



ARTIKEL PENELITIAN

Karakteristik morfologi penderita karsinoma payudara dengan reseptor estrogen positif dan negatif berdasarkan duplex ultrasound

Wenda Anastasia¹, Mirna Muis¹, Muhammad Ilyas¹, Andi Alfian Zainuddin², Sri Asriyani¹, Ni Ketut Sungowati³

1. Bagian Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar; 2. Bagian IKM, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar; 3. Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

Korespondensi: Wenda Anastasia Indriyani; e-mail: wendanastasia@yahoo.com

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik morfologi dan vaskularisasi karsinoma payudara dengan reseptor estrogen positif dan negatif berdasarkan ultrasonografi *grayscale* dan *doppler*. **Metode:** Penelitian ini dilakukan di Bagian Radiologi RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar pada Oktober 2018 sampai dengan Februari 2019. Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan metode kajian potong lintang. Analisis data menggunakan statistik melalui uji diagnostik *chi-square* dan *Mann-Whitney*. Sampel penelitian sebanyak 40 orang dengan karsinoma payudara. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan ($p < 0,05$) pada morfologi akustik posterior antara reseptor estrogen positif dan negatif karena akustik posterior *shadowing* dominan pada reseptor estrogen positif, sedangkan akustik posterior *enhancement* dominan pada reseptor estrogen negatif. Morfologi akustik posterior ini hanya dapat dinilai dengan menggunakan ultrasonografi *grayscale*. **Simpulan:** Terdapat perbedaan yang signifikan pada morfologi akustik posterior dimana akustik posterior *shadowing* dominan pada reseptor estrogen positif, dan akustik posterior *enhancement* dominan pada reseptor estrogen negatif.

Kata kunci: karsinoma payudara; reseptor estrogen; ultrasonografi *grayscale*; ultrasonografi *doppler*

Abstract

Objectives: This study aims to find out morphology characteristics and breast carcinoma vascularization with positive and negative estrogen receptor based on grayscale and doppler ultrasound. **Methods:** This research was conducted in Radiology Department of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Education Hospital of Hasanuddin University from October 2018 to February 2019. The research was a descriptive study with cross-sectional study method. The data were analyzed using statistics through *chi-square* and *Mann-Whitney* diagnostic test. **Results:** The result of the research indicate that there is a significant difference ($p < 0,05$) of posterior acoustics morphology between positive and negative estrogen receptor in which shadowing posterior acoustics is dominant in positive estrogen receptor, while enhancement posterior acoustics is dominant in negative estrogen receptor. Posterior acoustic morphology can only be assessed using grayscale ultrasound. **Conclusions:** There is a significance difference of posterior acoustics between positive and negative estrogen receptor in which shadowing posterior acoustics is dominant in positive estrogen receptor, while enhancement posterior acoustics is dominant in negative estrogen receptor.

Keywords: breast carcinoma; estrogen receptor; grayscale ultrasound; doppler ultrasound

PENDAHULUAN

Insiden penyakit keganasan semakin meningkat di dunia. Salah satu studi menunjukkan kejadian kanker merupakan salah satu penyakit terbanyak di dunia. Salah satu penyakit kanker yang tersering adalah karsinoma payudara. Karsinoma payudara juga merupakan keganasan yang terbanyak pada wanita di seluruh dunia.^{1,2}

Sekitar 1,67 juta kasus baru karsinoma payudara terdiagnosis pada tahun 2012. Kasus karsinoma payudara sedikit lebih banyak pada negara berkembang (883.000 kasus) dibandingkan negara maju (794.000 kasus). Prevalensi tertinggi karsinoma payudara di Indonesia pada tahun 2013 yaitu 0,5‰, sekitar 61.882 kasus, dengan prevalensi di Sulawesi Selatan yaitu 0,7‰, sekitar 2.975 kasus.^{3,4}

Pada tahun 2012, karsinoma payudara menempati peringkat ke-5 sebagai penyebab kematian akibat kanker dan merupakan penyebab tersering kematian wanita pada negara berkembang, dan penyebab kedua kematian akibat kanker di negara maju.³

Karsinoma payudara biasanya tidak memberikan gejala pada saat benjolan masih kecil, dan lebih mudah penanganannya, sehingga skrining sangat penting untuk deteksi dini. Pemeriksaan klinis, mamografi, dan ultrasonografi (USG) sangat baik dalam menilai morfologi untuk mendiagnosis benjolan payudara. Ultrasonografi *grayscale* merupakan pemeriksaan yang aman, non-invasif, dan bebas radiasi jika dibandingkan mamografi

dalam mengevaluasi benjolan payudara. Namun, pemeriksaan ini tidak dapat menilai vaskularisasi lesi, yang dapat memberikan informasi mengenai tumor, seperti tipe maligna, agresivitas, respon terapi, prognosis, dan probabilitas untuk bermetastasis.^{1,5,6}

Karsinoma payudara memiliki manifestasi klinis dan morfologi yang bervariasi, yang memiliki respon terapi yang bervariasi pula. Target terapi berdasarkan sub tipe genetik, hormonal atau imunohistokimia sekarang telah dilakukan. Oleh karena itu, pemeriksaan sub tipe imunohistokimia telah rutin dilakukan. Pemeriksaan biomolekuler berupa *Estrogen-Progesteron Receptor (ER-PR)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Her2)*, dan Indeks Proliferasi (KI-67). Berdasarkan reseptor hormon ini, karsinoma payudara dibagi atas beberapa sub tipe yaitu *Luminal A*, *Luminal B*, *Her2-enriched*, dan *triple negative*.^{7,8}

Beberapa studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa derajat histopatologi merupakan faktor untuk menentukan prognosis karsinoma payudara. Tidak ditemukannya reseptor estrogen, reseptor progesteron dan Her-2 menunjukkan hasil luaran yang buruk secara klinis, dan tidak memperoleh keuntungan dari terapi sistemik seperti *tamoxifen* dan *aromatase inhibitors*. Tidak adanya reseptor estrogen dan progesteron pada karsinoma payudara menunjukkan prognosis yang buruk karena tumor cenderung lebih agresif dibandingkan dengan tumor dengan reseptor estrogen dan progesteron

positif.⁹

Karena pentingnya hasil imunohistokimia dalam menentukan terapi dan prognosis ini, kami tertarik untuk meneliti karakteristik berdasarkan morfologi dan tipe vaskularisasi suatu lesi maligna menggunakan ultrasonografi *grayscale* dan *doppler* dengan ada atau tidaknya reseptor estrogen suatu karsinoma payudara.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang bertujuan untuk mengetahui karakteristik gambaran morfologi dan vaskularisasi karsinoma payudara berdasarkan pemeriksaan USG *grayscale* dan *doppler* dengan pemeriksaan imunohistokimia di Rumah Sakit Dokter Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar, yang dilakukan dari bulan Oktober 2018 sampai Februari 2019.

Populasi penelitian adalah semua pasien yang dikirim ke bagian Radiologi Rumah Sakit Dokter Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar untuk dilakukan pemeriksaan USG *grayscale* dan *doppler* yang diduga karsinoma payudara pada bulan Oktober 2018 sampai Februari 2019. Besar sampel penelitian ini adalah 38 sampel. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam penelitian sampai besar sampel yang dibutuhkan terpenuhi.

Sampel pada penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (1) semua pasien dengan karsinoma payudara berdasarkan USG, direncanakan pembedahan dan dilakukan pemeriksaan histopatologi; (2) semua pasien dengan karsinoma payudara berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia; (3) bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*. Dan kriteria eksklusi yaitu: (1) semua pasien dengan karsinoma payudara yang tidak dilakukan pembedahan dan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia; (2) semua pasien benjolan payudara dengan kesimpulan hasil histopatologi merupakan tumor jinak; (3) pasien yang menolak mengikuti penelitian; (4) keadaan umum pasien tidak memungkinkan untuk menjalani prosedur pemeriksaan USG dan tidak kooperatif; (5) pasien dengan infeksi pada payudara; (6) pasien dengan implan payudara dan *hematoma*.

Definisi operasional dan kriteria objektif penelitian sebagai berikut: (1) morfologi benjolan payudara yang memenuhi kriteria ganas menurut USG *grayscale* adalah bentuk bulat atau irreguler; margin *spikulasi*, *angulasi*, atau *mikrolobulasi*; orientasi non paralel; pola *ekho heterogen*; *mikrokalsifikasi*; akustik posterior margin *shadowing* atau *enhancing*; tanda sekunder berupa penebalan kulit, distorsi parenkim payudara sekitar lesi, invasi ke kutis, otot pektoralis serta fasianya; (2) USG Doppler adalah pemeriksaan USG

yang memanfaatkan efek Doppler untuk mendeteksi morfologi pembuluh darah dan aliran darah arteri intratumoral atau di permukaan tumor; (3) jumlah vaskular pada tumor yaitu absen (tidak ditemukan pembuluh darah di dalam/di permukaan tumor), sedikit (ditemukan 1-2 pembuluh darah yang saling tidak berhubungan di dalam/permukaan tumor), sedang (ditemukan 3-4 pembuluh darah yang saling tidak berhubungan di dalam permukaan tumor), dan banyak (ditemukan 5 atau lebih pembuluh darah yang saling tidak berhubungan di dalam/permukaan tumor); (4) distribusi vaskular pada tumor yaitu absen (tidak ada vaskularisasi yang terdeteksi), sentral (pembuluh darah ditemukan pada bagian tengah yang menembusi tumor), perifer (pembuluh darah ditemukan pada permukaan tumor), dan perifer dan sentral (pembuluh darah ditemukan pada bagian tengah dan pada permukaan tumor); (5) *Resistive Index* adalah nilai yang didapatkan dari pemeriksaan USG *Spectral Doppler*. Nilai *Resistive Index* dihitung pada arteri intratumoral atau di permukaan tumor; (6) Karsinoma payudara berdasarkan USG Doppler adalah tumor dengan satu atau lebih tanda-tanda keganasan, yaitu tumor yang hipervaskular dan nilai RI yang tinggi; (7) Pemeriksaan imunohistokimia adalah suatu teknik yang digunakan untuk mengetahui antigen suatu sel dalam jaringan, dengan menggunakan prinsip pengikatan antara antibodi (Ab) dan antigen (Ag). Pemeriksaan dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Wahidin

Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin. Interpretasi pemeriksaan untuk reseptor estrogen dikatakan positif pada penelitian ini adalah jika sel-sel tumor terwarnai coklat pada inti sel tumor >1% dari keseluruhan sel-sel tumor; (8) Reseptor estrogen adalah reseptor yang diaktifkan oleh hormon estrogen.

Pemeriksaan dilakukan dengan terlebih dahulu identifikasi dan peng-*input*-an data pasien, serta penjelasan mengenai pemeriksaan yang akan dilakukan, jika pasien setuju kemudian dilakukan pengisian dan penandatanganan *informed consent* oleh pasien. Kemudian pasien diminta untuk membebaskan daerah yang akan diperiksa. Pasien kemudian berbaring dan dioleskan jeli pada kedua payudara pasien. *Scanning* menggunakan transduser *probe* linear, dan dilakukan dalam bidang transversal. Selama pemeriksaan, seluruh kuadran masing-masing payudara dievaluasi secara teratur. Setelah lesi ditemukan, dilakukan penilaian morfologi lesi dengan USG *grayscale*, tipe vaskularisasi dengan *color doppler*, dan menilai *Resistive Index* (RI) dengan *spectral doppler*. Hasil pemeriksaan USG kemudian dikembalikan ke klinisi. Pemeriksaan imunohistokimia pada jaringan di laboratorium Patologi Anatomi dilakukan dengan blok parafin jaringan pada *slide* dipanaskan pada suhu 60° selama 60 menit, kemudian di-*deparafinisasi* dengan *xylol* 3 kali, masing-masing 5 menit lalu rehidrasi dengan alkohol 100%, 90%, dan 70% selama 5 menit. Kemudian cuci *slide*

dengan air mengalir selama 5 menit. *Epitop retrieval solution* diencerkan di wadah tahan panas 500 ml, kemudian masukkan *slide* dalam wadah yang sudah dipanaskan dalam *microwave* selama 5 menit (diulangi 6 kali). Beri penanda batas pada *slide*, kemudian teteskan *peroxidase block*, diamkan selama 5 menit. Teteskan *protein block* selama 5 menit, kemudian teteskan antibodi ER (perbandingan 1:50) yang sudah diencerkan, diamkan 60 menit. Kemudian cuci PBS3X selama 5 menit, teteskan DAB dan diamkan selama 5 menit. Bilas dengan aquades, lakukan pewarnaan

hematoxylin, rehidrasi alkohol 70%, 90% dan 100% selama 5 menit. *Clearing xylol I, II, III*, keringkan, lalu tutup dengan *cover glass*. Kemudian diinterpretasikan dengan melihat di bawah mikroskop.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada 40 subyek dengan pemeriksaan USG *grayscale* dan *doppler*, kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi (n=40)

Patologi anatomi	N	%
Kanker payudara invasif		
Karsinoma invasif	3	7,5
Karsinoma lobular invasif	2	5
Karsinoma duktal invasif	28	70
Adenokarsinoma	1	2,5
Karsinoma	4	10
Kanker payudara non invasif		
<i>Ductal carcinoma insitu</i>	1	2,5
Karsinoma papilar intraduktal	1	2,5

Berdasarkan demografi dan letak lesi, usia penderita karsinoma payudara terbanyak pada rentang usia 40-55 tahun sebanyak 30 orang (75%), kemudian usia >55 tahun sebanyak 7 orang (17,5%), dan usia <40 tahun sebanyak 3 orang (7,5%). Status penderita karsinoma payudara terbanyak adalah sudah menikah sebanyak 33 orang (82,5%) dan belum menikah sebanyak 7 orang (17,5%). Letak lesi karsinoma payudara di payudara kanan sebanyak 19 orang (47,5%) dan payudara kiri sebanyak 21 orang (52,5%).

Berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi (tabel 1), kanker payudara invasif sebanyak 38 sampel, dengan karsinoma invasif sebanyak 3 sampel (7,5%), karsinoma lobular invasif sebanyak 2 sampel (5%), karsinoma duktal invasif sebanyak 28 sampel (70%), adenokarsinoma sebanyak 1 sampel (2,5%) dan karsinoma sebanyak 4 sampel (10%). Pada hasil pemeriksaan kanker payudara non invasif sebanyak 2 sampel, dengan *ductal carcinoma insitu* sebanyak 1 sampel (2,5%) dan karsinoma *papilar intraduktal* sebanyak 1 sampel (2,5%). Berdasarkan

pemeriksaan imunohistokimia, subyek penelitian dengan reseptor estrogen positif sebanyak 25 sampel (62,5%) dan negatif sebanyak 15 sampel (37,5%).

Morfologi lesi yang dinilai berdasarkan USG *grayscale* terdiri dari beberapa

komponen, yaitu bentuk, margin, orientasi, pola ekho, kalsifikasi, akustik posterior, dan tanda sekunder. Vaskularisasi yang dinilai berdasarkan USG *color doppler* melingkupi distribusi dan jumlah vaskular, sedangkan dengan USG *spectral doppler* menilai *resistive index* (RI).

Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan reseptor estrogen dan morfologi (n=40)

Morfologi	n	ER positif	ER negatif	p
Bentuk				
Bulat/Oval	5	4 (16%)	1 (6,7%)	0,125
Iregular	35	21 (84%)	14 (93,3%)	
Margin				
Sirkumskripta	7	6 (24%)	1 (6,7%)	0,369
Non sirkumskripta				
<i>Indistinct</i>	7	3 (12%)	4 (26,7%)	
Angulasi	2	2 (86%)	0 (0%)	
Mikrolobulasi	20	12 (72%)	8 (53,3%)	
Spikulasi	4	2 (8%)	2 (13,3%)	
Orientasi				
Paralel	11	5 (20%)	6 (40%)	0,315
Non paralel	29	20 (80%)	9 (60%)	
Pola ekho				
Anekhoik	0	0 (0%)	0 (0%)	0,251
Hiperekhoik	0	0 (0%)	0 (0%)	
Hipoekhoik	22	16 (64%)	6 (40%)	
Isoekhoik	0	0 (0%)	0 (0%)	
Heterogen	18	9 (36%)	9 (60%)	
Kalsifikasi				
Tidak ada kalsifikasi	25	18 (72%)	7 (46,7%)	0,206
Di dalam lesi	15	7 (28%)	8 (53,3%)	
Di luar lesi	0	0 (0%)	0 (0%)	
Intraductal	0	0 (0%)	0 (0%)	
Akustik posterior				
Tidak ada akustik posterior	16	9 (36%)	7 (46,7%)	0,008
<i>Enhancement</i>	4	0 (0%)	4 (26,7%)	
<i>Shadowing</i>	20	16 (64%)	4 (13,3%)	
Tanda sekunder				
Tidak ada tanda sekunder	35	21 (84%)	14 (93,3%)	0,633
Distorsi jaringan payudara	0	0 (0%)	0 (0%)	
Perubahan ductal	0	0 (0%)	0 (0%)	
Penebalan kulit	5	4 (16%)	1 (6,7%)	
Retraksi kulit	0	0 (0%)	0 (0%)	
Edema	0	0 (0%)	0 (0%)	

Pada tabel 2, sampel dengan bentuk bulat sebanyak 1 sampel dengan ER negatif (6,7%), dengan bentuk oval sebanyak 4 sampel dengan ER positif (16%), dan bentuk irreguler sebanyak 21 sampel ER positif (84%) dan 14 sampel ER negatif (93,3%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada bentuk untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$). Sampel dengan margin *sirkumskripta* sebanyak 7 sampel, dengan ER positif 6 sampel (24%) dan ER negatif 1 sampel (6,7%). Margin *non-sirkumskripta* sebanyak 19 sampel untuk ER positif (76%) dan 14 sampel untuk ER negatif (93,35%). Margin *non-sirkumskripta* terbagi menjadi: *margin indistinct* sebanyak 7 sampel dengan ER positif 3 sampel (12%) dan ER negatif 4 sampel (26,7%), margin *angulasi* sebanyak 2 sampel pada ER positif saja (86%), margin *mikrolobulasi* sebanyak 20 sampel dengan ER positif 12 sampel (72%) dan ER negatif 8 sampel (53,3%), dan margin *spikulasi* 4 sampel dengan ER positif 2 sampel (8%) dan ER negatif (13,3%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada margin untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Secara umum, lesi dengan margin *sirkumskripta* merupakan tanda dari lesi yang jinak, namun penelitian dari Irshad dkk, margin *sirkumskripta* dapat menunjukkan lesi yang ganas, dan cenderung memiliki ER negatif. Pada kelompok *non-sirkumskripta*, margin *mikrolobulasi* dominan untuk ER positif dan negatif. Studi menurut Irshad dkk, mengungkapkan bahwa margin *angulasi*

atau *spikulasi* cenderung ER positif, sedangkan margin *sirkumskripta* atau *mikrolobulasi* cenderung ER negatif. Namun studi yang dilakukan oleh Li dkk, menunjukkan margin dengan angulasi atau spikulasi cenderung memiliki ER negatif.^{9,10}

Pada tabel 2 diperoleh sampel dengan orientasi paralel sebanyak 11 sampel, dengan ER positif sebanyak 5 sampel (20%) dan ER negatif sebanyak 6 sampel (40%). Sedangkan pada orientasi non paralel, terdapat 29 sampel, dengan ER positif 20 sampel (80%) dan ER negatif 9 sampel (60%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada orientasi untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Pada pemeriksaan, tidak ditemukan sampel dengan pola ekho, anekhoik, hiperekhoik, *complex cystic/colid*, dan isoekhoik. Pola ekho hipoekhoik terdapat 22 sampel, dengan ER positif 16 sampel (64%) dan ER negatif 6 sampel (40%). Pola ekho heterogen sebanyak 18 sampel, dengan ER positif 9 sampel (36%) dan ER negatif 9 sampel (60%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada pola ekho untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Sebanyak 25 sampel tidak terdapat kalsifikasi, baik di dalam dan di luar lesi, maupun *intraduktal*, dengan ER positif sebanyak 18 sampel (72%) dan ER negatif 7 sampel (46,7%). Sebanyak 15 sampel memiliki kalsifikasi di dalam lesi, dengan ER positif 7 sampel (28%) dan ER negatif 8 sampel (53,3%). Tidak terdapat sampel yang memiliki kalsifikasi di luar lesi maupun *intraduktal*. Tidak terdapat

perbedaan yang signifikan pada kalsifikasi untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Terdapat 16 sampel yang tidak memiliki akustik posterior, dengan ER positif sebanyak 9 sampel (36%) dan ER negatif sebanyak 7 sampel (46,7%). Terdapat 4 sampel dengan akustik posterior *enhancement* dimana semuanya merupakan ER negatif (26,7%). Terdapat 20 sampel dengan akustik posterior *shadowing*, dengan ER positif 16 sampel (64%) dan ER negatif 4 sampel (26,7%). Terdapat perbedaan yang signifikan pada akustik posterior *shadowing* untuk reseptor estrogen positif dan *enhancement* untuk reseptor estrogen negatif ($p<0,05$).

Akustik posterior *shadowing* akibat terjadinya reaksi *stromal*, cenderung pada tumor derajat rendah dengan pertumbuhan tumor yang lambat dan angka mitosis yang rendah, dan juga

berkaitan dengan ER positif. Tumor dengan derajat tinggi memiliki angka mitosis yang tinggi, dan memiliki lebih banyak sel, sehingga memiliki gambaran yang lebih seragam, atau dapat menjadi nekrosis internal. Pola ekho pada tumor lebih rendah dibanding jaringan sekitar (hipoekhoik) dengan akustik posterior *enhancement*. Tumor dengan derajat tinggi ini cenderung memiliki ER yang negatif, terutama *triple negative* (ER, PR, dan Her-2 negatif).⁹

Sebanyak 35 sampel tidak memiliki tanda sekunder pada lesi, dengan ER positif 21 sampel (84%) dan ER negatif 14 sampel (93,3%). Sebanyak 5 sampel memiliki tanda sekunder berupa penebalan kulit, dengan ER positif 4 sampel (16%) dan ER negatif 1 sampel (6,7%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada tanda sekunder untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Tabel 3. Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan tipe vaskularisasi pada lesi (n=40)

Variabel	n	ER positif	ER negatif	P
Distribusi vaskular				
Tidak ada vaskular	6	4 (16%)	2 (13,3%)	0,61
Sentral	2	2 (8%)	0 (0%)	
Perifer	17	11 (44%)	6 (40%)	
Sentral dan perifer	15	8 (32%)	7 (46,7%)	
Jumlah vaskular				
Absen	6	4 (16%)	2 (13,3%)	0,936
Sedikit	27	17 (68%)	10 (66,7%)	
Sedang	7	4 (16%)	3 (20%)	
Banyak	0	0 (0%)	0 (0%)	

Pada tabel 3, sampel dengan lesi yang distribusi vaskularnya absen ada 6 sampel, dengan ER positif 4 sampel (16%) dan ER negatif 2 sampel (13,3%). Sampel dengan

distribusi vaskularnya pada sentral sebanyak 2 sampel dan semuanya merupakan ER positif (8%). Sampel dengan distribusi vaskular perifer sebanyak 17

sampel, dengan ER positif sebanyak 11 sampel (44%) dan ER negatif sebanyak 6 sampel (40%). Sampel dengan distribusi vaskular pada sentral dan perifer sebanyak 15 sampel, dengan ER positif 8 sampel (32%) dan ER negatif 7 sampel (46,7%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada distribusi vaskular untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$). Sampel dengan lesi yang jumlah vaskularnya absen ada 6 sampel, dengan ER positif 4 sampel (16%) dan ER negatif 2 sampel (13,3%). Sampel dengan jumlah vaskularnya sedikit ada 27 sampel, dengan ER positif 17 sampel (68%) dan ER negatif 10 sampel (66,7%). Sampel dengan jumlah vaskular sedang sebanyak 7 sampel, dengan ER positif sebanyak 4 sampel (16%) dan ER negatif sebanyak 3 sampel (20%). Tidak ada sampel yang memiliki jumlah vaskular dalam kelompok banyak. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah vaskular untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Evaluasi vaskularisasi lesi menggunakan USG Doppler untuk menilai distribusi vaskular, jumlah vaskular, dan nilai

Resistive Index dari suatu lesi. Melalui pemeriksaan Doppler, kita dapat memperkirakan lesi payudara yang jinak atau ganas, melalui vaskularisasinya. Lesi jinak dan ganas keduanya menunjukkan peningkatan vaskularisasi, namun pada lesi ganas, peningkatan vaskularisasi akibat *neoangiogenesis*. Vaskular ini biasanya berkelok-kelok dan tidak teratur, dan biasanya disertai dengan *stenosis*, oklusi dan *arteriovenous shunt*. Sel tumor menghasilkan protein *angiogenin* yang bertanggungjawab untuk pertumbuhan tumor dan menghasilkan *neovaskular* yang berkelok-kelok, kaliber yang irreguler, dan dinding tipis tanpa *tunika muskularis*.^{5,11}

Pada penelitian oleh Gupta dkk, mayoritas lesi yang ganas *hipervaskularisasi*, dengan distribusi pada perifer dan sentral, berkelok-kelok dan kaliber yang bervariasi, dan terdapat *arteri penetrans*. Pada penelitian ini, distribusi vaskular yang diperoleh bervariasi, hanya 2 sampel yang memiliki distribusi di sentral, 17 sampel di perifer, dan 15 sampel di perifer dan sentral.⁵

Tabel 4. Karakteristik sampel berdasarkan reseptor estrogen dan *resistive index* (RI) (n=40)

Reseptor Estrogen	<i>Resistive Index</i> (RI)				SD	p
	minimum	maksimum	median	mean		
Positif	0,67	0,83	0,71	0,73	0,05	0,631
Negatif	0,67	0,74	0,72	0,71	0,02	

Meskipun *hipervaskularisasi* memberikan kecurigaan adanya keganasan, tidak adanya vaskularisasi (*avaskular*) tidak menunjukkan tanda lesi yang jinak. Hal ini mungkin akibat kaliber vaskular yang sangat kecil di dalam massa dan tidak

terdeteksi oleh alat. Pada penelitian ini, ada 6 sampel yang vaskularisasinya tidak terdeteksi, mungkin akibat kaliber vaskular yang sangat kecil. Tidak adanya vaskular yang terdeteksi dapat juga disebabkan

oleh komponen tumor yang kistik dan bukan padat.^{5,12}

Pada tabel 4, sampel dengan ER positif memiliki RI dengan median 0,71 (0,67-0,83), *mean* 0,73, dan standar deviasi 0,05. Sampel dengan ER negatif memiliki RI dengan median 0,72 (0,67-0,74), *mean* 0,71, dan standar deviasi 0,02. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada RI untuk reseptor estrogen positif dan negatif ($p>0,05$).

Secara umum telah diketahui bahwa nilai RI yang rendah cenderung jinak dan nilai RI yang tinggi cenderung ganas. Nilai cut-off ini bervariasi pada tiap penelitian. Studi oleh Davoudi dkk, mengungkapkan nilai RI 0,625 menjadi batas untuk keganasan dengan nilai sensitivitas 88%. Penelitian oleh Lee dkk melaporkan bahwa nilai cut-off yang sesuai adalah 0,78, dan oleh Choi dkk melaporkan bahwa 80% lesi yang ganas memiliki RI lebih dari 0,7. Meskipun tiap studi melaporkan nilai *cut-off* yang sedikit berbeda, nilai RI yang tinggi merupakan salah satu tanda untuk kecurigaan adanya lesi yang ganas.^{5,13-15}

Tingginya nilai RI pada lesi yang ganas menunjukkan bahwa pada vaskular lesi yang ganas memiliki tahanan yang tinggi, mungkin disebabkan oleh adanya *stenosis*, oklusi atau *arteriovenous shunt*. Pada penelitian oleh Sirous dkk, nilai RI pada lesi dengan ER positif $0,71\pm 0,19$ dan dengan ER negatif $0,83\pm 0,15$. Namun, tidak disebutkan nilai *cut-off* untuk ER positif

dan negatif karena nilai RI minimum pada ER negatif dan nilai RI maksimum pada RI positif tumpang tindih, sehingga sulit untuk memastikan, kecuali melalui pemeriksaan imunohistokimia.¹⁶

SIMPULAN

Pada lesi dengan bentuk bulat/oval didapatkan 16% ER positif, sedangkan bentuk irreguler didapatkan 93,3% ER negatif. Lesi dengan *margin sirkumskripta* didapatkan 24% ER positif, *indistinct* didapatkan 26,67% ER negatif, *angulasi* didapatkan 8% ER positif, *mikrolobulasi* didapatkan 53,34% ER negatif, dan *spikulasi* didapatkan 13,34% ER negatif. Pola ekho lesi yang hipoekhoik didapatkan 64% ER positif, sedangkan heterogen didapatkan 60% ER negatif. Lesi yang memiliki kalsifikasi didapatkan 53,3% ER negatif (53,3%) dan lesi yang tidak memiliki kalsifikasi didapatkan 72% ER positif. Lesi dengan akustik posterior *shadowing* didapatkan 64% ER positif dan *enhancement* didapatkan 26,7% ER negatif. Penebalan kulit didapatkan 16% ER positif, sedangkan tidak ada penebalan kulit didapatkan 93,3% ER negatif. Distribusi vaskular dominan perifer didapatkan 44% ER positif, sedangkan distribusi vaskular dominan pada sentral dan perifer. Dari penelitian ini, yang memiliki perbedaan signifikan adalah akustik posterior dimana akustik posterior *shadowing* dominan pada lesi dengan ER positif dan *enhancement* pada lesi dengan ER negatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Breast cancer: early detection. 2012. Available from: http://cancer.about.com/od/breastcancer/a/breast_cancer.htm
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17:43-46. doi: [10.7314/apjcp.2016.17.s3.43](https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43).
3. GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Breast Cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Infodatin: Stop Kanker. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>
5. Gupta K, Chandra T, Kumaresan M. Role of Color Doppler for Assessment of Malignancy in Solid Breast Masses: A Prospective Study. *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery*. 2017; 6(1):RO59-RO65. doi: [10.7860/IJARS/2017/24787:2246](https://doi.org/10.7860/IJARS/2017/24787:2246).
6. Busilacchi P, Draghi F, Preda L, Ferranti C. Has color Doppler a role in the evaluation of mammary lesions?. *Journal of Ultrasound*. 2012; 15(2):93-98. doi: [10.1016/j.jus.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jus.2012.02.007).
7. Sohn YM, Han K, Seo M. Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors. *Iran J Radiol*. 2016; 13(4):e31386. doi: [10.5812/iranradiol.31386](https://doi.org/10.5812/iranradiol.31386).
8. Hon JD, Singh B, Sahin A, Du G, Wang J, Wang VY, et al. Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res*. 2016; 6(9):1864-1872.
9. Irshad A, Leddy R, Pisano E. Assessing the Role of Ultrasound in Predicting the Biological Behavior of Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200(2):284-290. doi: [10.2214/AJR.12.8781](https://doi.org/10.2214/AJR.12.8781).
10. Li Z, Ren M, Tian J. The Differences in Ultrasound and Clinicopathological Features between Basal-Like and Normal-Like Subtypes of Triple Negative Breast Cancer. *PLoS ONE*. 2015; 10(3):e0114820. doi: [10.1371/journal.pone.0114820](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114820).
11. Kim S, Lee HJ, Ko KH. New Doppler imaging technique for assessing angiogenesis in breast tumors: correlation with immunohistochemically analyzed microvessels density. *Acta Radiologica*. 2018; 59(12):1414-1421. doi: [10.1177/0284185118769690](https://doi.org/10.1177/0284185118769690).
12. Shaheen R, Sohail S, Siddiqui KJ. Neovascularity Patterns in Breast Carcinoma: Correlation of Doppler Ultrasound Features with Sonographic Tumour Morphology. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2010; 20(3):162-6. doi: [03.2010/JCPSP.162166](https://doi.org/10.32010/JCPSP.162166).
13. Davoudi Y, Borhani B, Rad MP, Matin N. The Role of Doppler Sonography in Distinguishing Malignant from Benign Breast Lesions. *Journal of Medical Ultrasound*. 2014; 22(2):92-95. doi: [10.1016/j.jmu.2013.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jmu.2013.12.001).
14. Lee SW, Choi HY, Baek SY, Lim SM. Role of color and power Doppler imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses. *J Clin Ultrasound* 2002; 30(8):459-64. doi: [10.1002/jcu.10100](https://doi.org/10.1002/jcu.10100).
15. Choi HY, Kim HY, Baek SY, Kang BG, Lee SW. Significance of Resistive Index in Color Doppler Ultrasonogram: Differentiation Between Benign and Malignant Breast Masses. *Clin Imaging*. 1999; 23(5):284-8. doi: [10.1016/S0899-7071\(99\)00152-7](https://doi.org/10.1016/S0899-7071(99)00152-7).
16. Sirous M, Sirous R, Nejad FK, Rabeie E, Manzouri M. Evaluation of different aspects of power Doppler sonography in differentiating and prognostication of breast masses. *J Res Med Sci*. 2015; 20(2):133-139.