

ARTIKEL PENELITIAN

**HUBUNGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI DAN INVASI LIMFOVASKULAR
TERHADAP METASTASIS KELENJAR GETAH BENING AKSILA PADA
KANKER PAYUDARA DINI
(THE RELATIONSHIP OF HISTOPATHOLOGICAL DEGREE AND
LYMPHOVASCULAR INVASION ON METASTASIS OF AXILLA LYMPH GLAND IN
EARLY BREAST CANCER)**

Fitriardi Sejati¹, Kiki Rizki¹, R Yohana¹

Divisi Bedah Onkologi Kepala dan Leher, Departemen Ilmu Bedah, Universitas Padjadjaran,
Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung
Email korespondensi : ardipitte@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada perempuan di negara maju. Perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif, dan upaya rehabilitasi yang baik. Dalam penatalaksanaan dan *staging* kanker payudara, diseksi Kelenjar Getah Bening (KGB) aksila merupakan prosedur standar abad 20, namun diseksi KGB aksila diikuti problem klinis dan morbiditas pasca-operasi termasuk limfedema, parestesia, serta kerusakan nervus dan pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan mencari hubungan antara derajat histopatologi (*grade*), invasi limfovaskular dan metastasis KGB aksila pada kanker payudara dini, agar menjadi acuan prognosis serta pertimbangan diseksi aksila dalam menangani kanker payudara dini. Penelitian ini merupakan penelitian analitik retrospektif dengan rancangan penelitian *cross-sectional*. Jumlah sampel penelitian sebanyak 62 orang yaitu kelompok metastasis dan tidak metastasis, data dianalisis uji *chi-square* dengan alternatif uji *Exact Fisher*. Hasil penelitian menunjukkan kelompok metastasis, pasien dengan *grade* 1 sebanyak 1 (2,6%), *grade* 2 sebanyak 25 (65,8%), dan *grade* 3 sebanyak 12 (31,6%). Invasi limfovaskular kategori positif sebanyak 38 (100%) dan negatif sebanyak 0 (0,0%). Pada kelompok tidak metastasis, Pasien *grade* 1 sebanyak 4 (12,5%), *grade* 2 sebanyak 17 (53,1%) dan *grade* 3 sebanyak 11 (34,4%). Invasi Limfovaskular kategori positif sebanyak 1 (3,1%) dan negatif

sebanyak 31 (96, 9%). Hasil uji statistik variabel invasi limfovaskular nilai $P=0,0001$. Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan secara statistik antara derajat histopatologi pada kelompok metastasis dan kelompok tidak metastasis serta terdapat hubungan yang signifikan antara variabel invasi limfovaskular pada kelompok metastasis dan kelompok tidak metastasis.

Kata kunci: invasi limfovaskuler, kanker payudara, metastasis

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths in women in developed countries. So it needs an understanding of prevention, early diagnosis, curative and palliative efforts and good rehabilitation efforts. In the management and staging of breast cancer, axillary lymph node dissection (LN) is a standard 20th century procedure, but axillary lymph node dissection is followed by clinical problems and postoperative morbidity including lymphedema, paresthesia, and nerve and blood vessel damage. This study aims to find the relationship between histopathological degree (grade), lymphovascular invasion and axillary LN metastasis in early breast cancer, so that it becomes a reference for prognosis and consideration of axillary dissection in dealing with early breast cancer. This study is a retrospective analytic with a cross-sectional study design. The results were in the Metastatic group, patients with grade 1 were 1 (2.6%), grade 2 were 25 (65.8%), and grade 3 were 12 (31.6%). For lymphovascular invasion the positive category is 38 (100%) and negative is 0 (0.0%). In the Non-Metastatic group, grade 1 were 4 (12.5%), grade 2 were 17 (53.1%) and grade 3 were 11 (34.4%). Positive categories of lymphovascular invasion were 1 (3.1%) and negative were 31 (96.9%). The results of the statistical test in the lymphovascular invasion variable P value = 0.0001. It was concluded that there was no statistically significant relationship between the degree of histopathology in the metastatic group and the non-metastatic group and there was a significant relationship between the lymphovascular invasion in the metastatic group and the non-metastatic group.

Keywords: breast cancer, lymphovascular invasion, metastasis

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah penyakit kanker yang paling umum dan berbahaya serta merupakan penyebab utama

kematian terkait kanker pada perempuan di negara maju. Tahun 2014 di Amerika Serikat, terdapat 232,670 perempuan

yang didiagnosis menderita kanker payudara invasif dan 40,000 jiwa meninggal karenanya. Tahun 2012 di Eropa, ada sekitar 463,800 kasus kanker payudara baru dan 131,200 kematian terkait kanker payudara.¹

Di Indonesia, angka kejadiannya adalah 12/100.000 wanita dan berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar yaitu 18,6%.² Lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut dan sisanya didiagnosis pada stadium dini.²

Sebuah studi terbaru menemukan bahwa sekitar 10% dari pasien kanker payudara dini berlanjut menjadi kanker payudara metastasis dalam kurun waktu rata-rata 5,7 tahun.³ Oleh karena itu, perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal.²

Modalitas penanganan kanker payudara saat ini meliputi operasi, kemoterapi, radiasi, terapi hormonal maupun terapi target, hal tersebut bergantung pada hasil dari pemeriksaan klinis dan patologis. Pemeriksaan tersebut meliputi ukuran tumor, status reseptor

hormonal, umur, derajat histopatologi dan status kelenjar getah bening.¹

Kelenjar getah bening aksila adalah kelenjar getah bening yang pertama kali menerima aliran limfatik dari tumor payudara. Hal tersebut menandakan sudah mulai terjadi penyebaran dari tumor primer, sehingga status kelenjar getah bening berperan penting dalam menentukan prognosis dari kanker payudara.⁴

Dalam penatalaksanaan dan *staging* kanker payudara, diseksi kelenjar getah bening aksila merupakan prosedur standar pada abad 20, Metode operasi yang dikembangkan oleh Auchincloss di tahun 1963 dan Madden tahun 1965, berupa operasi mastektomi yang disertai oleh diseksi aksila level I dan II. Alasan dilakukannya prosedur ini adalah pada kasus kanker payudara yang bermetastasis ke kelenjar getah bening aksila ternyata sebesar 98,5% terjadi pada kedua level tersebut⁵ namun diseksi kelenjar getah bening aksila diikuti beberapa problem klinis dan morbiditas pasca-operasi termasuk limfedema, parestesia, serta kerusakan nervus dan pembuluh darah.^{4,6}

Pemeriksaan patologi kanker payudara saat ini memiliki standar untuk menyertakan data-data patologis termasuk derajat histopatologi dan invasi limfovaskular (WHO). Derajat

histopatologi yang sering digunakan adalah *Nottingham Grading System* (NGS). *Nottingham Grading System* adalah pemeriksaan yang telah direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO), *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), *European Union* (EU), dan *United Kingdom Royal College of Pathologist* (UK RCPATH). *Nottingham Grading System* (NGS) merupakan pemeriksaan yang sederhana, murah dan dapat di aplikasikan secara rutin.⁷

Derajat histopatologi ditentukan berdasarkan tingkat diferensiasi dari tumor. Hasil dari NGS dibuat berdasarkan dari derajat pembentukan tubulus dan kelenjar, *nuclear pleomorphism* dan *mitotic counts*. Hasil pemeriksaan NGS di kategorikan menjadi 3, yaitu grade 1, grade 2, dan grade 3. Derajat dari kanker menggambarkan tingkat agresivitas dari kanker tersebut.⁷

Lymphovascular Invasion (LVI) yaitu terdapatnya emboli sel tumor pada *peritumoural endothelial lined spaces* dapat memberikan informasi mengenai risiko terjadinya metastasis kelenjar getah bening.⁸

Jika pada studi ini diperoleh hubungan antara derajat histopatologi, invasi limfovaskular dan metastasis kelenjar getah bening aksila pada kanker

payudara dini, diharapkan dapat menjadi acuan gambaran prognosis serta pertimbangan bagi dokter bedah dalam tatalaksana menangani kanker payudara dini.

BAHAN DAN METODE

Subjek penelitian adalah data dari rekam medis dari pasien yang berobat ke Departemen Ilmu Bedah Onkologi Kepala dan Leher RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan spesimen kanker payudara ataupun KGB yang sudah diperiksa oleh laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Kriteria inklusi ialah pada pasien wanita dengan diagnosis pasca operasi karsinoma payudara dini stadium I, IIa dan IIb dan kami mengeksklusi pasien dengan data-data yang kurang lengkap baik dari rekam medis maupun dari hasil histopatologi PA.

Jumlah sampel penelitian sebanyak 31 orang per-kelompok diperoleh dengan menggunakan rumus besar sampel analitis kategorik tidak berpasangan sehingga diperoleh total 62 sampel untuk 2 kelompok yaitu kelompok metastasis dan tidak metastasis.

Penelitian ini bersifat observasional analitik retrospektif dengan rancangan *cross-sectional*. Jenis penelitian

ini berusaha mempelajari dinamika hubungan atau korelasi antara variable dengan definisi operasional variabel Derajat Histopatologi atau *Grade* ditentukan berdasarkan tingkat diferensiasi dari tumor.

Penentuan derajat dibuat berdasarkan dari derajat pembentukan tubulus dan kelenjar, *nuclear pleomorphism* dan *mitotic count*. Hasil pemeriksaan di kategorikan menjadi 3, yaitu *grade 1*, *grade 2*, dan *grade 3* berdasarkan *Nottingham grading system*. Kemudian Invasi Limfovaskular yaitu terdapatnya emboli sel tumor pada *peritumoural endothelial lined spaces* dinyatakan dalam hasil pemeriksaan patologi sebagai “ditemukan” atau “tidak ditemukan”. Serta status metastasis kelenjar getah bening dinilai secara histopatologis dengan metastasis KGB dinyatakan (-) pada hasil pNx sampai dengan pN0, selanjutnya dianggap terdapat metastasis KGB (+).

Data yang diperoleh dari rekam medis pasien berobat ke Divisi Bedah Onkologi Kepala dan Leher RSUP Dr. Hasan Sadikin berupa data diagnosis, stadium, derajat histopatologi dan invasi limfovaskular didapatkan dari spesimen yang sudah diperiksa oleh laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan

Sadikin Bandung mulai dari Januari 2017 sampai dengan Desember 2017.

Data yang sudah terkumpul dari rekam medis diolah secara komputersasi untuk mengubah data menjadi informasi. Analisis statistik sesuai tujuan penelitian dan hipotesis, untuk data kategorik diuji menggunakan uji *chi-square* dengan alternatif uji *Exact Fisher*. Sebelum dilakukan uji statistika pada data numerik, dinilai uji normalitas dengan menggunakan *Kolmogorov Smirnov* karena data yang didapat lebih dari 50 dimana uji ini digunakan untuk menguji apakah data berdistribusi normal atau berdistribusi tidak normal.

Penelitian ini sudah melalui sidang etik penelitian sesuai dengan Surat Persetujuan Etik No.LB.04.01/A05/EC/383/XII/2017, maka segala hal yang berkaitan dengan data medis subjek yang tidak berhubungan dengan penelitian menjadi rahasia dan tidak akan dibocorkan kepada pihak yang tidak berkepentingan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari Januari 2017, data yang diambil dari rekam medis pasien yang berobat ke Departemen Ilmu Bedah Onkologi Kepala dan Leher RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dengan spesimen kelenjar payudara yang sudah diperiksa

oleh laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, didapatkan 70 sampel yang sesuai dengan kriteria Inklusi, yang mana sudah memenuhi jumlah sampel minimal yang diperlukan.

Pada kelompok metastasis, usia pasien memiliki rerata $50,21 \pm 10,793$

tahun yaitu sebanyak 38 pasien. Pada kelompok tidak metastasis, untuk usia pasien memiliki rerata $46,18 \pm 9,700$ tahun yaitu sebanyak 32 pasien. berikut ini dijabarkan karakteristik subjek penelitian dalam Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Pasien Penelitian pada kelompok Metastasis dan Tidak Mestastasis.

Variabel	Kelompok	
	Metastasis N=38	Tidak Metastasis N=32
Usia (tahun)		
Mean \pm Std	50,21 \pm 10,793	46,18 \pm 9,700
Median	49,00	45,00
Range (min-max)	30,00-74,00	31,00-69,00

Dari hasil analisis karakteristik kelompok di atas, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan karakteristik pada saat awal pemeriksaan. Hal ini menunjukkan kelompok sama atau homogen artinya layak untuk dibandingkan dan dilakukan uji hipotesis statistika lebih lanjut.

Perbandingan proporsi antara Derajat Histopatologis (*grade*) dan Invasi Limfovaskular (LVI) pada kelompok Metastasis dan Tidak Metastasis. Pada kelompok Metastasis, terlihat pada Tabel 2.

Hasil analisis statistik dengan uji *Kolmogorov Smirnov* menunjukkan informasi nilai P pada variabel Derajat

Histopatologis lebih besar dari 0,05 (nilai $P > 0,05$) yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara variabel *grade* pada kelompok Metastasis dan Kelompok Tidak Metastasis.

Hasil uji statistik dengan Exact Fisher diperoleh informasi nilai P pada variabel Invasi Limfovaskular (LVI) lebih kecil dari 0,05 (nilai $P < 0,05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara variabel Invasi

Limfovaskular pada kelompok Metastasis dan Kelompok Tidak Metastasis.

Kanker payudara adalah pertumbuhan maligna yang muncul di jaringan payudara, biasanya di duktus (saluran air susu menuju papila mammae) dan lobulus (kelenjar penghasil air susu),

dimana sel-sel yang abnormal tumbuh tidak terkontrol. Tipe kanker payudara yang paling sering dijumpai adalah karsinoma duktal (85-90% dari seluruh kasus) dan karsinoma lobular (8% dari seluruh kasus).^{9,10}

Tabel 2 Perbandingan Proporsi atau Hubungan antara Derajat Histopatologis dan Invasi Limfovaskular (LVI) pada kelompok Metastasis dan Tidak Metastasis.

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Metastasis N=38	Tidak Metastasis N=32	
Derajat Histopatologis			0,996
1	1(2,6%)	4(12,5%)	
2	25(65,8%)	17(53,1%)	
3	12(31,6%)	11(34,4%)	
Invasi Limfovaskular (LVI)			0,0001**
+	38(100,0%)	1(3,1%)	
-	0(0,0%)	31(96,9%)	

Penelitian ini memfokuskan pada kasus kanker payudara dini dimana stadium karsinoma payudara ditentukan berdasarkan Sistem TNM dari UICC/AJCC tahun 2002¹¹. Adapun kriteria kanker payudara dini adalah kanker payudara invasif dengan ukuran tumor T₀ – T₂, kemudian penyebaran kelenjar getah bening aksila N₀ – N₁ serta tidak terdapat penyebaran ke organ tubuh lain M₀. Jadi, kanker payudara dini

termasuk ke dalam stadium I, IIa dan IIb.¹²

Metastasis berperan penting dalam progresivitas karsinoma melalui proses penyebaran tumor primer. Metastasis pertama kali terjadi di limfonodus regional dan selanjutnya diikuti metastasis ke paru, hepar, dan tulang.¹³

Metastasis terdiri dari sekumpulan proses yang terdiri dari beberapa tahap. Proses penyebarannya meliputi

angiogenesis dan limfangiogenesis. Pada limfangiogenesis protein yang sangat berperan adalah *vascular endothelial growth factor receptor-3* (VEGFR-3) dan diaktivasi oleh *vascular endothelial growth factor-C* dan *-D* (VEGF-C dan VEGF-D). Setelah sel-sel kanker masuk ke sirkulasi kemudian sel-sel kanker itu mengalami ekstravasasi ke jaringan baru, dan selanjutnya menginisiasi pertumbuhan di sana dan membangun vaskularisasi baru.^{13,14}

Langkah-langkah utama pembentukan metastasis itu sendiri menurut Fidler¹³ dimulai dari transformasi dari sel normal menjadi sel tumor dan bertumbuh setelah kejadian transformasi inisial, kemudian terbentuklah vaskularisasi ekstensif dengan sekresi faktor-faktor angiogenesis. Dilanjutkan Invasi lokal dari stroma inang oleh sel tumor yang secara genetik terprogram untuk masuk ke jaringan limfe atau pembuluh darah.¹⁴

Proses selanjutnya berupa pelepasan dan embolisasi dari satu atau multipel sel tumor yang secara genetik terprogram untuk masuk ke jaringan limfe atau pembuluh darah, kemudian sel tumor bertahan di sirkulasi hingga sel tumor sampai di vaskular bed dari organ jauh dengan menempel di kapiler epitel dan terjadilah invasi ke organ jauh kemudian

sel tumor berproliferasi sebagai implan metastatis dalam organ jauh tersebut.¹⁴

Poin berikutnya pada penelitian ini ialah mengenai Invasi tumor limfovaskular (LVI) yaitu adanya sel tumor di dalam lumen endotelial pembuluh limfatik yang berada di dalam dan di sekitar tumor primer.¹⁵

Dokter patologi anatomi mengidentifikasi adanya invasi sel tumor dalam pembuluh limfe serta membedakannya dengan artifak pada tumor primer yang terbentuk dari penyusutan atau retraksi dari stroma saat proses pembentukan jaringan.^{15,16}

Tentang derajat histopatologi, adalah penilaian terhadap morfologi sel yang dicurigai sebagai bagian dari jaringan tumor. Seluruh karsinoma payudara, kecuali tipe medulare harus dibuat gradasi histopatologinya. Sistem gradasi histopatologi yang direkomendasikan adalah menurut *The Nottingham Combined Histologic Grade* (menurut Elston-Ellis, yang merupakan modifikasi dari Bloom-Richardson)¹⁶

Penilaian kanker didasarkan ukuran dari sel-sel tumor dimana semakin pleomorfik sel-sel tersebut berarti derajatnya makin jelek. Kemudian jumlah sel yang mengalami mitosis (*mitotic index*), serta *Tubule and gland formation*.¹⁶

Manfaat lain dari penentuan derajat differensiasi adalah untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan. Pada derajat differensiasi jelek, dimana pertumbuhan dan penyebaran sel dianggap lebih cepat atau agresif, dibutuhkan terapi tambahan selain definitif, yakni dengan pemberian kemoradiasi. Sistem derajat dapat dijadikan faktor prognosis kanker payudara. Derajat keganasan sedang atau Grade II merupakan tumor terbanyak diikuti oleh tumor Grade I, dan Grade III.¹⁷

Penelitian di Tanzania, dimana grade III merupakan grade tersering pada penderita kanker payudara, yaitu sebesar 63,8% diikuti oleh grade II sebesar 34,1% dan grade I sebesar 2,1%.¹³ Hal tersebut juga didukung oleh hasil penelitian di India, sekitar 60% penderita kanker payudara yang ditemukan tergolong grade III dan telah bermetastasis ke kelenjar getah bening.¹⁷

Dengan ditemukannya banyak mitosis, inti sel yang pleomorfik serta perubahan gambaran tubular cenderung menghilang pada derajat diferensiasi yang buruk, hal tersebut terkait dengan ikatan antar sel epitel semakin lemah sehingga tidak membentuk pola tubular. Adhesi interselular yang menurun meningkatkan kemampuan tumor untuk

bermetastasis.^{18,19} Menurunnya adhesi interseluler dengan disertai adanya invasi limfovaskular menunjukkan semakin tinggi tingkat agresivitas tumor dan meningkatkan kemungkinan tumor bermetastasis ke Kelenjar getah bening.^{18,19}

Pada derajat yang histopatologi yang tinggi, ditemukan banyak mitosis, *nuklear pleomorphisme* serta formasi glandula dan tubular. Perubahan-perubahan nucleus pada tumor tersebut disebabkan oleh tingginya mitosis dibandingkan dengan sel normal. Gambaran tubular cenderung menghilang pada derajat diferensiasi yang buruk, hal tersebut disebabkan oleh ikatan antar sel epitel semakin lemah sehingga tidak membentuk pola tubular.¹⁸

Ikatan antar sel pada jaringan dimediasi oleh protein transmembran yang disebut E-Cadherin. Fungsi E-Cadherin menghilang hampir pada semua kanker epitel, disebabkan oleh inaktivasi gen E-Cadherin. Kompleks E-Cadherin –catenin berperan penting pada adhesi interseluler, penurunan pada fungsi ini berkaitan dengan terjadinya metastasis tersebut.¹⁹

Dari beberapa teori tersebut, proses terjadinya metastasis meliputi angiogenesis dan limfangiogenesis. Pada penelitian Ran et al (2009) dinyatakan bahwa dengan ditemukannya gambaran

invasi limfovaskular pada histopatologi menunjukkan proses limfogenesis pada tumor tersebut telah terjadi sehingga memungkinkan untuk terjadinya metastasis kelenjar getah bening.²⁰

Derajat Histopatologi dapat menentukan tingkat agresivitas suatu kanker, dimana semakin agresif kanker dapat meningkatkan kemungkinan metastasis, Invasi Limfovaskular menandakan adanya sel kanker pada aliran pembuluh limfe dan pembuluh darah sehingga meningkatkan kemungkinan untuk metastasis di kelenjar getah bening aksila. Penilaian Derajat Histopatologi telah ditunjukkan dalam berbagai penelitian dapat memberikan informasi prognostik yang berguna pada kanker payudara.

Pada penelitian sebelumnya, dilakukan penilaian derajat histopatologis dengan metode Nottingham yang di modifikasi pada 1831 pasien, didapatkan bahwa pasien dengan Grade 1 menunjukkan *survival rate* yang lebih tinggi dibanding Grade 3 ($P < 0,0001$). Hasil ini menunjukkan bahwa metode penilaian histologis memberikan informasi prognostik yang penting.²¹

Tetapi dari hasil penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara Derajat Histopatologi dengan metastasis kelenjar getah bening aksila

pada kanker payudara dini, sehingga nilai Derajat Histopatologis tidak menunjukkan secara langsung kemampuan metastasis suatu tumor dan tidak dapat digunakan sebagai acuan untuk dilakukan diseksi aksila pada kanker payudara dini.

Antara Invasi limfovaskular dengan metastasis kelenjar getah bening aksila ditemukan hubungan yang signifikan dan pada analisis multivariat didapatkan invasi limfovaskular sebagai faktor yang berpengaruh terhadap metastasis kelenjar getah bening aksila pada kanker payudara dini.

Invasi sel tumor ke dalam darah dan pembuluh limfatik adalah salah satu langkah penting untuk metastasis. Ada atau tidak adanya metastasis kelenjar getah bening adalah salah satu kriteria dalam mengambil keputusan untuk dilakukan diseksi aksila. Sehingga dapat dinyatakan Invasi limfovaskular menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap terjadinya metastasis kelenjar getah bening aksila sehingga memiliki prognosis yang lebih buruk. Penelitian ini juga masih memiliki keterbatasan, penelitian dilakukan secara retrospektif, sehingga kualitas data mungkin bervariasi dan tidak semua pasien dilakukan *follow up* yang tetap sehingga memungkinkan melewatkan beberapa kasus.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan faktor yang mempengaruhi terjadinya kejadian metastasis KGB pada kanker payudara adalah invasi limfovaskular, sedangkan derajat histopatologis tidak memiliki hubungan signifikan terhadap metastasis kelenjar getah bening aksilla. Berdasarkan penelitian maka pasien-pasien dengan histopatologi PA karsinoma payudara dan adanya gambaran invasi limfovaskular dianggap sebagai pasien dengan risiko tinggi adanya metastasis KGB regional dan lokal rekurensi keganasan payudara. Oleh karena itu pasien-pasien dengan faktor karakteristik tersebut menjadi kandidat untuk dilakukan diseksi KGB aksila ipsilateral.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arpino, G. Milano, M. De Placido, S. 2015. *The Breast*. Elsevier 2015; 594.
2. Komite Nasional Penanggulangan Kanker, Panduan Nasional Penatalaksanaan Kanker Payudara vers 1.0 2015, hal 1.
3. Colzani E, Johansson A L, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *British Journal Cancer* 2014;110:1378e84.
4. Brahma, B. Putri, R. Karsono, R. Andinata, B. Gautama, M. Sari, L. et al. The predictive value of methylene blue dye as a single technique in breast cancer sentinel node biopsy: a study from Dharmais Cancer Hospital. *World Journal of Surgical Oncology* 2017 15:41
5. Donegan WL, spratt JS, *Surgical Technique in : Cancer of the Breast*, 5th ed, Elsevier Science, 2002, pp.623-631.
6. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD et al: Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3657–63
7. Rakha, EA. Martin, S. Lee, A. Morgan, D. Pharoah, P. Hodi, Z. MacMillan, D. Ellis, I. 2012. *The Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Carcinoma*. *Cancer*. 3670-3680.
8. Gurleyik, G. et al.2007. *Lymphovascular Invasion, as a Prognostic Marker in Patients with Invasive Breast Cancer*. *Acta chir*

- belg. 107:284-287.
9. Dorland's Medical Dictionary, W. B Saunders, 2007.
 10. National Cancer Institute, Breast Cancer, tersedia dari : <http://www.cancer.gov>, Diunduh pada tanggal 28 Juli 2017.
 11. Manuaba IBTjW, *Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid PERABOI*, Sagung Seto, 2010, 17-32.
 12. Brunicardi FC, *The Breast in* : Schwartz's Principles of Surgery, 10th, The McGraw-Hills Companies, 2015, Chapter 17, pp.497-564.
 13. Cunnick, Giles H et al. "Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Breast Cancer." *Molecular Cancer* 7 (2008): 23. *PMC*. Web. 3 Aug. 2017.
 14. Fidler, Isaiah J. Kripke, Margaret L, The Challenge of Targeting Metastasis. *Cancer Metastasis Rev.*2015 34:635-641. published online with open access at www.springerlink.com
 15. Zaorsky, Nicholas George. Ninad, Patil. Freedman, Gary Mitchel. "Differentiating Lymphovascular Invasion from Retraction Artifact on Histological Specimen of Breast Carcinoma and Their Implications on Prognosis." *Journal of Breast Cancer* 15.4 (2012): 478–480. *PMC*. Web. 3 Aug. 2017.
 16. Tavassoli, F.A., Devilee P. (eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2012
 17. Kurosumi M, Akashi-Tanaka S, Akiyama F, Komoike Y, Mukai H, Nakamura S, Tsuda H. Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version). *Breast Cancer*. 2008; 15:5–7.
 18. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;140(3):463-473. doi:10.1007/s10549-013-2647-2.
 19. Beavon, IR. "The E-cadherin-catenin complex in tumour metastasis: structure, function and regulation." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 36
 20. Ran S¹, Volk L, Hall K, Flister MJ. "Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis in Breast Cancer." *Pathophysiology: the official journal of the International Society for*

- Pathophysiology / ISP* 17.4 (2010): 229–251. *PMC*. Web. 3 Aug. 2017
21. Elston, C.W. Ellis I.O.,. *Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up . Histology Journal*. Nottingham UK, 1991