyakan penderita dengan curiga ganas datang berobat dalam keadaan stadium lanjut sama seperti penelitian yang telah dilakukan sebelumnya^{6,12}. Keadaan ini membuat hasil analisis data yang diperoleh apabila diterapkan di Instansi kesehatan di daerah menjadi tidak sesuai harapan.

Untuk mengatasi hal tersebut perlu dilakukan penyesuaian dengan *setting* penderita yang lebih luas dan lebih bervariasi.

6.2 Alur penelitian

Pada uji diagnostik alat pemeriksaan baru yang dibandingkan dengan *gold standard* histopatologi, sesuai kaidah uji diagnostik seharusnya dilakukan pemeriksaan histopatologi terlebih dahulu dilanjutkan uji diagnostik alat pemeriksaan yang baru³⁸. Tetapi hal ini tidak bisa dilakukan di RS Dr Kariadi dimana protokol pengelolaan pasien di bagian bedah Onkologi, pemeriksaan histopatologi melalui biopsi dilakukan setelah pemeriksaan diagnostik yang lain selesai.

6.3 Uji diagnostik pemeriksaan klinis

Hasil uji diagnostik pemeriksaan klinis dibanding histopatologi memiliki sensitifitas, spesifisitas dan akurasi yang hampir sama dengan penelitian terdahulu^{8,31}. Dari analisa didapatkan positif palsu (*false positive*) 12 pasien (12,5%) yang klinis ganas ternyata hasil histopatologi jinak. Negatif palsu (*false negative*) didapatkan pada 7 pasien (7%) yang klinis jinak ternyata hasil histopatologi ganas. Apabila 12 pasien positif palsu dilakukan tindakan definitif mastektomi sedangkan hasil histopatologi jinak maka akan timbul *mal praktek*. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan klinis saja masih belum cukup kuat untuk dasar melakukan tindakan definitif¹⁷.

6.4 Uji diagnostik pemeriksaan ultrasonografi payudara

Hasil uji diagnostik pemeriksaan klinis dibanding histopatologi didapatkan positif palsu (*false positive*) 2 pasien (2%) yang klinis ganas ternyata hasil histopatologi jinak. Negatif palsu (*false negative*) didapatkan pada 7 pasien (7%) yang klinis jinak ternyata hasil histopatologi ganas. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan ultrasonografi saja masih belum kuat untuk dasar melakukan tindakan definitif. Dari penelitian dikatakan kombinasi ultrasonografi dengan mammografi memiliki akurasi yang lebih tinggi dibanding hanya dilakukan pemeriksaan ultrasonografi saja^{18,21}. Tetapi fasilitas mammografi tidak tersedia di daerah.

6.5 Uji diagnostik pemeriksaan FNA

Hasil uji diagnostik pemeriksaan klinis dibanding histopatologi didapatkan positif palsu (*false positive*) 2 pasien (2,5%) yang klinis ganas ternyata hasil histopatologi jinak.

Negatif palsu (*false negative*) didapatkan pada 3 pasien (3,5%) yang klinis jinak ternyata hasil PA ganas. Dengan sensitifitas 92%, spesifisitas 93% dan akurasi 93% hampir sama dengan hasil penelitian sebelumnya⁸. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan FNA mempunyai akurasi yang paling tinggi diantara pemeriksaan klinis dan ultrasonografi payudara.

6.6 Uji diagnostik pemeriksaan potong beku/ FS

Hasil uji diagnosis pemeriksaan potong beku terhadap histopatologi mempunyai sensitifitas 94,7% karena 3 pasien dengan hasil FS meragukan dan tunggu blok parafin sehingga masuk kategori jinak. Akurasi diagnosis FS yang cukup tinggi (96,8%) sama dengan uji sejenis yang pernah dilakukan sebelumnya di RSDK (96,87%)^{28,29}.

Dengan demikian akurasi diagnosis kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonopgrafi dan FNA 94% adalah lebih rendah dari akurasi diagnosis potong beku.

Pada pusat pendidikan dengan fasilitas histopatologi yang lengkap digunakan potong beku/ FS sebagai dasar untuk melakukan tindakan definitif untuk pengelolaan benjolan pada payudara. Apabila FS ganas dilanjutkan dengan simpel mastektomi sebaliknya bila FS jinak dilanjutkan dengan eksisi biopsi. Pada 96 pasien yang dilakukan uji diagnostik hasil potong beku dibandingkan histopatologi didapatkan hasil positif palsu (*false positive*) 0 berarti pada pemeriksaan dengan FS hasil ganas tidak ada pasien yang mempunyai hasil histopatologi jinak. Sehingga pasien dengan hasil FS ganas apabila dilakukan tindakan definitif mastektomi tidak terjadi kesalahan tindakan karena hasil histopatologi dari blok parafin tidak ada yang memberi hasil jinak. Sebaliknya didapatkan hasil negatif palsu (*false negative*) 3 berarti pada pemeriksaan dengan FS hasil jinak

terdapat 3 pasien yang memiliki hasil histopatologi ganas. Sehingga pasien dengan hasil FS jinak kemudian dilakukan eksisi biopsi ternyata hasil histopatologi dari blok parafin ganas maka diteruskan dengan tindakan definitif .

6.7 Uji diagnostik kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA

Hasil pemeriksaan pasien tumor payudara dengan kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA dengan hasil jinak dijumpai pada 41 pasien (42 %) sedangkan tumor payudara ganas pada 50 pasien (51 %) .) Hasil kombinasi pemeriksaan Klinis, ultrasonografi payudara dan FNA memiliki sensitifitas 94% berarti diantara 96 pasien dengan pemeriksaan kombinasi didapatkan keganasan payudara maka 91 pasien memiliki hasil ultrasonografi ganas. Spesifisitas 95% berarti diantara 96 pasien setelah dilakukan pemeriksaan kombinasi dengan hasil jinak maka 82 pasien-memiliki hasil histopatologi jinak. Dengan akurasi 94 % berarti pemeriksaan kombinasi ini memiliki nilai kesahihan/ validitas 94% lebih tinggi dari penelitian *Triple test* (kombinasi klinis, mammografi dan FNA) yang pernah dilakukan sebelumnya di institusi lain sebesar 80,23%¹⁷.

Nilai prediksi positif 96% berarti apabila hasil kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA adalah ganas maka pasien akan menderita keganasan payudara (histopatologi: ganas) kemungkinannya 96 % . Sebaliknya bila nilai prediksi negatif 93% berarti apabila hasil kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan FNA adalah jinak maka pasien akan terbebas dari keganasan payudara (histopatologi: jinak) kemungkinannya 93% .

Pemeriksaan FNA dipakai sebagai patokan karena memiliki validitas tertinggi diantara ketiga jenis pemeriksaan dengan sensitifitas 92,2 % dan akurasi 93 %^{8,17}.

Positif palsu terdapat pada 2 pasien dengan pemeriksaan kombinasi hasil ganas tetapi pada histopatologi memberikan hasil jinak. Hal ini terjadi pada 2 pasien dengan hasil *inconcordant* dimana hasil pemeriksaan klinis (+) dan ultrasonografi (+) sedangkan FNA (-). Negatif palsu terdapat pada 3 pasien dengan pemeriksaan kombinasi hasil jinak tetapi pada histopatologi memberikan hasil ganas. Hal ini terjadi pada 3 pasien dengan hasil *inconcordant* dimana hasil pemeriksaan klinis (-) dan ultrasonografi (-) sedangkan FNA (+) seperti yang telah dijelaskan pada definisi operasional variabel.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 SIMPULAN

Kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara dan sitologi FNA dalam menegakkan diagnosis keganasan payudara stadium dini memiliki akurasi diagnostik yang cukup tinggi tetapi sedikit lebih rendah dibandingkan pemeriksaan potong beku.

7.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan membandingkan kombinasi pemeriksaan klinis, ultrasonografi payudara, sitologi FNA dengan *Triple test* (kombinasi pemeriksaan klinis, mammografi dan sitologi FNA)..

DAFTAR PUSTAKA

1. Kelsey JI. Gammon . The Epidemiology of Breast Cancer. Canada 1991;41:146-165 .
2. Sondik EJ. Breast Cancer Trends. Incidence, Mortality and Survival. Canada 1994; 74:995-9 .
3. Tjahjono. Deteksi Dini Kanker, Peran Pemeriksaan Sitologi dan Antisipasi Era Pasca Genom. Pidato Pengukuhan Guru Besar PA FK UNDIP . Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro,1988.
4. Handojo D, Wiratmahusada L, . Pengelolaan Karsinoma Payudara dalam Keganasan Kulit, Kepala dan Leher PIT PERABOI VI. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1991: 23-31.
5. Tjindarbumi D.Terapi Ajuvan Pada Kanker Payudara. Ropanasuri JI Bedah Indonesia 2001; 29(1-2): 31-41.
6. Sukardja, IDG. Onkologi Klinik. Surabaya: Airlangga University Press, 1996: 128-9 .
7. Ramli M. Antara Kemajuan dan Realitas. Ropanasuri JI Bedah Indonesia 2002; 30 (2)
8. Ano. Breast Cancer Detailed Information.NHS National Electronic Library for Health Cancer: [http: www.minervation.com/cancer/breast/professional/diagnosis/triple.html](http://www.minervation.com/cancer/breast/professional/diagnosis/triple.html). Copyright 2001. June 14 ,2002.
9. Lestadi J. Penuntun Diagnostik Praktis Sitologi Payudara. Cara Diagnostik Pra Bedah dalam Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta. Widya Medika 1999.
10. Alsoph YH, Tjindarbumi D. Nullipara Sebagai Salah Satu Faktor Resiko pada Kanker Payudara. Ropanasuri JI Bedah Indonesia 2002; 30 (2): 75-8.
11. Leonardi Y, Ramli M. , Panogoro SS, Evaluasi Faktor Prognostik Kanker Payudara Stadium I & II. Ropanasuri JI Bedah Indonesia 2002; 30 (2): 58-63.
12. Pasaribu ET. Pola Metastasis Penderita Kanker Payudara dan Penatalaksanaanya. Ropanasuri 2002; 30 (2): 86-8.
13. Ramli M. The Pole of Surgical Locally Advanced Breast Cancer. Ropanasuri 2002; 30 (2): 85-5 .
14. Lee Barrett P. Quality Assurance Guidelines for the Runny of Breast Services to Which the Breast Unitat the Prince Philip Hospital Adheres, Llanelli UK, 1997 .

15. O'Shaughnessy Joyce . Therapeutic Advanced in Breast Cancer. SABCS San Antonio USA 2000: 23-5 .
16. Jones Lyland B. Breast Cancer. ASCO New Orleans USA. 2000: 22-6 .
17. Jatnika S, Aryandono T. Perbandingan Pemeriksaan Triple Diagnostik yang Tidak Sesuai dengan Histopatologi pada Penderita Tumor Payudara, Ropanasuri JI Bedah Indonesia 2002; 30(1) :17-21 .
18. Ramli M. Deteksi Dini Kanker Payudara dalam Perspektif Indonesia ,Farmacia Ethical Digest 2002; 2(1): 54-9 .
19. Manuaba TW.Molecular Biology of Breast Cancer.Muktamar Nasional VI Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia(PERABOI).Semarang .2003.
20. Azhar TN,Wijaya I, Zulfa A. Dasar Biologi Molekuler. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro.2000;65-74 .
21. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC, TNM Classification of Malignant Tumours 6-th ed,New York, John Wiley & Son Inc Pub. 2002; 131-41 .
22. Susatya DH, Aryandono T, Setiaji K, Dewayani. Kanker Payudara dengan Kecurigaan Hereditier di RSUP Dr Sarjito tahun 1992-2000. Ropanasuri JI Bedah Indonesia 2002; 30(1) : 13-16.
23. De Vita VT,Jr, Hellman S, Rosenberd SA. Cancer of the Breast in Cancer Principle & Practice of Oncology vol 2A;5th ed. Philladelphia : JB Lippincott Co, 1997 : 1541-1615 .
24. Issakh B, Achmad D, Lukito P. Hubungan Antara Derajat Histopatologi dengan Respon Radiologi pada Penderita dengan Kanker Payudara Lanjut Lokal di RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung. Ropanasuri 2002; 30 (2); 72-4 .
25. Makes D. Ultrasonografi Payudara. Makalah Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan USG (PKB) Doppler. Jakarta. Bag.Bedah FKUI/RSCM 2003.
26. Guidelines for Primary Care Providers Early Detection of Breast Cancer. The Royal New Zealand College of General Practitioners 2002.
27. Hartono H. Akurasi Diagnosis Sitologi Aspirasi Jenis Tumor Ganas Payudara di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr Sutomo Surabaya. Media IDI Cab Surabaya 2002; 27 (2) : 69-75.

28. Maureen A Chung, Kirby I Bland. Neoplasms of the Breast in Surgical Oncology Principle and Practice. New York. Mc Graw Hill Medical Publishers Division 2001; 951 .
29. Fukutomi T. Breast Cancer Management; Present and Future. Muktamar Nasional VI PERABOI Semarang 2003.
30. Ramli M. Breast Cancer Management Muktamar Nasional VI PERABOI Semarang 2003.
31. Roman Hendrik. Akurasi Pemeriksaan Fisik dan Makroskopis pada Diagnosis Tumor Padat Payudara. Laboratorium Ilmu Bedah FK UNDIP/RSDK Semarang ,1993 .
32. Putro A. Akurasi Pemeriksaan Klinis, Biopsi Aspirasi Jarum Halus dan Potong Beku pada Tumor Padat Payudara di RS Dr Kariadi Semarang . Laboratorium Ilmu Bedah FK UNDIP/RSDK Semarang ,1991 .
33. Widiastuti M, Penelitian Tes Diagnostik dalam Epidemiologi Klinik dan *Critical Appraisal*. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro 1996 : 14-26 .
34. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta. Bag IKA FKUI :126-43 .
35. Munro BH. Statistical Methods for Health Care Research 3-rd ed. Philadelphia NY. Lippincott, 1997: 162-87.
36. Sidhartani, Uji Diagnostik dalam Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit Pelatihan Metodologi Penelitian. Semarang. Fakultas Kedokteran UNDIP 2001; 17-22.
37. Altman DG. Practical Methods for Medical Research. London. Chapman & Hall/CRC, 1990: 396-435 .
38. Santoso S. SPSS versi 10 Mengolah Data Secara Profesional cetakan ke 2 Jakarta . Elex Media Computindo Gramedia, 2002 .
39. Lameshow S, Hosmer DW Jr, Klar J, Lwanga SK, Besar Sampel dalam Penelitian Kesehatan. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press 1997 :98-100 .
40. Riwanto I. Penulisan Artikel Ilmiah Biomedik. Ropanasuri Majalah Ilmu Bedah Indonesia 1998 ;26(3): 45-52 .