

# Profil Demografik dan Temuan Histomorfologik Karsinoma Payudara di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Periode 2016-2019 Tinjauan Khusus pada Temuan Mitosis Atipik

Fresia Juwitasari Wongkar, Tantri Hellyanti, Amal Hayati  
Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

Received : 16-06-2021

Accepted : 21-09-2021

Published : 12-09-2022

Penulis korespondensi: dr. Tantri Hellyanti, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.  
e-mail: tantri.hellyanti@gmail.com; e-mail: fresiawongkar@gmail.com

## ABSTRAK

### Latar belakang

Karsinoma payudara merupakan keganasan tersering pada perempuan di dunia dan di Indonesia. Karsinoma payudara dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu karsinoma invasif *no special type* (NST) dan *special types*. Penelitian retrospektif ini dilakukan untuk mengetahui profil histomorfologik kasus mastektomi karsinoma payudara di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pada tahun 2016-2019.

### Metode

Penelitian deskriptif dengan desain potong lintang kasus mastektomi dari data sekunder arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2016-2019. Dilakukan pengumpulan data klinik serta pengamatan beberapa parameter histopatologik meliputi tipe histologik, *grade*, gambaran mitosis atipik, invasi limfovaskular, dan metastasis kelenjar getah bening (KGB). Penilaian tipe histologik tumor berdasarkan kriteria WHO *breast* tahun 2019.

### Hasil

Selama periode 2016-2019 terdapat 144 kasus mastektomi karsinoma payudara; 99,3% kasus terjadi pada pasien perempuan, terbanyak pada rentang usia 40-59 tahun dan unilateral. Ukuran tumor tersering berada pada rentang >2-5 cm dan stadium II. Sekitar sepertiga kasus sudah mendapatkan terapi kemoterapi *neoadjuvant*, tersering pada tumor stadium lokal lanjut. Tipe histologik terbanyak (65,3%) berupa karsinoma invasif NST dan sebanyak 52,8% kasus merupakan tumor *grade* 2. Didapatkan 92 (63,4%) kasus dengan gambaran mitosis atipik, yang paling sering ditemukan pada stadium III. Invasi limfovaskular ditemukan pada 38,9% kasus dan metastasis KGB ditemukan pada 63,2% kasus.

### Kesimpulan

Karsinoma payudara terbanyak pada pasien perempuan dengan histologik tersering berupa karsinoma invasif NST, *grade* 2, stadium II. Sebagian besar kasus memperlihatkan adanya mitosis atipik, yang paling sering ditemukan pada stadium III. Temuan invasi limfovaskular tidak selalu sejalan dengan temuan metastasis KGB.

**Kata kunci:** Karsinoma payudara, tipe histologik, karsinoma NST, mitosis atipik.

## Histomorphological and Demographic Profile of Breast Carcinoma in Anatomical Pathology Department FKUI/RSCM 2016-2019

### ABSTRACT

#### Background

Invasive breast carcinoma (IBC) is the most commonly diagnosed cancer in woman in the world and Indonesia. IBC is classified into two main categories: IBC of no special type (NST) and special types. This retrospective study aims to provide histomorphological profile of mastectomy cases of IBC in Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital (PA FKUI/RSCM) 2016-2019.

#### Methods

This is a descriptive research with cross-sectional design of mastectomy cases, using secondary data from the archives of PA FKUI/RSCM, starting from 2016- 2019. Collecting clinical data as well as observing several histopathologic parameters including histological type, grade, atypical mitotic features, lymphovascular invasion, and lymph node metastases. Tumour classification was made based on the WHO breast criteria in 2019.

#### Results

During the 2016-2019 period there were 144 cases of IBC. 99.3% of cases occurred in female patients, mostly in the age group from 40 to 59 years and unilateral. The majority had tumour sizes ranging >2-5 cm and were stage II. About a third of cases had received neoadjuvant chemotherapy, most commonly in advanced local stage tumors. Most histologic type (65.3%) were IBC of NST and 52.8% of cases were grade 2. There were 92 (63.4%) cases with atypical mitotic features, most commonly found in stage III. Lymphovascular invasion was found in 38.9% of cases and lymph node metastasis was found in 63.2% of cases.

#### Conclusion

IBC is the most common cancer in woman, with the most common histologic type were IBC, grade 2, stage II or more. Most of the cases show atypical mitosis, which is most commonly found in stage III. The findings of lymphovascular invasion did not always coincide with the findings of lymph node metastases

**Key words:** Invasive breast carcinoma, histologic type, IBC of NST, atypical mitosis.

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker tersering pada perempuan di Indonesia dengan insiden sebesar 30,9% berdasarkan data GLOBOCAN 2018.<sup>1</sup> Di seluruh dunia kanker payudara menempati urutan kedua yaitu mencapai 11,6% dari semua diagnosis kanker, terdapat lebih kurang 2,1 juta kasus baru didiagnosis pada tahun 2018.<sup>2</sup> Kanker payudara terjadi 100 kali lebih sering pada perempuan dibandingkan pria.<sup>3</sup> Insidens kanker payudara meningkat sesuai dengan bertambahnya usia.<sup>4</sup>

Terdapat beberapa faktor risiko yang berkaitan erat dengan kanker payudara yaitu riwayat keluarga, faktor reproduktif, hormon, dan gaya hidup. Hampir 25% kasus kanker payudara berhubungan dengan riwayat keluarga. Studi kohort pada lebih dari 113.000 perempuan di UK menunjukkan perempuan yang memiliki 1 anggota keluarga yang menderita kanker payudara memiliki risiko 1,75 kali lebih tinggi menderita kanker payudara. Risiko meningkat menjadi 2,5 kali jika terdapat  $\geq 2$  anggota keluarga yang menderita kanker payudara.<sup>3</sup> Terdapat 2 gen yang meningkatkan risiko kanker payudara yaitu *breast cancer associated gene 1/BRCA1* dan *BRCA2*. Riwayat reproduksi seperti riwayat menstruasi dini atau menopause lambat, riwayat tidak melahirkan, melahirkan anak pertama di usia tua, serta tidak adanya riwayat menyusui juga meningkatkan risiko kanker payudara. Faktor risiko yang lain yaitu diet, hormon steroid endogen, hormon eksogen (kontrasepsi oral, terapi penggantian hormon), obesitas, konsumsi alkohol, aktivitas fisik, dan merokok.<sup>4</sup>

Sekitar 90% kematian pada kanker payudara disebabkan karena metastasis sel tumor ke organ lain.<sup>5</sup> Kesintasan 5 tahun pasien kanker payudara usia <50 tahun sebesar 55-80%, sedangkan usia  $\geq 50$  tahun sebesar 70-85%.<sup>6</sup>

Kanker payudara tipe epitelial/karsinoma payudara adalah keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus dan lobulus. Menurut WHO *Classification of Tumours of the Breast*, karsinoma payudara dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu karsinoma invasif NST dan *special subtypes*. Mayoritas (40-75%) adalah karsinoma invasif NST yang dikenal juga dengan karsinoma duktal NST. Penilaian grade tumor dilakukan berdasarkan evaluasi pembentukan struktur tubulus, pleiomorfisme inti dan jumlah mitosis.<sup>4</sup>

Mitosis adalah bagian dari siklus sel ketika kromosom yang bereplikasi terpisah menjadi dua inti baru. Pada kanker, mitosis dapat terjadi lebih sering dibandingkan jaringan normal karena meningkatnya aktivitas siklus sel. Mitosis atipik dapat terjadi karena instabilitas kromosom, disfungsi telomer, dan aneuploidi.<sup>7</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Matsuda *et al.*,<sup>8</sup> mitosis atipik terutama mitosis multipolar berhubungan dengan UICC T-stage yang lebih tinggi dan *arterial invasion*.

Penelitian retrospektif ini dilakukan untuk mengetahui frekuensi, karakteristik demografik serta profil histomorfologik kasus karsinoma payudara di Departemen Patologi Anatomi RSCM pada tahun 2016-2019. Dilakukan penilaian ulang morfologi tumor menggunakan klasifikasi WHO terbaru tahun 2019.

## METODE

Penelitian retrospektif ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong lintang. Kriteria inklusi penelitian meliputi seluruh kasus mastektomi karsinoma payudara yang telah didiagnosis secara histopatologik di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pada rentang waktu Januari 2016 hingga Desember 2019. Kriteria eksklusi meliputi kasus dengan slaid yang tidak ditemukan.

Penelusuran kasus dilakukan berdasarkan kode topografi C50.9 (payudara) dan kode morfologi M8000/3, M8141/3, M8200/3, M8201/3, M8211/3, M8480/3, M8500/3, M8501/3, M8502/3, M8503/3, M8510/3, M8520/3, M8570/3, M8571/3, M8572/3, M8573/3, M8980/3. Dilakukan pencarian dan pengumpulan formulir hasil pemeriksaan dan slaid sediaan histopatologik dari seluruh kasus.

Data klinik pasien didapatkan dari formulir, rekam medis, dan *electronic health record* (EHR). Dilakukan pencatatan data klinis yang meliputi usia, jenis kelamin, lokasi, ukuran tumor, stadium klinis, dan status *neoadjuvant chemotherapy* (NAC). Pembacaan ulang slaid histopatologik dilakukan oleh penulis (FRE), dengan konfirmasi pembimbing (TAN) terutama untuk kasus problematik. Parameter histopatologik yang dinilai meliputi tipe histologik, *grade*, gambaran mitosis atipik, invasi limfovaskular, dan metastasis KGB.

**HASIL**

Berdasarkan hasil penelusuran data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM, ditemukan 180 kasus karsinoma payudara yang telah dilakukan mastektomi pada tahun 2016-2019 dengan rincian 40 kasus tahun 2016, 48 kasus tahun 2017, 51 kasus tahun 2018, dan 41 kasus tahun 2019. Dari seluruh kasus tersebut, 36 kasus tidak ditemukan slaidnya sehingga masuk pada kriteria eksklusi. Total jumlah kasus yang dapat dinilai pada penelitian retrospektif ini adalah 144 kasus.

Tabel 1. Karakteristik demografik kasus karsinoma payudara (N=144).

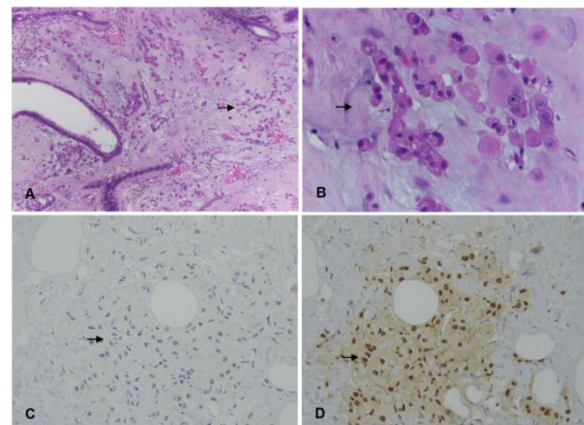
Kategori	N (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	1 (0,7)
Perempuan	143 (99,3)
Usia	
20-29	1 (0,7)
30-39	25 (17,4)
40-49	41 (28,5)
50-59	41 (28,5)
60-69	28 (19,4)
70-79	7 (4,8)
80-89	1 (0,7)
Lokasi	
Unilateral	137 (95,1)
Bilateral	7 (4,9)
Ukuran tumor	
≤2 cm	23 (16,0)
>2-5 cm	65 (45,1)
>5 cm	56 (38,9)
Stadium klinis	
I	5 (3,5)
II	66 (45,8)
III	49 (34,0)
IV	9 (6,3)
Tidak diketahui	15 (10,4)
Neoadjuvant chemotherapy	
Ya	53 (36,8)
Tidak	90 (62,5)
Tidak diketahui	1 (0,7)

Sebanyak 143 (99,3%) kasus karsinoma payudara diderita oleh perempuan. Dari seluruh kasus tersebut, karsinoma payudara terjadi pada pasien berusia 26 tahun hingga 82 tahun, dengan prevalensi terbanyak pada usia 40-59 tahun (rerata 50,89±11,36). Umumnya karsinoma payudara berupa tumor unilateral. Bilateralitas tumor ditemukan pada <5% kasus. Ukuran tumor terbanyak >2-5 cm sebanyak 65 kasus (45,1%). Dominasi kasus yang dilakukan tindakan mastektomi ini berada pada stadium II, diikuti stadium III. Ditemukan 6% kasus karsinoma payudara stadium IV yang menjalani tindakan mastektomi. Sebagian kasus telah menda-

patkan *neoadjuvant chemotherapy*, yaitu 8 (15%) kasus pasien yang berada di stadium II, 34 (64,2%) kasus stadium III, 9 (17%) kasus stadium IV, dan 2 (3,8%) kasus lainnya yang tidak disertai informasi stadium klinis.

Pembacaan ulang slaid histopatologik pada 144 kasus karsinoma payudara menunjukkan tipe histologik terbanyak merupakan karsinoma invasif NST, diikuti karsinoma invasif tipe campuran NST dan *special type*. Varian karsinoma invasif NST yang ditemukan pada penelitian ini meliputi karsinoma invasif NST *with medullary pattern* serta karsinoma invasif NST *with neuroendocrine differentiation*. Temuan karsinoma lainnya pada penelitian ini adalah 1 kasus *secretory carcinoma*, yang termasuk kategori karsinoma yang jarang ditemukan.

Tipe histologik karsinoma *special type* terbanyak adalah karsinoma lobular invasif, yaitu sebanyak 7,7% kasus. Karsinoma lobular yang ditemukan mencakup 4 kasus varian klasik, 6 kasus karsinoma tubulolobular dan 1 kasus karsinoma lobular pleomorfik dengan diferensiasi apokrin (Gambar 1). Karsinoma musinosum yang ditemukan pada penelitian ini adalah varian hiper selular dan karsinoma metaplastik yang ditemukan berupa karsinoma metaplastik dengan diferensiasi skuamosa.



Gambar 1. *Pleomorphic lobular carcinoma with cancer cells exhibited apocrine morphology* (A) Massa tumor tersusun dalam kelompok kecil, linear, dan sel individual (HE 40 kali), (B) Ukuran inti >4x ukuran limfosit (HE 400 kali), (C) *E-cadherin* negatif (400 kali), (D) *Androgen receptor* positif (400 kali).

Karsinoma invasif tipe campuran didominasi oleh campuran karsinoma invasif NST dan lobular (19 kasus), diikuti campuran karsinoma invasif NST dan musinosum (10 kasus). Diagnosis karsinoma tipe campuran

ditegaskan apabila ditemukan setidaknya 10% gambaran morfologi spesifik untuk jenis tumor tertentu.

Sebagian besar karsinoma payudara merupakan tumor *grade 2*, diikuti *grade 3*; sedangkan tumor *grade 1* relatif lebih jarang, yaitu berada di kisaran 8% kasus. Gambaran mitosis atipik ditemukan pada 92 dari 144 kasus karsinoma payudara. Berdasarkan sebaran stadiumnya, mitosis atipik paling sering ditemukan pada tumor stadium III dan II, yaitu sebanyak

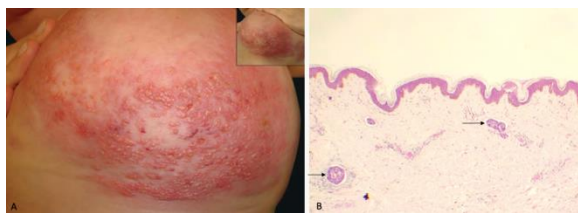
69,4% dan 66,7%. Sedangkan berdasarkan sebaran tipe histologik, mitosis atipik tinggi banyak ditemukan pada karsinoma invasif *NST with medullary pattern*. Invasi limfovaskular ditemukan pada 56 (38,9%) kasus, sedangkan metastasis KGB ditemukan pada 91 (63,2%) kasus. Sebanyak 8 kasus mastektomi tidak disertai limfadenektomi, sehingga ada tidaknya metastasis ke kelenjar getah bening tidak dapat dinilai.

Tabel 2. Profil histomorfologik sampel kasus karsinoma payudara (N=144).

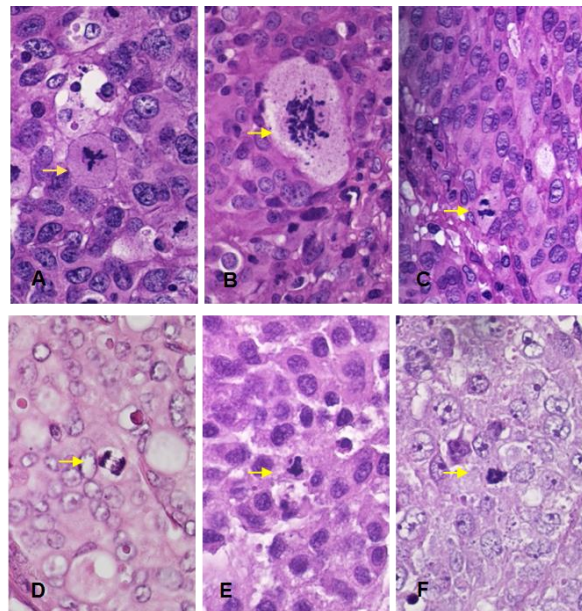
Kriteria histopatologik	N (%)
Tipe histologik	94 (65,3)
Karsinoma invasif, No Special Type (NST)	87 (92,6)
Karsinoma invasif <i>NST (klasik)</i>	6 (6,4)
Karsinoma invasif <i>NST with medullary pattern</i>	1 (1,1)
Karsinoma invasif <i>NST with neuroendocrine differentiation</i>	
Karsinoma invasif, <i>special type</i>	
<i>Invasive lobular carcinoma</i>	11 (7,7)
<i>Invasive lobular carcinoma (klasik)</i>	4 (36,4)
<i>Tubulolobular carcinoma</i>	6 (54,5)
<i>Pleomorphic lobular carcinoma, with apocrine morphology</i>	1 (9,1)
<i>Invasive cribriform carcinoma</i>	2 (1,4)
<i>Mucinous carcinoma</i>	1 (0,7)
<i>Secretory carcinoma</i>	1 (0,7)
<i>Metaplastic carcinoma</i>	1 (0,7)
Karsinoma invasif tipe campuran	34 (23,6)
Musinosum dan metaplastik	1 (2,9)
NST dan lobular	19 (55,9)
NST dan mikropapiler	3 (8,8)
NST dan musinosum	10 (29,4)
NST dan tubular	1 (2,9)
<i>Karsinoma invasif, distinct clinical presentations</i>	
<i>Inflammatory carcinoma</i>	1 (0,7)
Karsinoma payudara bilateral	7 (4,8)
Grade	
Grade 1	12 (8,3)
Grade 2	76 (52,8)
Grade 3	56 (38,9)
Gambaran mitosis atipik	
Tidak ada	52 (36,1)
Ada	92 (63,9)
Kekerapan temuan mitosis atipik pada massa tumor (nilai median: 2)	
Rendah ( $\leq 2$ mitosis atipik per 10 LPB)	40 (43,5)
Tinggi ( $> 2$ mitosis atipik per 10 LPB)	52 (56,5)
Temuan mitosis atipik berdasarkan stadium tumor	
Stadium I	3/5 (60,0)
Stadium II	44/66 (66,7)
Stadium III	34/49 (69,4)
Stadium IV	3/9 (33,3)
Stadium tidak diketahui	8/15 (53,3)
Invasi limfovaskular	
Tidak ada	88 (61,1)
Ada	56 (38,9)
Metastasis kelenjar getah bening	
Tidak ada	45 (31,3)
Ada	91 (63,2)
Tidak diketahui	8 (5,6)

Tabel 3. Kasus karsinoma payudara dengan mitosis atipik (N=92)

Tipe histologik	Mitosis atipik rendah (≤2 per 10 LPB) N (%)	Mitosis atipik tinggi (>2 per 10 LPB) N (%)
Karsinoma invasif, <i>No Special Type</i> (NST)		
Karsinoma invasif NST (klasik)	25 (41,6%)	35 (58,4%)
Karsinoma invasif NST with medullary pattern	0 (0%)	6 (100%)
Karsinoma invasif NST with neuroendocrine differentiation	1 (100%)	0 (0%)
Karsinoma invasif, <i>special type</i>		
Secretory carcinoma	1 (100%)	0 (0%)
Metaplastic carcinoma	0 (0%)	1 (100%)
Karsinoma invasif tipe campuran		
Musinosum dan metaplastik	0 (0%)	1 (100%)
NST dan lobular	7 (53,8%)	6 (46,2%)
NST dan mikropapiler	2 (100%)	0 (0%)
NST dan musinosum	4 (57,1%)	3 (42,9%)



Gambar 2. *Inflammatory breast carcinoma*. (A) Makroskopik tampak *milia-like cyst* dengan dasar eritema pada kulit payudara. (B) Emboli limfatik di dermis (tanda panah) (HE 40 kali).



Gambar 3. Mitosis atipik (tanda panah) (HE 400 kali). (A) Tripolar, (B) *Dispersed*, (C) Asimetri, (D) *Anaphase bridge*, (E) *Lagged*, (F) *Ring* (HE 400 kali).

**DISKUSI**

Kasus karsinoma payudara yang telah menjalani mastektomi di Departemen Patologi

Anatomik FKUI/RSCM periode 2016-2019 ditemukan sebanyak 144 kasus. Hampir seluruh kasus karsinoma payudara ditemukan pada perempuan, sejalan dengan Sun *et al.*<sup>3</sup> yang menyatakan jumlah kasus karsinoma payudara pada perempuan 100 kali lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Tavakkoli *et al.*<sup>9</sup> melaporkan rerata usia kasus karsinoma payudara yaitu 49,53±12,88 tahun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian retrospektif ini dimana 99,3% kasus ditemukan pada perempuan, dengan rentang usia terbanyak antara 40-59 tahun dan rerata 50,89±11,36 tahun,

Karsinoma payudara bilateral jarang dijumpai. Pada beberapa penelitian insidensinya sekitar 1,4-12% dari seluruh pasien karsinoma payudara.<sup>10</sup> Penelitian ini mendapatkan karsinoma payudara bilateral sebanyak 7 kasus (4,9%). Sebanyak 85,7% kasus karsinoma payudara bilateral ditemukan pada stadium lanjut, yaitu 42,8% pada stadium III dan 42,8% pada stadium IV. Sebanyak 2 kasus karsinoma payudara bilateral (28,6%) menunjukkan gambaran tipe histologik yang sama pada kedua payudara, 3 kasus (42,9%) dengan tipe histologik yang berbeda, dan 2 kasus tidak diketahui tipe histologiknya karena biopsi/operasi terhadap payudara kontralateral tidak dilakukan di RSCM.

Sebagian besar tumor pada penelitian ini berukuran >2-5 cm (sebesar 45,1%), sejalan dengan penelitian oleh Han *et al.*<sup>11</sup>, melaporkan dari 241 pasien karsinoma payudara yang menjalani operasi mastektomi, 47,3% adalah stadium II dan 32% adalah stadium III. Hal ini serupa dengan penelitian kami di mana mastektomi dilakukan pada 45,8% kasus stadium II dan 34% kasus stadium III.

Terapi standar untuk karsinoma payudara adalah operasi reseksi yang dilanjutkan

dengan terapi adjuvan, yaitu kemoterapi, terapi endokrin, dan radioterapi. Pemberian *neo-adjuvant chemotherapy* (NAC) dilakukan sebelum operasi untuk mengurangi ukuran tumor, sehingga tumor menjadi *operable*.<sup>12</sup> NAC terutama diberikan pada pasien karsinoma payudara dengan stadium lokal lanjut (stadium III).<sup>13</sup> Pada penelitian kami terdapat 53 kasus (36,8%) yang diberikan NAC, dimana 32 kasus (64,2%) merupakan stadium III dan sisanya adalah stadium II dan IV. Galvez *et al.*<sup>14</sup> juga melaporkan sebagian besar pasien karsinoma payudara yang diberikan NAC adalah stadium III (60,5% stadium IIIB dan 18,6% stadium IIIA).

Pasca pemberian NAC, pada beberapa kasus terlihat sel tumor menjadi lebih *bizarre*, dengan inti membesar dan ireguler. Sitoplasma tampak bervakuol pada 40% kasus dan jumlah mitosis juga akan menjadi lebih rendah. Walaupun demikian, *grading* pada tumor dengan NAC tetap merupakan faktor prognostik penting sehingga tetap perlu dilaporkan.<sup>4</sup> Cara mengevaluasi *grading* kasus dengan NAC sama dengan pasien tanpa NAC, tetapi perlu diingat bahwa NAC dapat mempengaruhi arsitektur tumor, gambaran inti, dan mitosis. Oleh karena itu, pada beberapa kasus diperlukan perbandingan dengan morfologi tumor pada sediaan biopsi sebelum NAC.<sup>15</sup>

Tipe histologik karsinoma payudara terbanyak pada penelitian ini adalah karsinoma invasif NST (65,3%), sejalan dengan yang disebutkan WHO. Penelitian retrospektif ini menggunakan kriteria diagnosis *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the breast* edisi ke-5 (tahun 2019). Edisi WHO terbaru ini memuat beberapa perubahan, di antaranya adalah perubahan kriteria diagnosis *mixed NST-special type*, yaitu jika 10-90% gambaran menunjukkan tipe spesial. Apabila tipe spesial ditemukan pada <10% area tumor, maka tumor dikategorikan sebagai *NST with focal specialized subtype*.<sup>4</sup> Hal ini berbeda dengan WHO sebelumnya yang menggunakan *cut off* 50-90% sebagai kriteria diagnosis *mixed NST dan special type*.<sup>4</sup> Sehingga, pada penelitian ini terdapat 4 kasus yang sebelumnya didiagnosis sebagai *NST with special features* menjadi *mixed NST dan special type*.

Perubahan kedua pada klasifikasi WHO adalah penggolongan beberapa *pattern* yang sebelumnya dikenal sebagai tipe spesial yang jarang, saat ini masuk ke dalam payung besar

NST yang kemudian disebut sebagai "*special morphologic pattern*". Karsinoma tipe spesial "*carcinoma with medullary features*" (termasuk *medullary carcinoma, atypical medullary carcinoma, dan invasive carcinoma of NST with medullary features*) selanjutnya disebut sebagai *NST with medullary pattern*.<sup>4</sup> Pada penelitian kami terdapat 6 kasus yang sebelumnya didiagnosis sebagai karsinoma payudara dengan *medullary feature*, saat ini disebut sebagai *NST with medullary pattern*.

Tipe spesial lain seperti karsinoma onkositik, *lipid-rich, glycogen-rich, clear cell, dan sebaceous carcinoma* saat ini disebut sebagai *NST with special pattern*. Sedangkan karsinoma *inflammatory*, karsinoma payudara bilateral, dan *non-synchronous breast carcinoma* yang sebelumnya masuk dalam kelompok tipe spesial, saat ini disebut dengan *distinct clinical presentations*.<sup>4</sup> *Inflammatory breast carcinoma* memiliki gambaran makroskopis berupa eritema difus dan edema pada  $\geq 1/3$  luas kulit payudara (Gambar 2).<sup>16</sup> Gambaran mikroskopis khas pada *inflammatory breast carcinoma* adalah ditemukannya karsinoma dengan banyak emboli limfatik di dermis.<sup>4</sup> Pada penelitian ini ditemukan 1 kasus dengan diagnosis klinis mastitis dan gambaran radiologis berupa penebalan kulit abnormal yang luas di area payudara. Secara mikroskopik ditemukan massa tumor berupa karsinoma invasif NST disertai banyak emboli limfatik di dermis, sehingga memenuhi kriteria diagnosis *inflammatory breast carcinoma*.

Pada penelitian ini terdapat satu kasus yang didiagnosis sebagai karsinoma invasif *with neuroendocrine feature*, saat ini disebut menjadi *NST with neuroendocrine differentiation*. Diferensiasi neuroendokrin dapat ditemukan pada karsinoma invasif NST, karsinoma musinosum hiperseluler, dan *solid papillary carcinoma*. Apabila ditemukan massa tumor dengan gambaran morfologi neuroendokrin, disertai ekspresi *marker* neuroendokrin yang jelas dan *uniform*, maka tumor tersebut dapat dikategorikan sebagai NET (*neuroendocrine tumour*) atau NEC (*neuroendocrine carcinoma*) of the breast.<sup>4</sup>

Salah satu tipe histologik menarik yang ditemukan pada penelitian ini adalah 1 kasus yang sebelumnya didiagnosis sebagai karsinoma invasif NST disertai gambaran onkositik. Setelah dilakukan *review* ulang dan konsultasi dengan *expert*, kasus ini kemudian kami diagnosis sebagai *pleomorphic lobular carcino-*

ma with cancer cells exhibited apocrine morphology (Gambar 1). Kasus ini memperlihatkan massa tumor yang tersusun diskohesif, terdiri atas *eosinophilic granular cells*.

Diagnosis banding tumor dengan *eosinophilic granular cells* di antaranya adalah karsinoma invasif NST with *oncocytic pattern*, *carcinoma with apocrine differentiation*, dan *granular cell tumour*. *Apocrine morphology* dapat pula ditemukan pada beberapa tipe histologik lain seperti karsinoma musinosum,

*micropapillary*, dan *pleomorphic lobular*.<sup>4</sup> Untuk memastikan tipe histologik pada massa tumor dengan *eosinophilic granular cells* sebaiknya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, salah satunya dengan pulasan *e-cadherin*. *Pleomorphic lobular carcinoma* akan memperlihatkan pulasan *e-cadherin* yang negatif. Tabel 4 memperlihatkan beberapa diagnosis banding tumor yang tersusun oleh *eosinophilic granular cells*.

Tabel 4. Diagnosis banding tumor payudara dengan *eosinophilic granular cells*.<sup>4</sup>

Diagnosis	Gambaran morfologi	Pola pulasan IHK
<i>NST with oncocytic pattern</i>	Sitoplasma eosinofilik terang, <i>granular</i> , dan <i>well-defined borders</i> . Inti bulat dan terletak di tengah, anak inti mencolok.	Mitochondria+, ER+
<i>Carcinoma with apocrine differentiation</i>	Sitoplasma granular, eosinofilik/ <i>vacuolated</i> , dengan <i>distinct cell border</i> . Inti membesar, bulat/oval, atipia sedang-berat, anak inti mencolok.	AR positif kuat, ER-, HER2+ (30-60% kasus) CD68 dan S100 positif kuat dan difus, ER-, keratin-
<i>Granular cell tumour</i>	Sitoplasma granular dan eosinofilik. Tidak tampak atipia inti.	ER/PR+, AR+ (80% kasus)
Karsinoma musinosum	Sel tumor tergenang dalam musin ekstraselular dengan derajat inti ringan-sedang.	ER/PR+, EMA positif di membran sel perifer yang menghadap ke stroma
Karsinoma mikropapiler	<i>Morula-like cluster</i> , yang dikelilingi oleh celah kosong dengan pola pertumbuhan " <i>inside-out</i> ". Derajat inti sedang-berat.	ER/PR-, HER2+, e-cadherin-
Karsinoma lobular pleomorfik	Pola pertumbuhan menyerupai karsinoma lobular klasik dengan sel tumor yang pleomorfik (inti >4x ukuran limfosit/ sebesar inti DCIS derajat tinggi), dengan/tanpa diferensiasi apokrin.	

Selain itu, kami juga melaporkan tipe histologik yang jarang, yaitu *secretory carcinoma*. *Secretory carcinoma* terdiri atas sel tumor yang poligonal dengan sitoplasma *eosinophilic granular* atau *vacuolated* yang tersusun dalam struktur mikrokistik (menyerupai folikel tiroid), solid, tubular, dan papiler. Ditemukan pula sekret eosinofilik di intrasitoplasma dan ekstraseluler yang terpulas positif dengan PAS, mucicarmine, dan *Alcian blue*.<sup>4</sup>

Soliman *et al.*<sup>17</sup> melaporkan *grade 2* merupakan karsinoma payudara yang paling banyak ditemukan, yaitu sebanyak 42,1%. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini. Mitosis diklasifikasikan menjadi mitosis normal dan mitosis atipik. Terdapat beberapa tahapan dalam mitosis normal yaitu profase, metafase, anafase, dan telofase. Pada penelitian kami, mitosis atipik ditemukan pada 92 (63,9%) kasus. Variasi gambaran mitosis atipik yang ditemukan pada penelitian ini di antaranya adalah multipolar, *dispersed*, *asymmetrical*, *anaphase bridge*, dan *ring* (Gambar 3). Mitosis multipolar adalah bentuk abnormal dari metafase, yang disebabkan karena disfungsi dari sentromer.<sup>8</sup> Mitosis multipolar dibagi menjadi mitosis tripolar,

mitosis kuadripolar, dll. Matsuda *et al.*<sup>8</sup> menyebutkan bahwa mitosis multipolar merupakan faktor prognostik independen untuk *overall survival* pada kanker pankreas.

Mitosis *lagged* adalah adanya gambaran *condensed chromatin* yang terpisah dari *mitotic figure*. Penelitian yang dilakukan oleh Furuta *et al.* (dalam Matsuda *et al.*)<sup>8</sup> melaporkan bahwa mitosis *lagged* adalah *marker human papilloma virus high-risk* yang berhubungan dengan kanker serviks. Mitosis *anaphase-bridge* memperlihatkan adanya filamen yang menghubungkan dua kromosom yang terpisah pada fase anafase. Telomer berperan dalam mencegah fusi dari kromosom, sehingga adanya disfungsi dari telomer dapat membentuk mitosis *anaphase bridge*.

Penelitian oleh Ohashi *et al.*<sup>7</sup> menunjukkan mitosis atipik ditemukan pada 35,7% kasus karsinoma payudara. Mitosis atipik terutama multipolar dan tipe *lagged* berhubungan dengan *overall survival* yang lebih rendah pada karsinoma invasif NST.<sup>7</sup> Hubungan antara temuan mitosis atipik dengan kesintasan pasien belum dinilai pada penelitian ini. Topik tersebut cukup menarik untuk dimunculkan pada

penelitian selanjutnya, dengan menyertakan jumlah sampel yang proporsional, misalnya pada masing-masing stadium tumor.

Penelitian ini menghasilkan data adanya invasi limfovaskular pada 38,9% kasus. Hal ini relatif lebih tinggi dari yang ditemukan oleh Chauhan *et al.*,<sup>18</sup> yang melaporkan invasi limfovaskular pada 18,2% kasus. Yao *et al.*<sup>19</sup> melaporkan ditemukannya metastasis KGB pada 56,7% kasus karsinoma payudara. Penelitian ini memperlihatkan temuan metastasis KGB yang sedikit lebih tinggi, yaitu pada 63,2% kasus. Metastasis KGB aksila merupakan salah satu faktor prognostik independen pada kanker payudara. Pasien kanker payudara dengan metastasis KGB memiliki kesintasan 5 tahun 40% lebih rendah dibandingkan tanpa metastasis KGB.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini metastasis KGB ditemukan pada 77,1% kasus dengan invasi limfovaskular. Sedangkan dari 91 kasus dengan metastasis KGB, 50,5% kasus di antaranya tidak memperlihatkan adanya invasi limfovaskular. Tidak ditemukannya invasi limfovaskular pada spesimen dengan metastasis KGB di antaranya mungkin disebabkan karena keterbatasan sampling area peritumoral, terutama pada massa tumor yang berukuran besar.

## KESIMPULAN

Karsinoma payudara lebih sering terjadi pada pasien perempuan. Terdapat 144 kasus karsinoma payudara yang telah dilakukan mastektomi di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pada tahun 2016-2019, dengan rentang usia tersering 40-59 tahun dan lokasi pada payudara unilateral. Sebagian besar pasien terdiagnosis ketika massa tumor berukuran >2 cm, sehingga berada pada stadium II atau lebih. *Neoadjuvant chemotherapy* paling sering diberikan pada kasus stadium lokal lanjut (stadium III). Tipe histologi terbanyak kasus mastektomi berupa karsinoma invasif NST dan *grade* tersering adalah *grade* 2. Sebagian besar kasus memperlihatkan adanya mitosis atipik, yang paling sering ditemukan pada stadium III, diikuti stadium II.

## SARAN

Perlu dilakukan beberapa penelitian lanjutan di antaranya tentang hubungan adanya gambaran mitosis atipik dengan kesintasan pasien berdasarkan stadium tumor serta telaah

peran molekul-molekul yang diduga berperan di dalamnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Indonesia GLOBOCAN 2018. Glob Cancer Obs. [homepage on the internet]; [cited 2019 Nov 20]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
2. World Health Organization. Breast fact sheet. Glob Cancer Obs. [homepage on the internet]; [cited 2019 Nov 20]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>.
3. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, *et al.* Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13:1387-97.
4. Rakha EA, Allison KH, Bu H, Ellis IO, Foschini MP, Horii R, *et al.* Invasive breast carcinoma of no special type. In: Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt SJ, Tan PH, Thompson LDR, van Diest PJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.p9-31
5. Rahman M, Mohammed S. Breast cancer metastasis and the lymphatic system (Review). *Oncol Lett.* 2015;10:1233-9.
6. Hajizadeh E, Abdollahi M, Baghestani AR, Haghighat S. Prognostic cut point for breast cancer age of diagnosis. *Int J Cancer Manag.* 2018;11:1-6.
7. Ohasi R, Naito Z, Namimatsu S, Takei H, Sakatani T, Shimizu A. Prognostic utility of atypical mitoses in patients with breast cancer: A comparative study with Ki67 and phosphohistone H3. *J Surg Oncol.* 2018:1-11.
8. Matsuda Y, Aida J, Ishikawa N, Takubo K, Ishiwata T, Arai T. Morphological Markers of Chromosomal Instability. *Chromosom Abnorm-A Hallmark Manif Genomic Instab.* 2017;2: 17-25.
9. Tavakkoli L, Khandani BK, Mirzaei M, Khanjani N, Moazed V. Breast Cancer Trend, Incidence, and Mortality in Kerman, Iran: A 14-Year Follow-up. *Arch Breast Cancer.* 2018;5:121-8.
10. Jacob LA, Anand A, Lakshmaiah KC, Babu GK, Lokanatha D, Suresh Babu MC, *et al.* Clinicopathological profile and treatment



- outcomes of bilateral breast cancer: A study from tertiary cancer center in South India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2018;39:58-61.
11. Han W, Zhang C, Gao XJ, Wang HB, Chen F, Cao F, *et al.* Clinicopathologic and prognostic significance of the zinc finger of the cerebellum family in invasive breast cancer. *J Breast Cancer.* 2018;21:51-61.
  12. Szabatura AH, Pharm D, Seung AH. Early and Locally Advanced Breast Cancer: diagnosis and management. *NICE.* 2018;1:236.
  13. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Health.* 2016;12:480-91.
  14. Galvez M, Castaneda CA, Sanchez J, Castillo M, Rebaza LP, Calderon G, *et al.* Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Clin Oncol.* 2018;9:33-4.
  15. Park CK, Jung WH, Koo JS. Pathologic evaluation of breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Pathol Transl Med.* 2016;50:173-80.
  16. Vallone MG, Casas JG, González VM, Larralde M. Dermoscopy of inflammatory breast cancer. *An Bras Dermatol.* 2018;93:289-90.
  17. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med.* 2016;13:496-504.
  18. Chauhan A, Sachan P, Chauhan N. A study of correlation between molecular subtypes of breast cancer and site of metastasis. *Clin Cancer Investig J.* 2016;5:393-7.
  19. Yao C, Liu Y, Huang H, Zhang J. Correlation between clinicopathological features and postoperative prognosis in patients with breast cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11:2483-8.
  20. Tonello F, Bergmann A, Abrahao K de S, Sales de Aguiar S, Adeodato Bello M, Santos Thuler LC. Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2019;15:76-84.