

## Penilaian Indeks Apoptosis Karsinoma Medular Payudara pada Sediaan Eksisi/Mastektomi dan Simulasi *Core Biopsy*

Erwina Muhadi, Endang SR, Hardjolukito, Kusmardi

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jakarta

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Akibat gambaran morfologik dan imunohistokimia yang tumpang tindih, sulit dibedakan antara karsinoma medular dan karsinoma invasif *no special type* (NST) dengan gambaran medular derajat 3. Padahal kedua entitas tersebut memiliki perbedaan tata laksana dan prognosis. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis penggunaan indeks apoptosis (IA) untuk mempertajam diagnosis karsinoma payudara medular secara obyektif.

#### Metode

Penelitian retrospektif analitik secara potong lintang telah dilakukan terhadap 20 kasus karsinoma medular dan 20 kasus karsinoma invasif NST derajat 3. Penilaian indeks apoptosis dilakukan dengan metode *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate in situ nick endlabeling* (TUNEL). Kedua kasus dilakukan simulasi *core biopsy*. Indeks apoptosis antara kedua kasus dibandingkan dan dihitung titik potongnya.

#### Hasil

Indeks apoptosis pada karsinoma medular lebih tinggi secara bermakna dibandingkan karsinoma invasif NST derajat 3 ( $p=0,001$ ). Berdasarkan kurva ROC, didapatkan titik potong yang optimal pada IA 1,25. Uji kappa terhadap keselarasan sediaan simulasi *core biopsy* dan eksisi/mastektomi mendapatkan hasil 0,3.

#### Kesimpulan

Indeks apoptosis digunakan untuk mempertajam diagnosis karsinoma medular payudara pada sediaan eksisi/mastektomi. Indeks Apoptosis sediaan simulasi *core biopsy* tidak selaras dengan eksisi/mastektominya sehingga penggunaannya pada *core biopsy* dapat membantu jika  $IA > 1,25$  dengan morfologi mencurigakan karsinoma medular.

**Kata kunci :** *core biopsy*, indeks apoptosis, karsinoma invasif NST, TUNEL.

### ABSTRACT

#### Background

Due to morphology and immunohistochemistry overlapping features, difficulties are often faced to differentiate between medullary breast carcinoma and invasive carcinoma of no special type (NST) with medullary features grade 3. These entities have different treatment and prognosis. The aim of this study was to investigate whether AI can improve diagnostic accuracy of medullary breast carcinoma.

#### Methods

This was a retrospective-analytic cross-sectional study using 20 cases of medullary breast carcinoma and 20 cases of invasive carcinoma NST grade 3. Core biopsy simulation were done in all cases. Apoptotic cell were assessed by TUNEL and AI was calculated.

#### Results

AI of medullary breast carcinoma is significantly higher than invasive carcinoma NST grade 3 ( $p=0.001$ ). The cut off point of AI between medullary carcinoma and invasive carcinoma NST grade 3 is 1.25. Kappa test was done to determine the concordance between AI in core biopsy simulation and the related excision/mastectomy and the result was 0.3.

#### Conclusion

The AI can be used to improve diagnostic accuracy of medullary breast carcinoma in excision/mastectomy. The cut off point of the apoptotic index between medullary carcinoma and invasive carcinoma NST grade 3 is 1.25. Only if  $AI > 1.25$  can potentially be used to support the diagnosis of medullary carcinoma in core biopsy in case showing some of the medullary carcinoma morphologic criteria.

**Key words :** apoptotic index, core biopsy, invasive carcinoma of no special type, TUNEL.

**PENDAHULUAN**

Karsinoma dengan gambaran medular terdiri atas karsinoma medular dan karsinoma medular atipik (karsinoma invasif *no special type*/NST dengan gambaran medular). Karsinoma medular (karsinoma medular tipikal) adalah karsinoma payudara yang berbatas tegas, dengan sebaran limfoplasmasitik sedang-keras, tidak ada gambaran tubulus, dan angka mitosis tinggi.<sup>1</sup> Empat persen karsinoma payudara adalah karsinoma medular.<sup>2,3</sup> Karsinoma medular payudara mempunyai beberapa gambaran umum yang sama dengan kanker payudara yang terkait BRCA1<sup>4</sup> antara lain terdiagnosis pada usia relatif muda, ketiadaan reseptor hormon dan HER2, dan sering terdapat perubahan p53.<sup>5</sup>

Karsinoma invasif NST derajat 3 adalah karsinoma payudara yang tidak tergolong dalam karsinoma subtipe spesial (karsinoma tubular, lobular, dll) dengan derajat 3 menurut klasifikasi Elston Ellis.<sup>6</sup> Karsinoma invasif NST derajat 3 payudara mempunyai gambaran meliputi (a) pertumbuhan invasif di perifer tumor, (b) berkurangnya reaksi limfoplasmasitik, (c) sitologi inti sel berdiferensiasi buruk, (d) frekuensi mitosis tinggi, dan (e) pertumbuhan glandular <25%.<sup>7</sup>

Karsinoma medular, karsinoma invasif NST dengan gambaran medular, dan karsinoma invasif NST derajat 3 mempunyai beberapa gambaran histopatologi dan imunohistokimia yang tumpang tindih sehingga sulit membedakannya.<sup>6</sup> Karsinoma invasif NST derajat 3/karsinoma invasif NST dengan gambaran medular derajat 3 dan karsinoma medular penting dibedakan karena terdapat perbedaan dalam terapi dan prognosis.

Karsinoma invasif NST derajat 3 berukuran <5 cm diterapi dengan: menghilangkan massa tumor, pengambilan sampel kelenjar getah bening axilla, terapi adjuvan, terapi target, dan operasi tambahan.<sup>8,9</sup> Pasien dengan karsinoma medular payudara dapat diterapi dengan *breast conservation*<sup>10</sup> yaitu lumpektomi serta radioterapi terutama untuk tumor dengan ukuran 3 cm atau lebih kecil.<sup>11</sup> Karsinoma medular payudara mempunyai angka ketahanan hidup 10 tahun kira-kira 84%,<sup>3</sup> sedangkan karsinoma invasif NST sebesar 63%.<sup>12</sup>

Penelitian Kajiwaru dan Yakirevich *et al* melaporkan bahwa karsinoma medular menunjukkan apoptosis yang lebih tinggi daripada karsinoma invasif NST dan beberapa peneliti

berpendapat bahwa hal ini dapat menjelaskan prognosis yang lebih baik.<sup>13,14</sup> Salah satu ciri karsinoma medular payudara adalah banyaknya infiltrasi limfoplasmasitik. Infiltrasi limfoplasmasitik pada karsinoma medular berupa banyaknya sel limfosit T sitotoksik yang berhubungan dengan apoptosis.<sup>6</sup>

Penilaian indeks apoptosis pada tumor merupakan faktor prediktor perilaku biologik dan prognosis.<sup>15</sup> Saat ini penilaian indeks apoptosis belum pernah digunakan sebagai prosedur tetap pada kasus karsinoma payudara. Dengan semakin meningkatnya penggunaan *core biopsy* maka semakin sulit membedakan karsinoma medular dan karsinoma invasif NST dengan gambaran medular derajat 3 karena sulit menilai tepi dan formasi tubular secara keseluruhan. Sejumlah kepustakaan menganggap karsinoma invasif NST dengan gambaran medular derajat 3 adalah varian dari karsinoma invasif NST derajat 3,<sup>11,16</sup> bahkan WHO membuat kode morfologi yang sama antara karsinoma invasif NST dan karsinoma invasif NST dengan gambaran medular yaitu M8500/3.<sup>6</sup>

Tujuan penelitian ini untuk menganalisis penggunaan indeks apoptosis (IA) untuk mempertajam diagnosis karsinoma payudara medular secara obyektif.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Imunopatologi Departemen Medik Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Penelitian berupa studi retrospektif potong lintang, analitik observasional dengan menggunakan 20 sediaan karsinoma payudara medular dan 20 sediaan karsinoma invasif NST derajat 3 dari bahan blok parafin. Dari 40 sampel tersebut dibuat pulasan TUNEL. Teknik yang digunakan untuk pulasan TUNEL adalah deparafinisasi, rehidrasi, permeabilisasi menggunakan proteinase K 20µ/ml selama 30 menit pada suhu 37°C. Selanjutnya slaid diinkubasi dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% dalam methanol selama 30 menit untuk menghambat enzim peroksidase endogen. Inkubasi dengan serum goat 30% selama 20 menit. Inkubasi dengan cairan reaksi *TdT-mediated X-dUTP nick end labeling* (TUNEL). *In situ cell death detection kit; Roche, Mannheim, Germany*). Enzim dan label solution dengan perbandingan 1:20 sebanyak 30-80µl pada masing-masing slaid dengan menggunakan kaca tutup selama 60 menit pada suhu 37° dalam ruang gelap. Kemudian diinkubasi

dengan converter (POD: anti fluoresin antibodi: fragmen Fab domba yang dikonjugasi dengan *horse-radish peroxidase*) sebanyak 30-80µ pada masing-masing slaid dengan menggunakan kaca tutup selama 30 menit pada suhu 37° dalam ruang gelap. Selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan menggunakan substrat diamino benzidin (DAB). *Counterstain* dengan menggunakan hematoksilin. Slaid kontrol positif berupa slaid karsinoma invasif NST derajat 3 yang diinkubasi dengan DNAase I 8 U/ml. Antar tahapan dicuci dengan *phosphate buffer solution* (PBS). Slaid kontrol negatif berupa slaid karsinoma payudara yang sama dengan slaid kasus tetapi hanya diberikan PBS tanpa enzim TdT.

Simulasi *core biopsy* adalah sediaan slaid mastekomi/eksisi yang ditutup sebagian sehingga menyerupai ukuran *core biopsy* yang representatif. *Core biopsy* yang representatif adalah jaringan yang didapat dengan jarum berukuran 18 *gauge* (kira-kira panjang 1 cm dan lebar 1 mm) sebanyak minimal 3 sampai 4 kali pengambilan.<sup>17</sup> Penilaian TUNEL dengan indeks apoptosis (IA) memakai mikroskop cahaya dengan pembesaran obyektif 40x. Inti sel yang mengalami apoptosis akan terwarnai coklat. Indeks apoptosis adalah rasio sel tumor dengan inti yang positif dibandingkan dengan 1000 sel tumor dikali 100.<sup>13</sup> Penilaian IA pada sediaan simulasi *core biopsy* dihitung dalam 200 sel. Penilaian apoptosis dilakukan pada daerah yang banyak apoptosisnya dan tidak nekrotik oleh 2 orang pengamat dengan uji t independen; kemudian dilakukan uji statistik deskriptif, uji normalitas, perbandingan 2 rerata, dan uji kappa untuk data yang lain.

**HASIL**

Kasus karsinoma medular dari tahun 2001-2013 sebanyak 40 kasus, setelah dicari bloknnya hanya terdapat 16 kasus sehingga kami mencari 4 kasus yang lain dari RS luar. Karsinoma invasif NST derajat 3 didapatkan sekitar 40 kasus/tahun. Kasus tahun 2010-2013 dipilih secara *systematic random sampling* dan didapat 20 kasus. Sisi payudara yang terkena kira-kira sama antara kanan dan kiri pada kedua kasus. Rata-rata usia karsinoma medular sedikit lebih tua daripada karsinoma invasif NST dan ukuran tumor sedikit lebih kecil daripada karsinoma NST (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel.

	Karsinoma medular	Karsinoma invasif NST derajat 3
Jenis kelamin		
Wanita	20 (50%)	20 (50%)
Pria	0 (0%)	0 (0%)
Usia (tahun)		
Kisaran	32-67	31-75
Rata-rata	48,15±10,012	47,70±9,409
Sisi payudara yang terkena		
Kanan	10 (25%)	11 (27.5%)
Kiri	10 (25%)	9 (22.5%)
Ukuran tumor (cm)	4,5 (kisaran 3-16)	5 (kisaran 3-20)

Tabel 2. Perbandingan indeks apoptosis pada karsinoma medular dan karsinoma invasif NST derajat 3.

Indeks apoptosis	N	Rerata±sim-pang baku	Perbedaan rerata (IK 99%)	P
Karsinoma medular	20	1,66±0,96	0,885 (0,23-1,54)	0,001
Karsinoma invasif NST derajat 3	20	0,775±0,62		

\*Uji t independen.

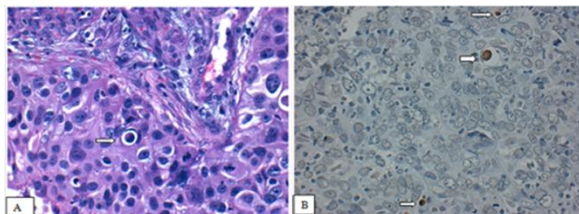
Rerata indeks apoptosis pada karsinoma medular (1,66±0,96) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan rerata indeks apoptosis karsinoma invasif NST derajat 3 (0,775±0,62) (Tabel 2). Uji kesesuaian antar pengamat didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna antar pengamat dengan p=0,757 pada sediaan eksisi/mastektomi sedangkan sediaan simulasi *core biopsy* p=0,658.

Berdasarkan kurva ROC, kami mendapatkan titik potong yang optimal sebesar 1,25 dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas yang 75%.

Tabel 3. Perbandingan IA antara sediaan eksisi/mastektomi dan simulasi *core biopsy* berdasarkan titik potong 1.25.

Eksisi/mastektomi	Core biopsy		Jumlah
	Medular	Invasif NST	
Medular	2	16	18
Invasif NST	1	21	22
Jumlah	3	37	40

Nilai IA kemudian dibagi berdasarkan titik potong 1,25 menjadi medular jika >1,25 dan invasif NST jika <1,25; dilakukan uji kappa untuk mengukur keselarasan antara IA sediaan simulasi *core biopsy* dan sediaan eksisi/mastektomi. Berdasarkan Tabel 3, didapat nilai kappa sebesar 0,3 (lemah).



Gambar 1. Sel apoptotik pada sediaan HE (400x) karsinoma medular dengan sitoplasma yang padat (tanda panah) (A) Sel yang apoptosis berwarna coklat (tanda panah) dengan pewarnaan TUNEL (B).

**DISKUSI**

Kasus karsinoma medular tahun 2001-2013 diperoleh sebanyak 40 kasus dengan rerata usia 44,95±9,54 tahun. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia penderita karsinoma medular ialah 48,15 tahun. Temuan ini lebih muda jika dibandingkan dengan rerata usia karsinoma medular peneliti terdahulu yaitu sebesar 53 tahun, 56 tahun, dan 51 tahun.<sup>2,13,14</sup> Karsinoma invasif NST derajat 3 tahun 2010 sampai 2013 sebanyak 200 kasus didapatkan rerata usia 46,49±10,625 tahun, sedangkan penelitian ini reratanya 47,7 tahun. Temuan ini lebih muda daripada peneliti terdahulu yaitu 53 tahun, 59 tahun, dan 60 tahun,<sup>2,13,14</sup> tetapi penelitian kami dan penelitian lainnya mempunyai kisaran yang sama.

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa median ukuran tumor pada karsinoma medular adalah 4,5 cm (kisaran 3-16 cm), sedangkan karsinoma invasif NST derajat 3 mempunyai median ukuran tumor sebesar 5 cm (kisaran 3-20). Hal ini berbeda dengan hasil penelitian terdahulu yang menunjukkan rerata ukuran tumor pada karsinoma medular adalah 2,2±0,8 cm dan pada karsinoma invasif NST derajat 3 sebesar 2,3±0,8 cm.<sup>14</sup> Pada penelitian ini ukuran tumor relatif lebih besar, yang kemungkinan disebabkan pasien datang pada stadium yang lebih lanjut karena berbagai faktor, diantaranya faktor kurangnya pengetahuan tentang deteksi dini kanker payudara dan juga bisa terlambat memeriksakan diri karena alasan ekonomi.

Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan rerata indeks apoptosis pada karsinoma medular (1,66±0,96) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan rerata indeks apoptosis karsinoma invasif NST derajat 3 (0,775±0,62). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang memperlihatkan IA pada karsinoma me-

dular berkisar antara 0,3 sampai 4,4 (rerata 2,1±1,1) dan 0,0 sampai 0,9 (0,2±0,3) pada karsinoma invasif NST.<sup>13</sup> Penelitian sebelumnya melaporkan rerata indeks apoptosis pada karsinoma medular 2,2±0,8 sedangkan pada karsinoma invasif NST derajat 3 adalah 1,3±0,6 dengan p<0,05.<sup>14</sup> Nilai rerata IA karsinoma medular pada penelitian kami menunjukkan nilai yang lebih rendah dibanding penelitian sebelumnya;<sup>13,14</sup> sedangkan pada karsinoma invasif NST derajat 3, nilai rerata penelitian lebih rendah daripada penelitian terdahulu.<sup>14</sup> Belum ditemukan referensi yang dapat menjelaskan hal tersebut. Menurut hasil analisis, hal ini bisa disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel, proses fiksasi yang lambat (>30 menit), tidak menggunakan formalin buffer 10%, dan sebagian blok parafin yang dipakai tergolong tua (sejak tahun 2001).

Karsinoma medular memiliki prognosis yang lebih baik daripada karsinoma invasif NST derajat 3 walaupun memperlihatkan diferensiasi buruk dan mitosis banyak. Prognosis yang lebih baik ini terkait dengan banyaknya infiltrasi limfoplasmatik, diferensiasi mioepitel, dan lebih jarang bermetastasis ke kelenjar getah bening.

Prinsip dasar terjadinya kanker antara lain karena kerusakan gen (mutasi) yang meregulasi apoptosis dan gen yang terlibat pada perbaikan DNA. Pada karsinoma medular, terjadi mutasi pada gen yang terlibat pada perbaikan DNA yaitu BRCA1 dan mutasi p53 dan BCL-2 yang meregulasi apoptosis. Apoptosis membutuhkan *Adenosine Tri Phosphate* (ATP) intrasel dan ketersediaan kaspase sedangkan nekrosis tidak membutuhkan ATP.<sup>18</sup>

Apoptosis pada karsinoma medular lebih tinggi daripada karsinoma invasif NST derajat 3 karena pada karsinoma medular didapatkan jalur apoptosis yang *caspase independent*,<sup>18</sup> Ekspresi BCL-2 yang lebih rendah, dan limfosit T sitotoksik (CTL) yang lebih banyak.<sup>6,13</sup> Apoptosis diregulasi antara lain oleh p53 dan BCL-2. Peneliti sebelumnya melaporkan pada karsinoma medular positivities BCL-2 lebih rendah daripada karsinoma non medular sedangkan perbedaan positivities p53 pada keduanya tidak signifikan secara statistik.<sup>13</sup> Banyaknya infiltrasi limfoplasmatik, berupa CTL, pada karsinoma medular<sup>6,19</sup> akibat tumor ini mempunyai mekanisme presentasi antigen yang efektif melalui ekspresi MHC-I dan MHC-II.<sup>20</sup> Ekspresi CTL yang mengandung Granzim B

pada karsinoma medular lebih tinggi (100%) secara signifikan dibandingkan pada karsinoma invasif NST derajat 3 (80%).<sup>10,21</sup> Limfosit T sitotoksik mensekresi perforin yang memudahkan masuknya granzim A dan B. Granzim B mempunyai kemampuan untuk memecah protein pada residu aspartat dan mengaktifasi kaspase 3 dan 10. Granzim B juga bisa memecah Bid dan menginduksi pelepasan sitokrom C. Granzim A dapat menginduksi apoptosis melalui kompleks SET dan *caspase independent*.<sup>18</sup> Sebagian besar kasus karsinoma medular menunjukkan reseptor estrogen negatif. Estrogen menginduksi transkripsi BCL-2 pada sel epitel payudara.<sup>22</sup> Hal ini dapat menjelaskan penurunan BCL-2 pada karsinoma medular.<sup>14</sup> Lipponen melaporkan hubungan yang signifikan antara tingginya IA dan negativitas reseptor estrogen.<sup>23</sup>

Indeks apoptosis lebih tinggi pada lesi ganas daripada jinak. Pada karsinoma payudara, indeks apoptosis berkorelasi langsung dengan derajat histologik dan beberapa peneliti berpendapat peningkatan apoptosis berhubungan dengan prognosis buruk; tetapi pada karsinoma medular yang terjadi justru sebaliknya yaitu peningkatan apoptosis terkait dengan prognosis yang baik.<sup>14</sup>

Berdasarkan kurva ROC, kami mendapatkan titik potong optimal pada IA 1,25. Titik potong ini dapat dipakai untuk mempertajam diagnosis karsinoma medular pada sediaan eksisi/mastektomi artinya jika IA > 1,25 berarti termasuk karsinoma medular dan jika IA < 1,25 berarti termasuk karsinoma non medular.

Berdasarkan uji kappa untuk mengukur keselarasan antara IA sediaan simulasi *core biopsy* dan sediaan eksisi/mastektomi dan didapat nilai kappa sebesar 0,3. Hasil kappa ini menunjukkan bahwa IA antara sediaan simulasi *core biopsy* dan sediaan eksisi/mastektomi tidak selaras. Berdasarkan uji statistik ini penilaian indeks apoptosis tidak bisa dipakai secara rutin pada sediaan *core biopsy* untuk mempertajam diagnosis. Namun demikian pada pelaksanaan hal ini tidak sepenuhnya benar, seperti dapat terlihat dalam uraian selanjutnya dibawah ini.

Setelah mendapat titik potong 1,25 kemudian dilihat kembali data induk, dan dijumpai hal-hal yang perlu dianalisa lebih dalam antara lain, terdapat beberapa kasus yang menunjukkan IA *core biopsy* yang lebih tinggi

daripada IA eksisi/mastektominya. Hal ini dapat disebabkan perbedaan cara penghitungannya, IA yang heterogen, dan *sampling bias* pada tumor yang berukuran besar. Sediaan eksisi/mastektomi dihitung pada 1.000 sel, sedangkan sediaan simulasi *core biopsy* dihitung pada 200 sel tumor. Pengambilan 200 sel pada sediaan simulasi *core biopsy* berdasarkan survei pada beberapa sediaan *core biopsy* karsinoma payudara dan diperoleh nilai rata-rata sebanyak 200 sel. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa terdapat korelasi signifikan antara IA dengan ukuran tumor yang lebih besar ( $p=0,011$ ).<sup>24</sup> Hal ini juga bisa menjadi salah satu penyebab hal-hal tersebut di atas; selain itu ternyata dijumpai kasus karsinoma invasif NST derajat 3 yang IA nya tinggi (>1,25) dan ada diantara kasus karsinoma medular yang IA nya rendah (<1,25). Kasus-kasus tersebut kami kaji ulang sediaan HEnya namun tidak berubah diagnosis. Pada kasus-kasus seperti ini, morfologi tetap merupakan dasar diagnosis. Jadi penggunaan IA harus didasari morfologinya; Penjelasan lain yang mungkin adalah kasus NST derajat 3 dengan IA tinggi mungkin merupakan kelompok NST yang disertai mutasi BRCA1; sedangkan sebaliknya kasus karsinoma medular dengan IA rendah mewakili subtype karsinoma medular tanpa mutasi BRCA1. Mutasi BRCA1 pada karsinoma medular<sup>25</sup> sebanyak 67%, sedangkan pada karsinoma invasif NST derajat 3 sebesar 12%.<sup>26</sup> Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa BRCA1 berperan pada regulasi apoptosis. Indeks apoptosis pada tumor yang terkait BRCA1 lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Kanker payudara yang terkait BRCA1 menunjukkan penurunan ekspresi BCL-2. BRCA1 meregulasi transkripsi BCL-2. Data peneliti sebelumnya menunjukkan adanya *downregulation* BCL-2 dan peningkatan indeks apoptosis pada karsinoma payudara yang terkait BRCA1.<sup>27</sup>

Penggunaan IA pada sediaan *core biopsy* harus berhati-hati dengan mengingat keterbatasan karena nilai kappa yang menguji keselarasan IA sediaan eksisi/mastektomi dan *core biopsy* tergolong rendah (0,3). Jika morfologi memenuhi sebagian kriteria karsinoma medular dan IA > 1,25 maka diagnosis sugesitif karsinoma medular; namun apabila IA rendah maka nilai ini tidak dapat dipakai dan lebih baik merujuk pada sediaan eksisi/mastektomi.

Sejumlah kelemahan pada penelitian ini adalah sedikitnya kasus karsinoma medular, hilangnya beberapa blok parafin menyulitkan kami dalam pencarian sampel karsinoma medular, dan penggunaan simulasi *core biopsy*. Pada penelitian ini digunakan simulasi *core biopsy* karena sulit menemukan kasus yang berpasangan (terdapat sediaan eksisi/mastektomi dan *core biopsy* tiap kasus). Desain retrospektif menyebabkan pengontrolan cara fiksasi tidak dapat dilakukan, dan juga kemungkinan bias sampling pada pemilihan kup tumor. Keterbatasan biaya menyebabkan hanya dapat memulas 1 slaid saja dari tiap kasus. Masih perlu dilakukan uji coba prospektif penggunaan IA pada *core biopsy* yang sesungguhnya dan dibandingkan dengan eksisi/mastektominya.

**KESIMPULAN**

Indeks apoptosis karsinoma medular lebih tinggi dibandingkan karsinoma invasif NST derajat 3 sehingga dapat membantu mempertajam diagnosis. Indeks Apoptosis sediaan *core biopsy* tidak selaras dengan eksisi/mastektominya sehingga penggunaannya pada *core biopsy* hanya membantu jika IA > 1,25 dengan morfologi mencurigakan karsinoma medular.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Llorca FP, Yves DY, *et al.* Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol.* 2005; 207: 260-8.
2. Jensen ML, Kiaer H, Andersen J, Jensen J, Melsen F. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. *Histopathol.* 1997; 30: 523-32.
3. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol.* 2011; 28: 738-44.
4. Eisinger F, Jacquemier, Charpin C. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res.* 1998; 58: 1588-92.
5. Dendale R, Vincent-Salomon A, Mouret-Fourme E, Savignoni A, Medioni J, Campana F. Medullary breast carcinoma: prognostic implications of p53 expression. *Int J Biol Markers.* 2003; 2: 99-105.
6. Jacquemier J, Reis-Filho JS, Lakhani SR, Rakha E. Carcinomas with medullary

features In: Lakhani SR, Ellis IO, eds. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC; 2012.

7. Rosen Rosen PP. Invasive Duct Carcinoma: Assessment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers, and Tumor Growth Rate In: Rosen PP ed. Rosen's breast pathology third edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2009.
8. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer treatment guidelines for patients. American Cancer Society, Inc. 2006: 16-27.
9. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. Guidelines for Management of Breast Cancer: 2006:16-23.
10. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahren WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2005; 4: 1040-7.
11. Rosen PP. Medullary carcinoma In: Rosen PP ed. Rosen's breast pathology third edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2009.
12. Hansen MH, Nielsen HV, Ditzel HJ. Translocation of an intracellular antigen to the surface of medullary breast cancer cells early in apoptosis allows for an antigen-driven antibody response elicited by tumor-infiltrating B cells. *J Immunol.* 2002; 169: 2701-11.
13. Kajiwara M, Toyoshima S, Yao T, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Apoptosis and cell proliferation in medullary carcinoma of the breast: a comparative study between medullary and non-medullary carcinoma using the TUNEL method and immunohistochemistry. *J Surg Oncol.* 1999; 70: 209-16.
14. Yakirevich E, Maroun L, Cohen O, Izhak OB, Rennert G, Resnick MB. Apoptosis, proliferation, and Fas (APO, CD95)/Fas ligand expression in medullary carcinoma of the breast. *J Pathol.* 2000; 192: 166-73.
15. Pereira KS, Zuccari DAP, Cury PM, Cordeiro JA. Apoptosis as a prognostic marker in canine mammary tumors by TUNEL. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2003; 40: 359-65.
16. Schnitt SJ, Collins LC. Invasive breast cancer In: Schnitt SJ, Collins LC ed. Biopsi

- interpretation of the breast. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2012.
17. Gong Y. Breast cancer: pathology, cytology, and core needle biopsy methods for diagnosis. *Breast Gynecol Cancer*. 2013; 19-37.
  18. Elmore S. Invited review: apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007; 35: 495-512.
  19. Orlando L, Renne G, Rocca A, Curigliano G, Colleoni M, Severi G. Are all high-grade breast cancers with no steroid receptor hormone expression alike? The special case of the medullary phenotype. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1094-9.
  20. Feinmesser M, Sulkes A, Morgenstern S. HLA-DR and beta2 microglobulin expression in medullary and atypical medullary carcinoma of the breast: histopathologically. *J Clin Pathol*. 2000; 53: 286-91.
  21. Baker AAM, Hamid MS, Aziz SA. Granzyme B, is it a cause for clinicopathological paradox in medullary breast carcinoma? *Med Sci*. 2009; 4: 49-60.
  22. Dong L, Wang W, Wang F, Stoner M, Reed JC, Harigai M, *et al*. Mechanisms of transcriptional activation of bcl-2 gene expression by 17 $\beta$ -estradiol in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 1999; 45: 32099-107.
  23. Lipponen P. Apoptosis in breast cancer: relationship with other pathological parameters. *Endocrine-Related Cancer*. 1999; 6: 13-6.
  24. Boder J, Abdalla F, Elfagieh M, Buhmeida A, Collan Y. Apoptotic activity in Libyan breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2012; 10: 102-10.
  25. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. *JAMA*. 1998; 279: 922-9.
  26. Esteller M, Silva JM, Dominguez G, Bonilla F, Matias-Guiu X, Lerma E, *et al*. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian breast and ovarian tumors. *JNCI*. 2000; 7: 564-9.
  27. Freneaux P, Stoppa-Lyonnet D, Mouret E, Kambouchner M, Nicolas A, Zafrani B. Low expression of BCL-2 in Brca1-associated breast cancers. *Br J Cancer*. 2000; 83: 1318-22.