

Perbedaan Morfologi Kelenjar Mammae Dan Jaringan Ikat Pada Kanker Payudara Dan Fibrokistik Di Rumah Sakit Islam Jakarta

The Differences in Mammary Gland Morphology And Connective Tissue In Breast Cancer And Fibrocisticks In Jakarta Islamic Hospita

Triana Intan Sari¹, Saffa Hasanah¹, Muhammad Arsyad²,
Nunung Ainur Rahmah³, Yulia Suciati⁴

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas YARSI

²Staf Pengajar Bagian Agama Islam Universitas YARSI

³Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universtitas YARSI

⁴Staf Pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universtitas YARSI

Corresponding author: yulia.suciati@yarsi.ac.id

KATA KUNCI Kanker payudara, penyakit fibrokistik, jaringan ikat

ABSTRAK Kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari epitel duktus maupun lobules di jaringan payudara. Di sisi lain, penyakit fibrokistik adalah benjolan teraba di payudara dan terkait dengan siklus menstruasi. Karena gejala awal yang mirip, pada pemeriksaan klinis, penyakit fibrokistik sering salah didiagnosis sebagai kanker payudara. Oleh karena tingginya kasus kanker payudara di Indonesia, penentuan stadium klinis dan pemeriksaan histopatologi diperlukan untuk menentukan diagnosis dan tata laksana lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana perbedaan kepadatan jaringan ikat dan perbedaan luas sel pada kanker payudara dan penyakit fibrokistik.

Jenis penelitian ini adalah eksperimen dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Sampel dalam penelitian ini adalah blok paraffin pasien kanker payudara dan penyakit fibrokistik di Rumah Sakit Islam Cempaka Putih Jakarta. Pengumpulan data ini dilakukan dengan data primer sediaan biopsi eksisi atau mastektomi pasien kanker payudara dan penyakit fibrokistik dan diolah menjadi sediaan slide menggunakan pewarnaan *masson's trichrome* dan *Hematoxylin Eosin*. Analisis dilakukan menggunakan uji komparatif dua sampel yang tidak berpasangan dan distribusi tidak normal dengan uji *Kolmogorov Smirnov*.

Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata luas morfologi kelenjar pada kanker payudara lebih besar dibandingkan penyakit fibrokistik (226,324 μm : 60,522 μm). Berdasarkan hasil uji analisis didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik antara luas morfologi kelenjar pada kanker payudara dan penyakit fibrokistik. Semenitara jumlah jaringan ikat pada fibrokistik lebih banyak dibandingkan kanker invasif payudara. Kepadatan rata-rata jaringan ikat pada fibrokistik payudara sebesar 52%. Sedangkan kepadatan rata-rata jaringan ikat pada kanker payudara sebesar 29,17%. Berdasarkan

hasil uji analisis *Kolmogorov Smirnov* didapatkan hasil yang signifikan secara statistik antara variabel kepadatan jaringan ikat pada kanker payudara dan penyakit fibrokistik ($p < 0.05$). Terdapat perbedaan bermakna jaringan ikat antara kanker payudara dengan penyakit fibrokistik. Sementara luas morfologi kelenjar pada kanker payudara lebih besar dibandingkan penyakit fibrokistik.

KEYWORDS

Breast Cancer, Fibrocystic Disease, Connective Tissue

ABSTRACT

Breast cancer is a malignancy originating from ductal or lobule epithelium in breast tissue. On the other hand, fibrocystic disease is a palpable lump in the breast and is linked to the menstrual cycle. Because of the similarity of the first symptoms, fibrocystic disease is frequently misdiagnosed as breast cancer on clinical examination.. Due to the high number of breast cancer cases in Indonesia, clinical staging and histopathological examination are needed to determine the diagnosis and further treatment..

This study aims to determine the differences in connective tissue density and cell area differences in breast cancer and fibrocystic disease.

This type of research is an experiment with a cross sectional research design. The samples in this study were paraffin blocks of patients with breast cancer and fibrocystic disease at the Cempaka Putih Islamic Hospital, Jakarta. Primary data from excisional or mastectomy biopsy preparations for patients with breast cancer and fibrocystic disease were collected and processed into slides using Masson's trichrome staining and Hematoxylin Eosin.. The Kolmogorov Smirnov test was used to analyze an abnormal distribution and a comparative test of two unpaired samples.

This study showed that the mean area of gland morphology in breast cancer was greater than in fibrocystic disease (226,324 m : 60,522 m). The analytical test findings revealed a statistically significant difference between the area of gland morphology in breast cancer and fibrocystic disease. Further, fibrocystic cancer has more connective tissue than invasive breast cancer. The average density of connective tissue in fibrocystic breasts is 52%. In breast cancer, the average density of connective tissue is 29.17%. The Kolmogorov Smirnov analysis test yielded statistically significant correlations between the density of connective tissue in breast cancer and fibrocystic disease ($p < 0.05$).

Breast cancer and fibrocystic illness have distinct connective tissue differences. Furthermore, breast cancer has a larger region of gland morphology than fibrocystic disease.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari epitel duktus maupun lobulus di jaringan payudara (Kemenkes, 2015). Menurut Data *Global Cancer Observatory* dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 di Indonesia, angka kejadian kanker tertinggi pada perempuan yaitu kanker payudara dengan nilai 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk (Riskesdas, 2018).

Penyakit fibrokistik merupakan keadaan ditemukan benjolan yang teraba di payudara dan umumnya berhubungan dengan rasa nyeri yang berubah-ubah karena pengaruh siklus menstruasi dan memburuk sampai saat menopause (Cesariana et al., 2019). Prevalensi penyakit fibrokistik diperkirakan terjadi pada lebih dari 50%–60% wanita. *The Nurses' Health Study II* melaporkan insidensi FCC maupun jenis kelainan jinak payudara lainnya ditemui pada 30,9 per 1000 orang (3,1%) per tahun (Webb et al., 2002).

Penyakit fibrokistik memiliki gejala benjolan payudara yang sering dibandingkan dengan adanya keganasan kanker payudara. Perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk memastikan diagnosis banding tersebut (Cesariana et al., 2019).

Pada pemeriksaan klinik, kanker payudara di diagnosis banding dengan penyakit fibrokistik. Oleh karena tingginya kasus kanker payudara di Indonesia, penentuan stadium klinis dan histopatologi diperlukan untuk menentukan diagnosis dan tata laksana lebih lanjut. Pengetahuan mengenai gambaran stadium dan jenis histopatologi merupakan salah satu indikator penting dalam penentuan prognosis kanker payudara. Dari beberapa metode yang bisa digunakan untuk mendiagnosis kanker payudara, pemeriksaan histopatologi merupakan *gold standard* untuk menentukan diagnosis kanker payudara. Gambaran histopatologi yang

dimaksud berupa morfologi dan jaringan ikat payudara secara mikroskopis dari pemeriksaan patologi anatomi (Satya Wangsa et al., 2018). Penelitian ini dilakukan untuk menilai perbedaan kepadatan jaringan ikat antara kanker payudara dan penyakit fibrokistik.

METODE PENELITIAN

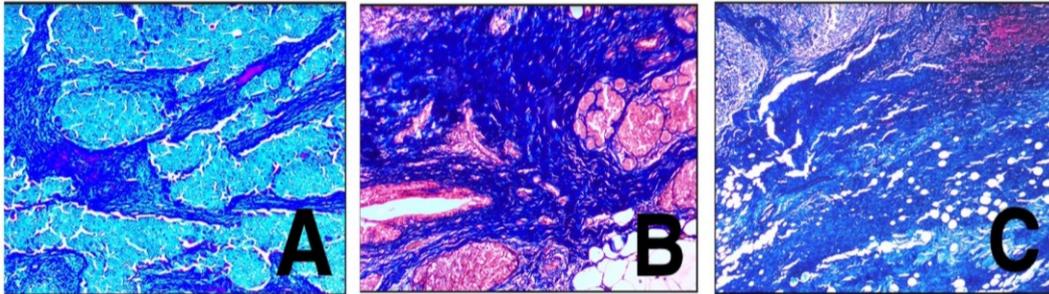
Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental. Sampel berupa blok paraffin hasil biopsi atau mastektomi pasien kanker payudara dan penyakit fibrokistik yang dioperasi di Rumah Sakit Islam Cempaka Putih Jakarta. Sampel yang memenuhi kriteria didapatkan 5 sampel kanker payudara tipe invasif NST dan 3 sampel penyakit fibrokistik. Selanjutnya dilakukan pewarnaan *Masson's Trichrom* untuk menilai kepadatan jaringan ikat dan pewarnaan Hematoxylin-Eosin untuk melihat morfologi jaringan. Selanjutnya analisis menggunakan ImageJ untuk mengukur rerata luas sel per lapang pandang kanker payudara dan penyakit fibrokistik dengan pembesaran 40 x 10 memakai mikroskop cahaya.

Sediaan yang sudah diwarnai *Masson's Trichrom* akan dihitung kepadatan jaringan ikat 10 lapang pandang dengan pembesaran 100x memakai mikroskop cahaya. Untuk pengukuran kepadatan jaringan ikat, masing-masing lapang pandang dibuat garis vertikal dan horizontal untuk mempermudah pengamatan. Ada 4 kategori kepadatan, yaitu (1) Kepadatan jaringan ikat sedikit kurang dari 25 %; (2) Kepadatan jaringan ikat sedang 50%; (3) Kepadatan jaringan ikat rapat 75%; (4) Kepadatan jaringan ikat lebih 75%.

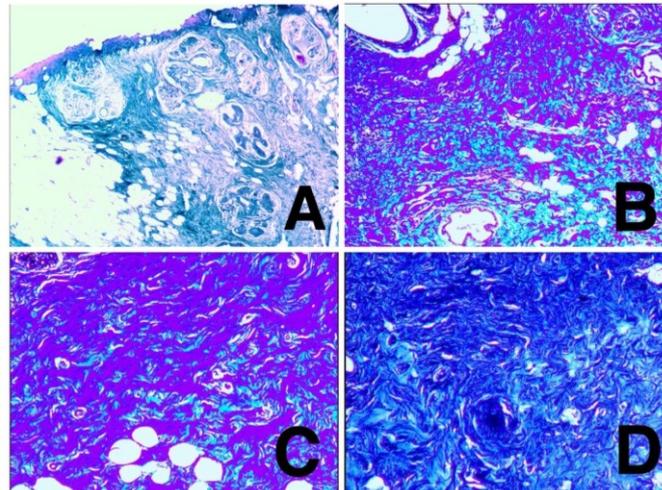
Analisis Data menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versi 25 for Windows dengan uji komparatif kategorik *Kolmogorov Smirnov* dan *Mann Whitney*. Penyajian data dalam bentuk gambar dan diagram.

HASIL

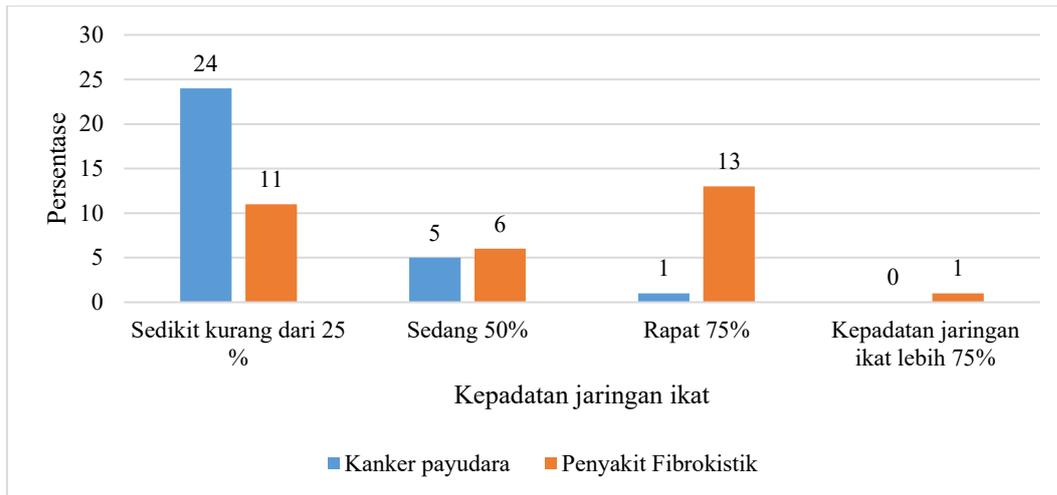
Kepadatan jaringan ikat pada Kanker Payudara dan Penyakit Fibrokistik



Gambar 1. Kanker payudara tipe invasif (pembesaran 100x dengan mikroskop cahaya)
(A) Kepadatan jaringan ikat sedikit kurang dari 25 %
(B) Kepadatan jaringan ikat sedang 50%
(C) Kepadatan jaringan ikat rapat 75%

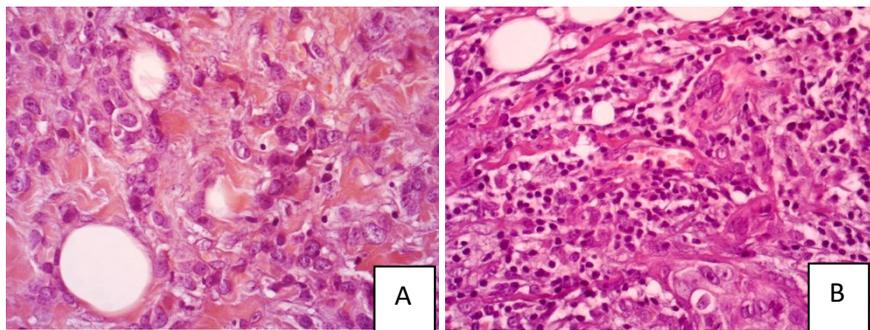


Gambar 2. Penyakit Fibrokistik (pembesaran 100x dengan mikroskop cahaya)
(A) Kepadatan jaringan ikat sedikit kurang dari 25 %
(B) Kepadatan jaringan ikat sedang 50%
(C) Kepadatan jaringan ikat rapat 75%
(D) Kepadatan jaringan ikat lebih dari 75%

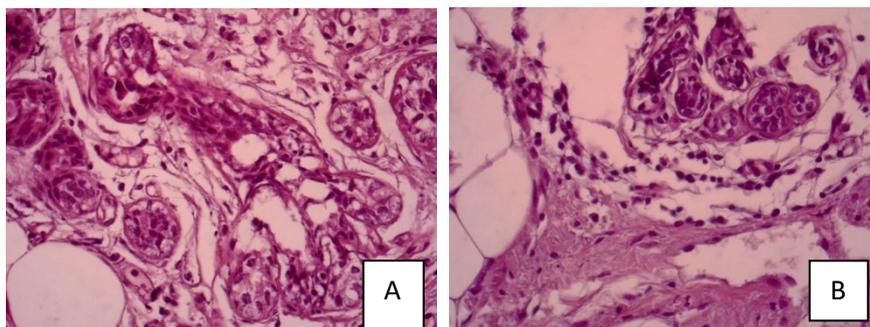


Gambar 3. Kepadatan jaringan ikat pada kanker payudara dan penyakit fibrokistik. Kepadatan jaringan ikat pada penyakit fibrokistik lebih tinggi dibandingkan pada kanker payudara ($p=0,007$).

Luas sel kelenjar pada Kanker Payudara dan Penyakit Fibrokistik

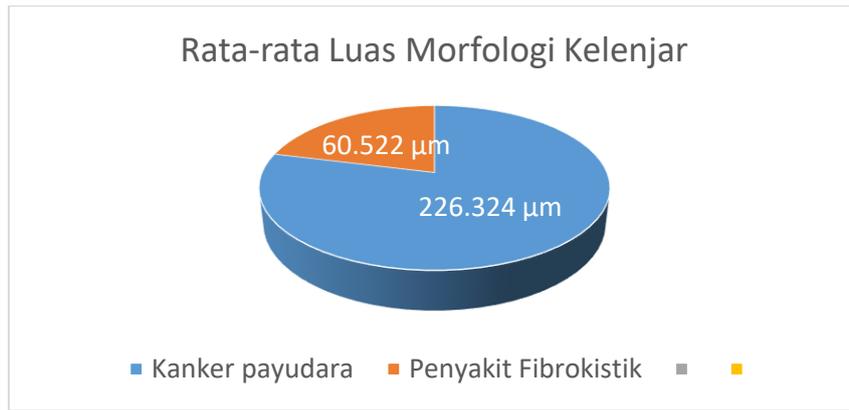


Gambar 4A dan 4B. Karsinoma invasif mamma, no special type, grade 2. Massa tumor epitelial yang membentuk struktur pulau-pulau solid, berinti pleomorfik, kromatin vesikuler, anak inti sebagian jelas.



Gambar 5A dan 5B. Penyakit fibrokistik.

Fokus-fokus adenosis dan duktus sebagian melebar.



Gambar 6. Rata-rata luas morfologi kelenjar pada kanker payudara dan penyakit fibrokistik.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah jaringan ikat pada fibrokistik lebih banyak dibandingkan kanker invasif payudara. Hal ini sejalan dengan teori bahwa fibrokistik merupakan salah satu penyakit proliferasi sel payudara terbanyak (Talaei *et al.*, 2017). Fibrokistik dikaitkan dengan hiperproliferasi jaringan ikat yang ditemukan karena tingginya proporsi estrogen dan defisiensi progesteron, sehingga dapat meningkatkan risiko kanker payudara 2–4 kali lipat (E De León Antoni, 1986; Vorherr, 1986). Pada penyakit fibrokistik ditandai dengan adanya adenosis yaitu peningkatan jumlah duktus/duktulus dan pembentukan kista yang berupa pelebaran duktus dan lobulus berisi cairan (Haka *et al.*, 2006).

Pada sampel fibrokistik yang digunakan pada penelitian ini, adenosis dan kista yang ditemukan jauh lebih sedikit dibandingkan jaringan ikat khususnya tipe kolagen yang tersusun padat. Sedangkan pada gambaran sampel kanker invasif payudara menunjukkan dominan jaringan yang mengandung massa tumor tersusun solid, dengan struktur tubulus (kelenjar) sehingga gambaran jaringan ikat yang terlihat tampak lebih sedikit dibandingkan sel yang sudah diinvasi tumor. Secara keseluruhan, hasil pada penelitian ini didapatkan bahwa presentase jaringan

ikat pada kanker invasif payudara lebih sedikit dibandingkan penyakit fibrokistik.

Hasil ini sesuai dengan Haka dkk (2006) yang menunjukkan hasil fibrokistik mempunyai presentasi jaringan ikat lebih banyak dibandingkan karsinoma duktal in situ (Haka *et al.*, 2006). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Elasbali (2018) yang menyatakan bahwa jaringan ikat pada lesi payudara ganas lebih banyak dibandingkan jinak. Pada hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa presentase jaringan ikat pada fibrokistik lebih sedikit dibandingkan kanker payudara tipe duktal dan jumlah sampel yang digunakan lebih besar (Elasbali & Elasbali, 2018).

Sel kanker cenderung memiliki ukuran yang bervariasi atau tidak serupa. Namun secara keseluruhan sel kanker memiliki ukuran yang lebih besar bila dibandingkan dengan sel normal atau lesi jinak lainnya. Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara ukuran atau luas area sel pada kanker payudara dan penyakit fibrokistik payudara ($p=0,000$).

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian oleh Moore *et al* yang melaporkan bahwa sel kanker memiliki ukuran yang lebih besar bila dibandingkan dengan sel normal. Namun penelitian ini tidak mengukur langsung pada sediaan sel dari payudara namun

pada sel kanker di darah (Moore *et al.*, 1960). Penelitian lain juga melaporkan bahwa sel kanker memiliki lebar diameter lebih besar dibanding sel normal (Sashni *et al.*, 2017).

Perkembangan sel kanker tidak hanya menyebabkan hilangnya pengaturan terhadap proliferasi sel normal tetapi juga berujung pada hilangnya kontrol pertumbuhan (*cell growth control*) dan pengaturan siklus apoptosis normal yang diperlukan untuk memproduksi dan mempertahankan massa sel tambahan. Jalur sinyal yang terlibat terutama dalam pengaturan terhadap pertumbuhan ukuran sel mengalami mutasi. Secara khusus, jalur pensinyalan PI3K-AKT-mTOR diaktifkan secara berlebihan di sebagian besar tumor. Aktivasi jalur tersebut melalui aktivasi regulator seperti Ras atau dengan hilangnya regulator negatif seperti PTEN. Selain itu aktivasi jalur Rb juga telah terbukti menjadi pengatur penting pertumbuhan sel yang bermutasi sehingga mendorong pertumbuhan sel secara abnormal (Llyoid, 2013).

Mutasi genetik yang terjadi pada kanker payudara berbeda dengan proses pembentukan fibrokistik payudara. Pada proses fibrokistik payudara, perubahan secara histologikal cenderung dirangsang oleh hormonal seperti estrogen, progesteron, tiroid, dan beberapa faktor lain. Perubahan yang terjadi cenderung lebih mengarah kepada proliferasi jaringan stroma dan epitel duktus. Perubahan baik pada jalur modulator pertumbuhan sel maupun penurunan supresi terhadap penambahan ukuran sel tidak terjadi pada proses patogenesis fibrokistik (Ghozali & Soeripto, 1994). Perubahan diawali oleh rangsangan dari estrogen kepada proliferasi jaringan ikat dan jaringan epitel, sementara progesteron memodulasi efek estrogen. Selain pada stroma, stimulasi estrogen juga menyebabkan proliferasi epitel duktus-alveolar. Proliferasi stroma ini yang akan menyebabkan terjadinya

hambatan pada duktus dan menyebabkan terbentuknya kista (Vorherr, 1986).

Tehnik pewarnaan *masson's trichome* yang dipakai kurang sempurna, terlihat dari perbedaan warna tiap sampel yang terlihat. Oleh karena itu menyulitkan proses identifikasi dalam membedakan jaringan ikat dengan jaringan lainnya. Walaupun upaya untuk mengurangi bias sudah dilakukan dengan cara pewarnaannya dilakukan secara bersamaan, dan diawasi oleh tenaga terlatih yang sama. Hal lain yang mungkin mendasari perbedaan hasil penelitian dari beberapa literatur yang ada. Jumlah sampel kanker payudara dan fibrokistik yang dipakai pada penelitian ini juga kurang besar dan beragam, sehingga kurang menggambarkan keseluruhan jenis kanker payudara serta fibrokistik.

Simpulan

Kepadatan rata-rata jaringan ikat pada fibrokistik payudara lebih besar dibandingkan kepadatan rata-rata jaringan ikat pada kanker payudara, sementara hal sebaliknya terlihat pada luas sel pada kanker payudara lebih besar dibanding pada tumor fibrokistik payudara. Hal ini dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan morfologi baik dari luas sel maupun komponen jaringan ikat pada jaringan payudara yang mengalami keganasan. Hal-hal yang mendasari perubahan dapat dikaitkan dengan perubahan molekuler yang memerlukan penelitian lebih lanjut.

Saran

Diharapkan penelitian ini dapat dilanjutkan kembali dengan jumlah sampel lebih besar sehingga dapat diketahui hasil yang lebih tepat.

DAFTAR PUSTAKA

Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, & Holman DM 2017. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction:

- Implications for Black Mothers. *American Journal of Preventive Medicine*, 53(3), S40–S46. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.04.024>
- Cesariana V, Dewi C, & Dalilah D 2019. Prevalensi, Insidensi, dan Karakteristik Klinikohistopatologi Fibrocystic Change. *SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE*, 2(2), 112–121. <https://doi.org/10.32539/sjm.v2i2.65>
- E De León Antoni 1986. Is “fibrocystic disease” of the breast precancerous? A consensus report from the College of American Pathologists. *Indiana Medicine: The Journal of the Indiana State Medical Association*, 79(9), 753–754.
- Elasbali AM, & Elasbali AM 2018. Histochemical Patterns of Collagenic Fibers in the Benign and Malignant Breast Lesions. *Advances in Breast Cancer Research*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.4236/ABCR.2019.81001>
- Haka AS, Volynskaya Z, Gardecki JA, Nazemi J, Lyons J, Hicks D, Fitzmaurice M, Dasari RR, Crowe JP, & Feld MS 2006. In vivo margin assessment during partial mastectomy breast surgery using Raman spectroscopy. *Cancer Research*, 66(6), 3317–3322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2815>
- Kemkes 2015. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–50. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>
- Riskesdas 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Kementerian Kesehatan RI*, 4247608(021), 613–614. <https://www.kemkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>
- Sari, dr. W, Kes, M., Indrawati, dr. L., Harjanto, D. B. D., & M., M. (2012). *Panduan Lengkap Kesehatan Wanita*. <https://books.google.co.id/books?hl=id&lr=&id=N8pPCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Panduan+Lengkap+Kesehatan+Wanita+-+dr.+Wening+Sari,+M.+Kes.,+dr.+Lili+Indrawati,+M.+Kes.,+Drs.+Basuki+Dwi+Harjanto,+M.+M.+Google+Buku&ots=Kdb4kASNuL&sig=6ZuTxPP3NyGzIZRLLteb9U>
- Satya Wangsa IGMSW, Nirvana IW, Anda Tusta Adiputra PATA, & Pande Arista Dewi NPA 2018. Gambaran stadium dan jenis histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2016. *Intisari Sains Medis*, 9(1). <https://doi.org/10.15562/ism.v9i1.165>
- Talaei A, Moradi A, & Rafiei F 2017. The evaluation of the effect of metformin on breast fibrocystic disease. *Breast Disease*, 37(2), 49–53. <https://doi.org/10.3233/BD-160256>
- Vorherr H 1986. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154(1), 161–179. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90421-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90421-7)
- Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, Connolly JL, Jacobs T, Peiro G, Willett W, & Colditz GA 2002. Family history of breast cancer, age and benign breast disease. *International Journal of Cancer*, 100(3), 375–378. <https://doi.org/10.1002/ijc.10490>