HASIL PENELITIAN

VALIDASI MODEL GAIL *BREAST CANCER RISK ASSESSMENT* TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO

OLEH :

Nama

Andi Nurjannah Kaddiraja

NIM

C045201002

PEMBIMBING

1. dr. Nilam Smaradhania Sp. B (K) Onk.
2. Prof. Dr. dr. Prihantono Sp.B (K) Onk.
3. dr. Firdaus Hamid, Ph.D Sp. MK. (K)

DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS BAGIAN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024

HALAMAN JUDUL

VALIDASI MODEL GAIL *BREAST CANCER RISK ASSESSMENT* TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO

VALIDATION OF THE GAIL BREAST CANCER RISK ASSESSMENT MODEL ON BREAST CANCER INCIDENCE IN WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL

TESIS

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dan mencapai sebutan dokter Spesialis Bedah

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH :

Nama

Andi Nurjannah Kaddiraja

NIM

C045201002

PEMBIMBING

1. **dr. Nilam Smaradhania Sp. B (K) Onk.**
2. **Prof. Dr. dr. Prihantono Sp.B (K) Onk.**
3. **dr. Firdaus Hamid, Ph.D Sp. MK. (K)**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

VALIDASI MODEL GAIL BREAST CANCER RISK ASSESMENT TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Andi Nurjannah Kaddiraja

Nomor Pokok : C045201002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 18 September 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
dr. Nilam Smaradhania, Sp.B, Subsp. Onk (K)	**dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)**
NIP. 1984063 02009122 003	NIP. 19771231 2002121 002

Ketua Program Studi	Dekan Fakultas Kedokteran
Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B Sp.BP-RE (K)	**Prof. Dr. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP. 19760112 200604 2 001	NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : **Andi Nurjannah Kaddiraja**

NIM : **C045201002**

Judul :

VALIDASI MODEL GAIL *BREAST CANCER RISK ASSESSMENT* TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO

Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 november 2024

Andi Nurjannah Kaddiraja

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 (Sp.1) Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Salam dan sholawat tidak lupa saya ucapkan kepada Nabi Muhammad SAW. Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, dr. Nilam Smaradhania Sp.B (K) Onk, Prof. Dr. dr. Prihantono Sp.B (K) Onk dan dr. Firdaus Hamid,Ph.D, Sp.MK (K) sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya. Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar – besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr.dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas, serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas, juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono,M.Kes, Sp.B, Subsp. Onk (K) dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp. KF (K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Unhas yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya. Terima kasih juga kepada Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami. Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara – saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode Juli 2020, PANDEMIC Juli 2020, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan. Ungkapan Istimewa saya haturkan kepada orang tua saya Andi Masab Umair Kaddiraja dan Dra. Hj. Nadirah, serta kerabat lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang selalu sabar mendukung dan menghibur saya dalam keadaan susah maupun senang. Sebagai penutup, saya selalu mendoakan semoga Allah SWT

melimpahkan karunia-NYA kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama Pendidikan, dan penulisan karya akhir ini.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN ii
DAFTAR ISI iv
DAFTAR TABEL ix
BAB I 1
PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.4.1 Institusi Pendidikan 4
1.4.2 Institusi Kesehatan 4
BAB II 5
TINJAUAN PUSTAKA 5
2.1. Anatomi dan Fisiologi Payudara 5
2.2. Kanker Payu Dara 7
2.4.1 Definisi kanker payudara 7
2.4.2 Epidemiologi kanker payudara 7
2.4.3 Etiologi dan faktor resiko kanker payudara 8
2.4.4 Patofisiologi kanker payudara 15
2.4.5 Gambaran klinis kanker payudara 18
2.4.6 Diagnosis kanker payudara 19
2.4.7 Klasifikasi kanker payudara 22
2.4.8 Tatalaksana kanker payudara 25
2.4.9 Skrining kanker payudara 27
2.3. Model Penilaian resiko Kanker Payudara 28
2.4. Model Gail 30

2.4.1 Definisi dan kegunaan Model Gail 30
2.4.2 Keunggulan dan kelemahan Model Gail 31
2.4.3 Validasi Model Gail 31
2.4.4 Aplikasi model Gail dalam memprediksi kejadian kanker payudara 32
2.5. Kerangka Teori 36
2.6. Kerangka Konsep 37
2.7. Hipotesis 37
BAB III 38
METODE PENELITIAN 38
3.1. Rancangan Penelitian 38
3.2. Tempat dan waktu penelitian 38
3.3. Populasi dan Teknik Pengambilan Sampel 38
3.3.1 Populasi penelitian 38
3.3.2 Sampel penelitian 38
3.3.3 Perkiraan Jumlah sampel 38
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 39
3.4.1 Kriteria inklusi 39
3.4.2 Kriteria eksklusi 39
3.5. Definisi Operasional 39
3.6. Kriteria Objektif 41
3.7. Instrumen Pengumpul Data 41
Identitas Responden 42
3.8. Metode Pemeriksaan 44
3.9. Alur Penelitian 44
3.10. Analisis Data 44

BAB IV 46

HASIL DAN PEMBAHASAN

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Payudara 5
Gambar 2. Patofisiologi kanker payudara berkaitan dengan faktor resiko 16
Gambar 3. Patomekanisme perkembangan kanker payudara akibat resistensi insulin 17
Gambar 4. Patomekanisme perkembangan kanker payudara akibat defek ER 18
Gambar 5. Kerangka teori 36
Gambar 6. Kerangka konsep 37
Gambar 7. Alur Penelitian 44

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor resiko kanker payudara yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi..... 8
Tabel 2. Grading Histopatologi Berdasarkan The Nottingham Grading System..... 23
Tabel 3. Klasifikasi Sistem TNM berdasarkan American Joint Committee on Cancer 24
Tabel 4. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi Sistem TNM..... 25
Tabel 5. Berbagai model penilaian resiko dalam menilai resiko kanker payudara . 29
Tabel 6. Definisi operasional..... 39

Validation of the Gail Model for Breast Cancer Risk Assessment and Breast Cancer Incidence in Eastern Indonesia

Abstract

Background: Breast cancer (BC) early detection through screening modalities such as mammography and clinical exams is crucial for improving outcomes. The Gail model predicts BC risk but may not be suitable for all populations, including Indonesians, due to different risk factors. This study aimed to validate the Gail model in Indonesia and create a tailored screening tool for better early detection and reduced BC incidence and mortality.

Methods: This retrospective cohort study enrolled female patients aged 35–85 years who were diagnosed with BC between July and December 2023. Variables included age, age at first childbirth, age at menarche, family history, and biopsy history. Patients were classified as low-risk (≤1.7%) or high-risk (>1.7%). Data were analyzed using the Chi-squared test, Fisher's exact test, and the area under the curve (AUC).

Results: This study enrolled 70 female BC patients. Risk assessments indicated that 57.1% of patients were low-risk and 42.9% were high-risk for BC. Common factors included a history of biopsies (27.1%) and the absence of genetic mutations (71.4%). Significant relationships were found between cancer risk and age ($p = 0.015$), genetic mutations ($p = 0.003$), family history ($p = 0.016$), and biopsy history ($p = 0.001$). The Gail model showed 100% sensitivity and specificity, with the Hosmer–Lemeshow test confirming its goodness of fit ($p = 0.787$), indicating its effectiveness in predicting BC risk.

Conclusion: The Gail model effectively predicts BC risk in female patients, demonstrating 100% sensitivity and specificity, with significant associations identified for age, genetic mutations, family history, and biopsy history.

Keywords: *breast cancer, Gail model, risk factor, early detection*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan sekelompok penyakit yang heterogen secara biologis dan molekuler yang berasal dari payudara (Feng *et al.*, 2018). Kanker payudara saat ini merupakan salah satu kanker yang paling sering didiagnosis dan merupakan penyebab ke-5 kematian terkait kanker dengan perkiraan jumlah 2,3 juta kasus baru di seluruh dunia menurut data GLOBOCAN 2020 (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Pada tahun 2020, angka kematian kenker payudara sebesar 685.000 kematian secara global. Hingga akhir tahun 2020, ada 7,8 juta perempuan yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikan kanker payudara menjadi kanker paling umum di dunia (World Health Organization, 2021).

Kematian akibat kanker payudara disebabkan karena metastasis dan kekambuhan (Feng *et al.*, 2018). Metastasis tumor menyebabkan lebih dari 90% kematian akibat kanker (Sun *et al.*, 2017). Meskipun sejumlah besar kanker tidak selalu mengakibatkan kematian, kanker payudara secara signifikan menurunkan kualitas hidup dan mengeluarkan biaya yang besar untuk pengobatan (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Kanker payudara juga menimbulkan gangguan mental dan emosional akibat operasi besar (Feng *et al.*, 2018).

Sebagai kanker yang paling sering terjadi pada perempuan di seluruh dunia, kanker payudara menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang berat dalam skala global (Feng *et al.*, 2018). Kanker payudara merupakan kanker metastatik dan umumnya dapat berpindah ke organ yang jauh seperti tulang, hati, paru-paru dan otak, yang terutama menyebabkan ketidakmampuannya untuk disembuhkan. Diagnosis dini penyakit dapat menhasilkan prognosis yang baik dan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi (Sun *et al.*, 2017). Oleh karena itu, penatalaksanaan kanker payudara harus dimulai dari awal termasuk skrining kanker yang ketat (Kashyap *et al.*, 2022).

Skrining kanker payudara pada perempuan tanpa gejala menjadi kunci untuk mendeteksi dan mengobati kanker sejak dini dan meningkatkan hasil bagi pasien kanker. Mammografi dan pemeriksaan payudara klinis (CBE) adalah metode skrining kanker payudara yang paling umum secara global (Schliemann *et al.*, 2022). Metode skrining lainnya, seperti *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), yang lebih sensitif dibandingkan mamografi (Sun *et al.*, 2017). Kemajuan terbaru dalam pemahaman tentang patogenesis kanker telah membantu mengembangkan berbagai algoritme penilaian resiko untuk membantu dalam mengevaluasi faktor resiko dan memperkirakan resiko kanker payudara (Kumar, Singh dan Mehta, 2020). Algoritma tersebut menghasilkan metode skrining yang dipersonalisasi yang akan membantu menyediakan protokol skrining individu sesuai dengan resiko pasien. Selama dua dekade terakhir, berbagai model matematis telah dirancang dan divalidasi untuk menilai resiko kanker payudara berdasarkan riwayat keluarga dan faktor resiko lainnya, salah satunya adalah model Gail (Chae, 2020).

Model Gail digunakan untuk memprediksi resiko berkembangnya kanker payudara pada perempuan dalam lima tahun ke depan dan seumur hidup. Model Gail merupakan alat yang berharga untuk menilai resiko spesifik dan memilih strategi pencegahan individu. Meskipun model ini memiliki validasi di beberapa negara seperti Amerika Serikat, Swedia, Turki dan Singapura (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013). Namun dalam penerapannya, model Gail dipertanyakan di beberapa populasi karena memiliki keterbatasan yang signifikan terkait dengan tidak adanya beberapa faktor resiko dalam formulanya (Stevanato *et al.*, 2022).

Model Gail melakukan penilaian risiko kanker payudara menggunakan faktor resiko berupa usia, usia saat menstruasi pertama, usia saat pertama kali melahirkan, jumlah biopsi payudara sebelumnya, jumlah kerabat tingkat pertama dengan kanker payudara, dan ras/etnis (ElJilani *et al.*, 2020). Selain itu, ada banyak fakto risiko lain seperti faktor lingkungan, gaya hidup, perubahan ritme sirkadian, konsumsi alkohol, dan merokok (Churiyah et al., 2020). Dari berbagai faktor resiko kanker payudara di mana beberapa lebih umum di negara-negara Barat, dan beberapa di populasi Asia. Bersamaan dengan hal tersebut, kontribusi individu dari masing-masing faktor resiko dapat berbeda menurut etnis. Oleh karena itu, faktor resiko yang lebih umum di

negara-negara Barat tidak dapat diterapkan pada populasi Asia terutama Indonesia. Sebagai akibat dari perbedaan tersebut, kejadian dan faktor resiko kanker payudara dapat berubah pada populasi yang berbeda. Oleh karena itu, model Gail harus divalidasi sebelum diterapkan pada berdasarkan populasi yang akan diukur (Kumar, Singh dan Mehta, 2020).

Penelitian telah dilakukan di antara populasi di negara Barat dan hasil kontroversial telah dilaporkan mengenai penerapan model Gail pada populasi di Asia (Omranipour *et al.*, 2015). Selain itu, model Gail untuk memprediksi risiko kanker payudara juga belum pernah divalidasi di Indonesia dan juga Makassar.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini melakukan validasi model Gail risk assessment terhadap kejadian kanker payudara. Adanya validasi model Gail ini dapat memberikan informasi mengenai validitas alat ukur yang dapat digunakan untuk skrining kanker payudara 5 tahun kedepan dan selama hidupnya. Adanya alat skrining yang valid sesuai dengan populasi yang ada dapat diterapkan sebagai upaya pencegahan kejadian kanker payudara sehingga dapat menurunkan angka kejadian kanker payudara dan juga kematian akibat kanker payudara di Makasar khususnya dan juga secara umum di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah Bagaimana validasi model Gail *breast cancer risk assessment* terhadap kejadian kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menilai validasi model Gail *breast cancer risk assessment* terhadap kejadian kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis hubungan faktor risiko kanker payudara dengan kejadian kanker payudara.

2. Mengukur sensitivitas, spesifisitas dan cut-off model Gail *breast cancer risk assessment* dalam menilai risiko lima tahun kanker payudara.
3. Menguji kalibrasi dan determinasi model Gail *breast cancer risk assessment* terhadap kejadian kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat terhadap beberapa *stakeholder* yang terkait, diantaranya:

1.4.1 Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi mengenai kanker payudara dan sebagai tambahan referensi terhadap penelitian lanjutan yang terkait dengan topik penelitian ini.

1.4.2 Institusi Kesehatan

Hasil penelitian ini akan memberikan wawasan tambahan bagi tenaga kesehatan dan dapat membantu deteksi dini atau skrining pasien kanker payudara dengan akurat.

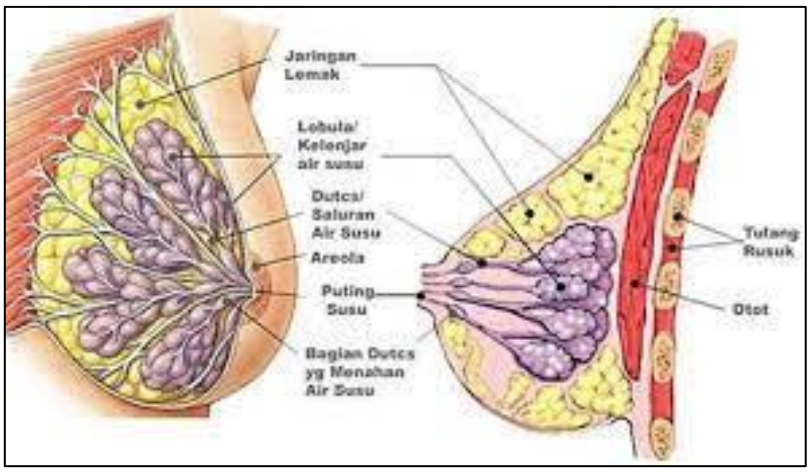
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Payudara

2.1.1 Anatomi payudara

Payudara terletak di bagian antara iga ketiga dan ketujuh serta terbentang lebarnya dari linea parasternalis sampai axillaris anterior atau media. Setiap payudara terdiri dari 12 sampai 20 lobulus kelenjar tubuloalveolar yang masing-masing mempunyai saluran ke puting susu yang disebut duktus laktiferus (Gambar 1). Diantara kelenjar susu dan fasia pektoralis serta diantara kulit dan kelenjar payudara terdapat jaringan lemak. Diantara lobulus terdapat ligamentum Cooper yang memberi rangka untuk payudara. Setiap lobulus terdiri dari sel-sel asini yang terdiri dari sel epitel kubus dan mioepitel yang mengelilingi lumen. Sel epitel mengarah ke lumen, sedangkan sel mioepitel terletak diantara sel epitel dan membran basalis (Nia Kania, 2018).



Gambar 1. Anatomi Payudara
Sumber: (Nia Kania, 2018)

Perdarahan payudara terutama berasal dari cabang a.perforantes anterior dari a. mammaria interna, a.torakalis lateralis yang bercabang dari a.aksila, dan beberapa a.interkostalis. Kulit payudara dipersarafi oleh cabang pleksus servikalis dan n. interkostalis. Jaringan kelenjar payudara sendiri diurus oleh saraf simpatik. Aliran limfe

dari payudara sekitar 75% menuju ke aksila, sisanya ke kelenjar parasternal, terutama dari bagian medial, dan juga interpektoralis. Saluran limfe dari seluruh payudara mengalir ke kelompok anterior aksila, kelompok sentral aksila, kelenjar aksila bagian dalam, yang lewat sepanjang vena aksilaris dan yang berlanjut ke kelenjar servikal bagian kaudal dalam di fosa supraklavikularis (Bistoni dan Farhadi, 2015).

Payudara juga terdiri atas dua jenis jaringan yaitu jaringan kelenjar dan jaringan stromal. Jaringan kelenjar meliputi lobus dan duktus. Sedangkan jaringan stromal meliputi jaringan lemak dan jaringan ikat. Payudara terdapat dalam fasia superfisialis dinding torak ventral yang berkembang menonjol tegak dari subklavikula sampai dengan costae atau intercostae kelima sampai keenam (Nia Kania, 2018).

2.1.2 Fisiologi payudara

Payudara wanita mengalami tiga jenis perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan pertama dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas sampai menopause. Sejak pubertas, estrogen dan progesteron menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya sinus. Perubahan kedua, sesuai dengan siklus haid. Beberapa hari sebelum haid, payudara akan mengalami pembesaran maksimal, tegang, dan nyeri. Oleh karena itu pemeriksaan payudara tidak mungkin dilakukan pada saat ini. Perubahan ketiga terjadi pada masa hamil dan menyusui. Saat hamil payudara akan membesar akibat proliferasi dari epitel duktus lobul dan duktus alveolus, sehingga tumbuh duktus baru. Adanya sekresi hormon prolaktin memicu terjadinya laktasi, dimana alveolus menghasilkan ASI dan disalurkan ke sinus kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu (Nia Kania, 2018).

Kelenjar payudara dalam peranannya sangat dipengaruhi oleh hormon dari berbagai kelenjar endokrin seperti hipofisis anterior, adrenal, dan ovarium. Kelenjar pada hipofisis anterior mempunyai peranan terhadap hormon siklik *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Sedangkan kelenjar ovarium menghasilkan hormon estrogen dan progesteron yang berfungsi pada hormon siklus haid, hal ini yang akan berdampak pada tegangnya payudara, payudara membesar sehingga dapat menimbulkan sensasi nyeri. Pada masa pramenopause dan perimenoupause sistem keseimbangan hormonal siklus haid dapat terganggu yang akan berdampak pada perkembangan dan involusi siklik sistem fisiologis, seperti

jaringan parenkim atrofi diganti dengan jaringan stroma payudara, dapat pula timbul fenomena kista kecil dalam susunan lobular atau *cystic change* yang merupakan proses penuaan (Bistoni dan Farhadi, 2015).

2.2. Kanker Payu Dara

2.4.1 Definisi kanker payudara

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Kanker payudara timbul pada sel-sel lapisan (epitel) duktus (85%) atau lobulus (15%) pada jaringan kelenjar payudara. Awalnya, pertumbuhan kanker terbatas pada duktus atau lobulus (in situ) dimana umumnya tidak menimbulkan gejala dan memiliki potensi penyebaran yang minimal (metastasis). Seiring waktu, kanker in situ (stadium 0) dapat berkembang dan menyerang jaringan payudara di sekitarnya (kanker payudara invasif) kemudian menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (metastasis regional) atau ke organ lain di dalam tubuh (metastasis jauh). Mortalitas pada pasien kanker payudara disebabkan karena metastasis yang meluas (World Health Organization, 2021).

2.4.2 Epidemiologi kanker payudara

Angka kejadian kanker payudara dan tingkat kematiannya meningkat selama tiga dekade terakhir. Antara tahun 1990 dan 2016 kejadian kanker payudara meningkat lebih dari dua kali lipat di 60 negara dari 102 negara (misalnya Afghanistan, Filipina, Brasil, Argentina), sedangkan kematian meningkat dua kali lipat di 43 negara dari 102 negara (misalnya Yaman, Paraguay, Libya, Arab Saudi). Secara global, angka kejadian kanker payudara sebesar 2,3 juta kasus baru tahun 2020. Proyeksi angka kejadian kanker payudara tahun 2030 mencapai 2,7 juta per tahun, sedangkan jumlah kematian 0,87 juta. Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, kejadian kanker payudara diperkirakan akan meningkat lebih lanjut karena gaya hidup westernisasi (misalnya, menunda kehamilan, mengurangi menyusui, usia rendah saat

menarche, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang buruk) (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

Angka kejadian kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, angka kejadian tertinggi di Indonesia yaitu penderita kanker payudara dengan proporsi 16,7% dari total 348.809 kasus kanker dan 22.692 (12.75%) angka kematian yang terjadi (Sung *et al.*, 2021). Angka kejadian kanker payudara meningkat pada wanita berusia diantara 40-45 tahun, diperkirakan sekitar 2% per tahun. Kanker payudara menjadi penyebab kematian tertinggi pada wanita berusia 40-45 tahun dan merupakan penyebab kedua kematian pada wanita (Ashariati, 2019).

2.4.3 Etiologi dan faktor resiko kanker payudara

Etiologi kanker payudara berkaitan dengan interaksi yang kompleks antara berbagai factor resiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi (Tabel 1).

Tabel 1. Faktor resiko kanker payudara yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi

Faktor yang Tidak Dapat Dimodifikasi	Faktor yang Dapat Dimodifikasi
Jenis kelamin wanita	Terapi penggantian hormon
Usia yang lebih tua	Dietilstilbestrol
Riwayat keluarga (kanker payudara atau ovarium)	Aktivitas fisik
	Kegemukan/obesitas
Mutasi genetik	Asupan alkohol
Ras/etnis	Merokok
Hamil dan menyusui	Suplementasi vitamin yang tidak mencukupi
Menstruasi dan menopause	
Kepadatan jaringan payudara	Paparan berlebihan terhadap cahaya buatan
Riwayat kanker payudara sebelumnya	
Penyakit payudara non-kanker	Asupan makanan olahan
Terapi radiasi sebelumnya	Paparan bahan kimia
Perawakan	Pengendalian kelahiran dan kontrasepsi
	Obat lain

Sumber: (Feng *et al.*, 2018; Łukasiewicz *et al.*, 2021; Admoun dan Mayrovitz, 2022)

Etiologi tersebut ditentukan oleh genetika, lingkungan, gizi, hormonal, dan unsur-unsur yang diwariskan yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker payudara. Faktor resiko kanker payudara meliputi riwayat kanker payudara sebelumnya, riwayat keluarga positif, obesitas, perawakan tinggi, merokok, konsumsi alkohol, menarche dini, menopause terlambat, gaya hidup, nuliparitas dan terapi

penggantian hormon. Faktor yang berhubungan dengan penurunan resiko kanker payudara meliputi multiparitas, riwayat menyusui, aktivitas fisik, penurunan berat badan, dan intervensi bedah dan medis profilaksis (Admoun dan Mayrovitz, 2022).

Fakto resiko kanker payudara dijelaskan sebagai berikut:

1. Faktor resiko tidak dapat dimodifikasi
   a. Jenis kelamin

      Jenis kelamin perempuan merupakan salah satu faktor utama berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara terutama karena peningkatan rangsangan hormonal. Perempuan memiliki sel payudara yang sangat rentan terhadap hormon (khususnya estrogen dan progesteron) serta gangguan keseimbangannya. Estrogen dan androgen yang bersirkulasi berhubungan positif dengan peningkatan resiko kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

   b. Usia

      Sekitar 80% pasien dengan kanker payudara berusia >50 tahun dan lebih dari 40% pasien berusia lebih dari 65 tahun. resiko berkembangnya kanker payudara meningkat 1,5% pada usia 40 tahun, 3% pada usia 50 tahun, dan lebih dari 4% pada usia 70 tahun. Hubungan antara subtipe molekular tertentu dari kanker dan usia pasien diamati–subtipe kanker payudara triple-negatif resisten agresif paling sering didiagnosis pada kelompok di bawah usia 40 tahun, sedangkan pada pasien >70 tahun, subtipe luminal A. Kejadian kanker pada usia lanjut tidak hanya terbatas pada kanker payudara, akumulasi sejumlah besar pergantian seluler dan eksposisi terhadap karsinogen potensial menghasilkan peningkatan karsinogenesis seiring waktu (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

   c. Riwayat keluarga

      Riwayat kanker payudara dalam keluarga merupakan faktor utama yang secara signifikan yang berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara. Sekitar 13-19% pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara melaporkan kerabat tingkat pertama terkena kondisi yang sama. Selain itu, resiko kanker payudara meningkat secara signifikan dengan meningkatnya jumlah kerabat tingkat pertama yang terkena dan resikonya lebih tinggi ketika kerabat yang terkena dampak berusia di bawah 50 tahun. Tingkat kejadian kanker

payudara secara signifikan lebih tinggi pada semua pasien dengan riwayat keluarga dan usia. Hubungan ini didorong oleh perubahan epigenetik serta faktor lingkungan yang bertindak sebagai pemicu potensial. Riwayat kanker ovarium dalam keluarga terutama yang ditandai dengan mutasi BRCA1 dan BRCA2 yang juga memicu resiko kanker payudara yang lebih besar (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

d. Mutasi genetik

Beberapa mutasi genetik dilaporkan sangat berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara. Dua gen utama yang ditandai dengan penetrasi tinggi yaitu BRCA1 (terletak pada kromosom 17) dan BRCA2 (terletak pada kromosom 13). Mutasi dalam gen tersebut sebagian besar diwariskan secara autosomal dominan. Gen kanker payudara lainnya meliputi TP53, CDH1, PTEN, dan STK11 (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

e. Ras/etnis

Disparitas mengenai ras dan etnis diamati secara luas di antara individu yang terkena kanker payudara. Secara umum, angka kejadian kanker payudara tertinggi terjadi pada perempuan kulit putih non-Hispanik. Sebaliknya, angka kematian akibat kanker payudara secara signifikan lebih tinggi pada perempuan kulit hitam dan juga ditandai dengan tingkat kelangsungan hidup terendah (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

f. Riwayat reproduksi dan menyusui

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa multiparitas dan menyusui memiliki efek perlindungan terhadap kanker payudara. Menyusui setidaknya selama enam bulan telah terbukti memiliki efek paling besar dalam menurunkan resiko kanker payudara (Admoun dan Mayrovitz, 2022).

g. Usia menarche dan menopause

Usia yang lebih muda saat menarche dan usia menopause yang lebih tua meningkatkan resiko kanker payudara. Efek menarche dini dan menopause terlambat pada kanker payudara berhubungan dengan paparan seumur hidup yang lebih besar terhadap estrogen endogen. Namun, beberapa penelitian menunjukkan peningkatan resiko kanker payudara yang lebih signifikan pada wanita dengan menarche dini dibandingkan dengan usia menopause yang lebih

tua. Hal ini menunjukkan bahwa penyebab korelasi ini tidak sepenuhnya karena lamanya seorang wanita terpapar kadar estrogen yang tinggi dalam hidupnya (Admoun dan Mayrovitz, 2022).

h. Kepadatan jaringan payudara

Kepadatan jaringan payudara tidak konsisten sepanjang hidup. Beberapa kategori termasuk payudara berdensitas rendah, berdensitas tinggi, dan berlemak. Kepadatan payudara yang lebih besar diamati pada perempuan dengan usia lebih muda dan IMT lebih rendah, yang sedang hamil atau selama masa menyusui, serta selama asupan terapi penggantian hormon. Secara umum, kepadatan jaringan payudara yang lebih besar berkorelasi dengan resiko kanker payudara yang lebih besar dimana pola tersebut diamati pada perempuan premenopause dan postmenopause (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

i. Riwayat kanker payudara dan penyakit payudara jinak

Riwayat pribadi kanker payudara berhubungan dengan resiko yang lebih besar dari lesi kanker baru di dalam payudara. Hiperplasia atipikal, karsinoma in situ, atau banyak lesi proliferatif atau non-proliferatif lainnya juga meningkatkan resiko secara signifikan. Klasifikasi histologi lesi jinak dan riwayat kanker payudara dalam keluarga menjadi dua faktor yang sangat terkait dengan resiko kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

j. Terapi radiasi sebelumnya

Kanker yang dipicu oleh terapi radiasi sangat terkait dengan usia seseorang. Pasien yang menerima terapi radiasi sebelum usia 30 tahun, be resiko lebih besar terkena kanker payudara. Pemilihan teknik radioterapi yang tepat sangat penting dalam kaitannya dengan resiko kanker sekunder. Selain itu, riwayat kanker payudara dalam keluarga pada pasien yang menerima radioterapi juga meningkatkan resiko terjadinya kanker (Łukasiewicz *et al.*, 2021)

k. Perawakan

Perawakan tinggi juga berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara. resiko relatif kanker payudara untuk perempuan dengan tinggi 1,75 meter atau lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang lebih pendek dari 1,60 meter adalah 1,22. Namun belum ada kesimpulan pasti tentang alasan hubungan

antara tinggi badan dan kanker payudara. Beberapa penjelasan yang diusulkan tentang faktor nutrisi, genetik dan lingkungan selama masa kanak-kanak awal yang berpengaruh pada pelepasan hormon pertumbuhan yang berdampak langsung pada perkembangan kanker payudara di masa depan (Admoun dan Mayrovitz, 2022).

2. Faktor yang dapat dimodifikasi

   a. Estrogen endogen dan terapi hormonal

   Tingkat estrogen yang lebih tinggi pada wanita premenopause dan pasca-menopause berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara. Perempuan pasca-menopause tanpa riwayat histerektomi total yang menjalani terapi penggantian estrogen dan progesteron kombinasi telah terbukti memiliki peningkatan resiko kanker payudara (Admoun dan Mayrovitz, 2022).

   b. Dietilstilbestrol

   Data dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa asupan dietilstilbestrol selama kehamilan berhubungan dengan resiko kanker payudara yang lebih besar pada anak-anak dan ibu. Hubungan ini diamati meskipun tidak ada ekspresi reseptor estrogen maupun progesteron dan berhubungan dengan setiap tipe histologis kanker payudara. resiko meningkat seiring bertambahnya usia dimana pada perempuan ≥ 40 tahun hampir 1,9 kali lebih rentan dibandingkan perempuan di bawah 40 tahun. Selain itu, resiko kanker payudara meningkat dengan dosis dietilstilbestrol yang lebih besar (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

   c. Aktivitas fisik

   Aktivitas fisik secara teratur dianggap sebagai faktor pelindung kejadian kanker payudara. Ada beberapa hipotesis yang bertujuan untuk menjelaskan peran protektif aktivitas fisik dalam kejadian kanker payudara yaitu aktivitas fisik dapat mencegah kanker dengan mengurangi paparan hormon seks endogen, mengubah respons sistem kekebalan atau tingkat faktor pertumbuhan seperti insulin-1. (Łukasiewicz *et al.*, 2021)

   d. Indeks Massa Tubuh

   Obesitas berhubungan dengan resiko lebih besar terkena kanker payudara. Hubungan ini sebagian besar terjadi pada perempuan obesitas pascamenopause

yang cenderung mengembangkan kanker payudara estrogen-reseptor-positif. Namun, terlepas dari status menopause, perempuan obesitas mencapai hasil klinis yang lebih buruk. Peningkatan lemak tubuh dapat meningkatkan keadaan inflamasi dan mempengaruhi tingkat sirkulasi hormon yang memfasilitasi kejadian pro-karsinogenik (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

e. Konsumsi alkohol

Berbagai bukti menegaskan bahwa konsumsi alkohol yang berlebihan merupakan faktor yang dapat meningkatkan resiko keganasan pada saluran cerna dan juga resiko kanker payudara. Hal ini karena peningkatan kadar estrogen yang diinduksi oleh asupan alkohol dan dengan demikian ketidakseimbangan hormon mempengaruhi resiko karsinogenesis dalam organ kewanitaan. Selain itu, asupan alkohol menyebabkan penambahan lemak berlebihan dengan IMT yang lebih tinggi, yang juga meningkatkan resikonya kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

f. Merokok

Merokok meningkatkan resiko kanker payudara karena karsinogen yang ditemukan dalam tembakau diangkut ke jaringan payudara meningkatkan kemungkinan mutasi dalam onkogen dan gen penekan (khususnya p53). Dengan demikian, tidak hanya perokok aktif tetapi juga perokok pasif secara signifikan berkontribusi terhadap induksi kejadian prokarsinogenik. Selain itu, riwayat merokok yang lebih lama meningkatkan resiko kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

g. Suplementasi vitamin yang tidak mencukupi

Vitamin mempunyai sifat antikanker, yang berpotensi bermanfaat dalam pencegahan beberapa keganasan termasuk kanker payudara, namun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Tingkat serum 25-hidroksivitamin D yang tinggi dikaitkan dengan tingkat kejadian kanker payudara yang lebih rendah pada wanita premenopause dan pascamenopause. Ekspresi reseptor vitamin D yang intensif terbukti berhubungan dengan tingkat kematian yang lebih rendah akibat kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

h. Paparan cahaya buatan

Cahaya buatan di malam hari (ALAN) berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara. Kemungkinan penyebabnya adalah ritme melatonin yang terganggu dan perubahan epigenetik berikutnya (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

i. Asupan makanan olahan/diet

Menurut WHO, daging olahan diklasifikasikan sebagai karsinogen Kelompok 1 yang dapat meningkatkan resiko tidak hanya keganasan gastrointestinal tetapi juga kanker payudara. Pengamatan serupa dilakukan dalam hal asupan lemak jenuh yang berlebihan. Makanan ultra-olahan kaya akan natrium, lemak, dan gula yang selanjutnya menjadi predisposisi obesitas yang diakui sebagai faktor lain resiko kanker payudara. Sebaliknya, diet tinggi sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, biji-bijian, dan protein tanpa lemak berhubungan dengan penurunan resiko kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

j. Paparan kimia

Paparan kronis bahan kimia dapat menyebabkan karsinogenesis payudara dengan mempengaruhi lingkungan mikro tumor kemudian menginduksi perubahan epigenetik bersama dengan induksi kejadian pro-karsinogenik. Perempuan yang secara kronis terpapar bahan kimia menunjukkan kemungkinan yang lebih besar untuk terkena kanker payudara yang selanjutnya berhubungan positif dengan durasi paparan. Jumlah bahan kimia yang diusulkan untuk menginduksi karsinogenesis payudara cukup signifikan berupa dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) dan polychlorinated biphenyl (PCB). Hubungan potensial juga diamati dalam kasus peningkatan paparan hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH), serat sintetis, pelarut organik, kabut minyak, dan insektisida (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

k. Obat lain

Obat lain yang merupakan faktor resiko potensial kanker payudara termasuk antibiotik, antidepresan, statin, obat antihipertensi (misalnya, penghambat saluran kalsium, penghambat enzim pengonversi angiotensin II), serta NSAID (termasuk aspirin, ibuprofen) (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

l. Pengendalian kelahiran dan kontrasepsi

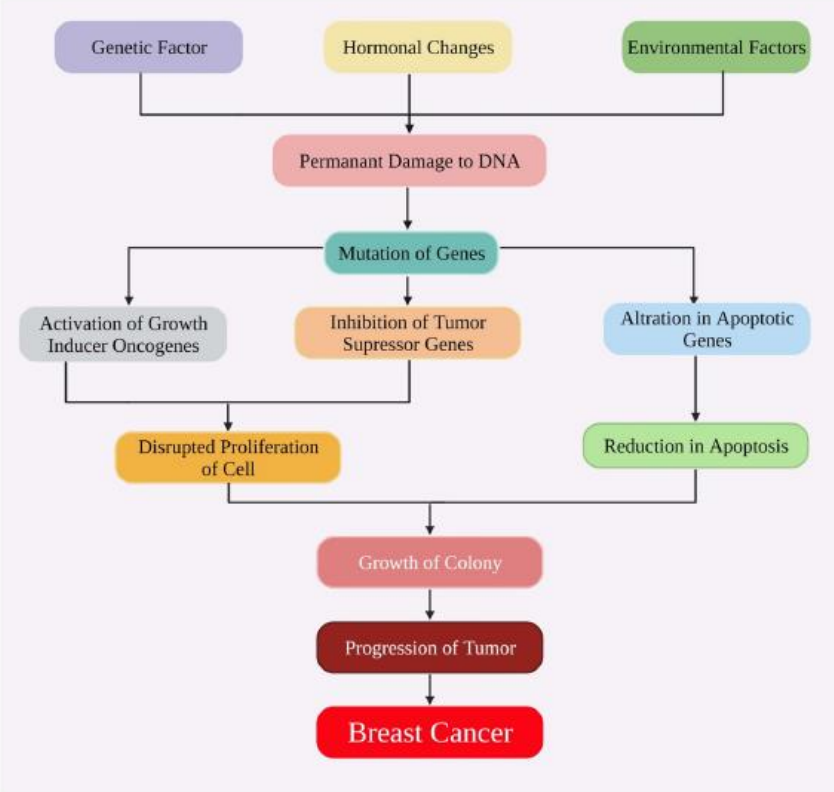
Banyak metode pengendalian kelahiran yang menggunakan hormon, yang dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral memiliki resiko kanker payudara yang sedikit lebih tinggi daripada wanita yang tidak pernah menggunakannya, walaupun resikonya tampaknya kembali normal selama waktu setelah rejimen dihentikan. Sebagai bentuk suntikan progesteron, Depo-Provera telah terbukti meningkatkan resiko kanker payudara, tetapi tampaknya tidak ada peningkatan resiko pada wanita lima tahun setelah berhenti menerima suntikan. Implan KB, alat kontrasepsi dalam rahim (IUD), patch kulit, dan cincin vagina biasanya juga menggunakan hormon dan dengan demikian secara teori dapat meningkatkan resiko kanker payudara (Feng *et al.*, 2018).

2.4.4 Patofisiologi kanker payudara

Tumor payudara biasanya dimulai dari hiperproliferasi duktus, dan kemudian berkembang menjadi tumor jinak atau bahkan karsinoma metastatik setelah terus-menerus distimulasi oleh berbagai faktor karsinogenik. Lingkungan mikro tumor seperti pengaruh stroma atau makrofag memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan kanker payudara. Ada dua teori hipotetis untuk inisiasi dan perkembangan kanker payudara: teori sel punca kanker dan teori stokastik. Teori sel punca kanker menunjukkan bahwa semua subtipe tumor berasal dari sel punca yang sama atau sel penguat transit (sel progenitor). Mutasi genetik dan epigenetik yang didapat pada sel induk atau sel progenitor akan menyebabkan fenotipe tumor yang berbeda. Teori stokastik adalah bahwa setiap subtipe tumor dimulai dari satu jenis sel (sel punca, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi). Mutasi acak dapat terakumulasi secara bertahap di sel payudara mana pun, yang mengarah ke transformasinya menjadi sel tumor ketika mutasi yang memadai telah terakumulasi (Sun *et al.*, 2017; Alharbi *et al.*, 2022).

Patofisiologi kanker payudara dicirikan oleh enam ciri utama, karsinogenesis dapat terjadi di setiap sel, jaringan, dan organ, yang mengarah ke pergantian patologis yang menghasilkan sejumlah besar kanker. Mekanisme utama yang memungkinkan perkembangannya meliputi penurunan apoptosis, kapasitas tak terbatas untuk

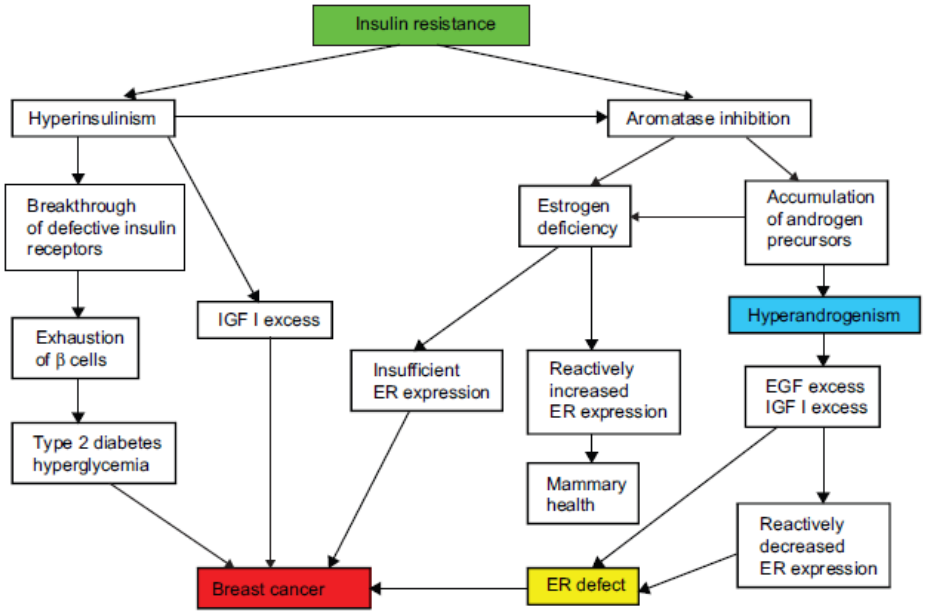
membelah, peningkatan angiogenesis, resistensi terhadap sinyal anti-pertumbuhan dan induksi sinyal pertumbuhan sendiri, serta kapasitas untuk bermetastasis (Łukasiewicz *et al.*, 2021) (Gambar 2).



Gambar 2. Patofisiologi kanker payudara berkaitan dengan faktor resiko
Sumber: (Alharbi *et al.*, 2022)

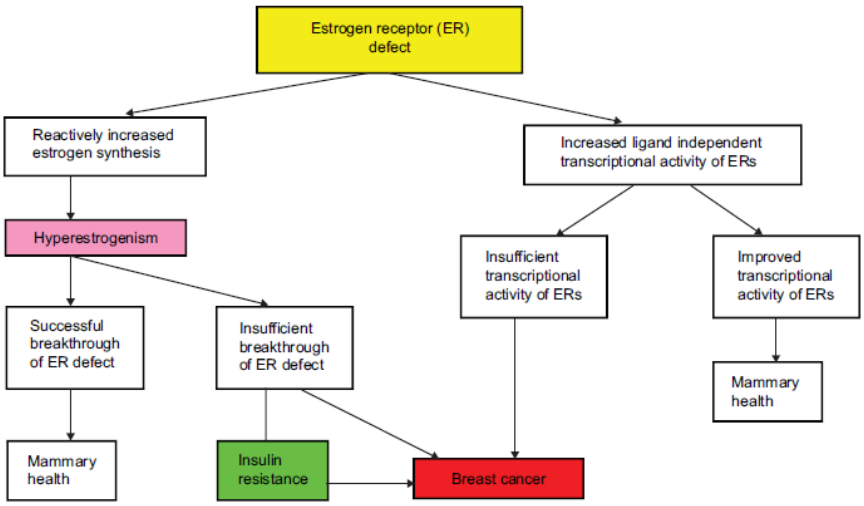
Secara molekuler, resistensi insulin atau defek reseptor estrogen (ER) merupakan inisiator proses patologis dan keduanya dapat menyebabkan perkembangan kanker payudara. Resistensi insulin primer menginduksi hiperandrogenisme dan defisiensi estrogen, tetapi selama proses patologis yang sedang berlangsung ini, *defect* ER juga berkembang. Sebaliknya, ketika resistensi estrogen, timbulnya gangguan hormonal dan metabolisme, reaksi awal adalah hiperestrogenisme. Mekanisme kompensasi meningkatkan reaktivitas ER yang rusak; Namun, kegagalannya menyebabkan resistensi insulin sekunder. Tahap akhir dari

kedua jalur patologis adalah gangguan regulasi estrogen, yang menyebabkan perkembangan kanker payudara (Suba, 2014).



Gambar 3. Patomekanisme perkembangan kanker payudara akibat resistensi insulin
Keterangan: *EGF, epidermal growth factor; ER, estrogen receptor; IGF 1, insulin-like growth factor 1.*
Sumber:(Suba, 2014)

Pada Gambar 3, ketika resistensi insulin adalah inisiator utama proses patologis, hiperinsulinisme reaktif dan hiperandrogenisme merupakan temuan laboratorium yang khas. Kemudian, perkembangan resistensi insulin menghasilkan reaktivitas ER yang rusak, yang juga dapat memicu hiperestrogenisme. Pada Gambar 4, hilang atau menurunnya reaktivitas ER memicu peningkatan sintesis estrogen melalui mekanisme umpan balik, yang mengakibatkan hiperestrogenisme. Namun, konsekuensinya dapat berupa terobosan defek ER yang berhasil atau tidak cukup. Apabila defek ER tidak cukup maka menyebabkan resistensi insulin yang menjadi salah satu jalur mekanisme kanker payudara (Suba, 2014).



Gambar 4. Patomekanisme perkembangan kanker payudara akibat defek ER
Sumber:(Suba, 2014)

2.4.5 Gambaran klinis kanker payudara

Kanker payudara paling sering muncul sebagai benjolan yang tidak nyeri atau penebalan di payudara. Secara umum, gejala kanker payudara meliputi: benjolan atau penebalan payudara; perubahan ukuran, bentuk atau tampilan payudara; lesung pipit, kemerahan, lubang atau perubahan lain pada kulit; perubahan penampilan puting atau perubahan pada kulit di sekitar puting (areola); dan/atau cairan puting yang tidak normal. Ada banyak penyebab munculnya benjolan di payudara, sebagian besar bukan kanker. Sebanyak 90% massa payudara tidak bersifat kanker. Kelainan payudara non-kanker termasuk massa jinak seperti fibroadenoma dan kista serta infeksi. Kanker payudara dapat muncul dalam berbagai cara, oleh karena itu penting dilakukan pemeriksaan medis lengkap. Perempuan dengan kelainan persisten (umumnya berlangsung lebih dari satu bulan) harus menjalani tes termasuk pencitraan payudara dan dalam beberapa kasus pengambilan sampel jaringan (biopsi) untuk menentukan apakah suatu massa bersifat ganas (kanker) atau jinak. Kanker stadium lanjut dapat mengikis kulit hingga menyebabkan luka terbuka (ulserasi) tetapi belum tentu menyakitkan. Wanita dengan luka payudara yang tidak kunjung sembuh sebaiknya dilakukan biopsi. Kanker payudara dapat menyebar ke

area lain di tubuh dan memicu gejala lainnya. Seringkali, tempat penyebaran pertama yang terdeteksi paling umum adalah ke kelenjar getah bening di bawah lengan meskipun ada kemungkinan memiliki kelenjar getah bening pembawa kanker yang tidak dapat dirasakan. Seiring waktu, sel kanker dapat menyebar ke organ lain termasuk paru-paru, hati, otak, dan tulang. Penyebaran tersebut menimbulkan gejala terkait kanker baru seperti nyeri tulang atau sakit kepala (World Health Organization, 2021).

2.4.6 Diagnosis kanker payudara

1. **Anamnesis**

   Anamnesis bertujuan untuk mengidentifikasi identitas penderita, faktor resiko, perjalanan penyakit, tanda dan gejala kanker payudara, riwayat pengobatan dan riwayat penyakit yang pernah diderita. Keluhan utama yang sering umumnya berupa benjolan di payudara. Nyeri payudara dan nipple discharge adalah keluhan yang jarang pada kanker payudara dan keadaan ini sering ditemukan pada kelainan jinak seperti penyakit fibrokistik dan papiloma intraduktal. Malaise, nyeri tulang, sesak napas dan kehilangan berat badan adalah keluhan yang jarang, tapi merupakan indikasi adanya metastasis jauh (Kementrian Kesehatan, 2015).

2. **Pemeriksaan fisik**

   Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis, dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital dan pemeriksaan menyeluruh tubuh termasuk *karnofsky performance score*) untuk mencari kemungkinan adanya metastasis dan/atau kelainan medis sekunder. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi. Inspeksi dilakukan dengan pasien duduk, pakaian atas dan bra dilepas dan posisi lengan di samping, di atas kepala dan bertolak pinggang. Inspeksi pada kedua payudara, aksila dan sekitar klavikula yang bertujuan untuk mengidentifikasi tanda tumor primer dan kemungkinan metastasis ke kelenjar getah bening (Kementrian Kesehatan, 2015).

Status lokalis payudara kanan atau kiri atau bilateral, status kelenjar getah bening (KGB), dan status pada pemeriksaan daerah yang dicurigai metastasis. Status lokalis berisi informasi massa tumor, lokasi tumor, ukuran tumor, konsistensi tumor, bentuk dan batas tumor, fiksasi tumor ada atau tidak ke kulit/m.pectoral/dinding dada, perubahan kulit seperti kemerahan, dimpling, edema/nodul satelit Peau de orange, ulserasi, perubahan puting susu/nipple (tertarik/erosi/krusta/discharge). Status kelenjar getah bening meliputi status KGB daerah axila, daerah supraclavicular, dan infraclavicular bilateral berisi informasi jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap jaringan sekitarnya. Status lainnya adalah status pada pemeriksaan daerah yang dicurigai metastasis yang berisi informasi lokasi pemeriksaan misal tulang, hati, paru, otak, disertai informasi keluhan subjektif dari pasien dan objektif hasil pemeriksaan klinisi (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

3. Pemeriksaan Laboratorium

a. Pemeriksaan darah rutin dan kimia darah

Pemeriksaan darah rutin dan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Pemeriksaan kimia darah berupa pemeriksaan SGOT, SGPT, Bilirubin, Alkali fosfatase, Calsium serum, Gula darah sewaktu dan BUN (Ashariati, 2019).

b. Penanda tumor

Pemeriksaan *tumor marker* untuk kanker payudara yang dianjurkan oleh *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) adalah (Kabel, 2017):

1) *Carcinoembryonic Antigen* (CEA), merupakan keluarga glikoprotein permukaan sel. Paling banyak digunakan dalam praktik klinis sebagai penanda tumor untuk kanker kolorektal, gastrointestinal, paru-paru dan payudara sehingga kurang spesifik. Pada kanker payudara, peningkatan CEA dikaitkan dengan penyakit metastatic.
2) disebut dengan *carbohydate –containing protein antigen.* Marker ini berasal dari kombinasi struktur molekuler dan *assay.* CA 15-3 mengacu pada MUC1 *family*. Gen MUC ini meningkat pada kanker payudara dan produk gen MUC menghasilkan CA 15-3 sebagai tumor

marker pada *carsinoma mammae*. *Cancer Antigen* 15-3 adalah suatu protein besar yang terdiri dari 1255 asam amino dengan berat molekul 122 kDa. Mucin dihasilkan pada permukaan apikal epitel sekretori yaitu glandula mamma, traktus gastrointestinal, traktus respiratori, traktus urinaria dan traktus reproduksi. *Cancer Antigen* 15-3 adalah mucin yang termasuk glikoprotein dan dikode oleh gen MUC 1, dan merupakan *cancer associated antigen* yang ditemukan dari reaksi antara antibodi monoklonal 115 D8 dan DF3. Tumor marker ini paling sensitif untuk mendeteksi kanker payudara metastasis.

3) *Cancer Antigen* 27.29 merupakan *high molecular weight glycoprotein* yang digunakan untuk memantau progresifitas penyakit pada kanker payudara. Peningkatan kadar CA 27.29 juga dapat ditemukan pada *carcinoma ovarium, carcinoma colon*, dan *carcinoma endometrium* serta kelainan jinak pada payudara, hati, ginjal dan kista ovarium.
4) *Estrogen Receptor (ER)* merupakan salah satu penanda tumor pada kanker payudara. ER memiliki peran dala pertumbuhan sel, proliferasi dan diferensiasi. Selain nilai prognostik, ER merupakan penanda biologis yang paling penting dalam respon pengobatan pada kanker payudara.
5) *Progesterone Receptor (PR)* merupakan salah satu penanda tumor pada kanker payudara yang secara efektif memprediksi respon hormonal.
6) *Cancer Antigen 125* (CA 125) digunakan pada *carcinoma ovarium* tetapi juga dapat meningkat pada keganasan lain dan 84% pada kanker payudara yang metastasis.

4. Pemeriksaan radiologi

Mammografi melihat struktur internal dari payudara sedangkan ultrasonografi (USG) dapat membantu mengevaluasi jaringan yang tebal dan membedakan lesi/tumor yang solid dan kista serta untuk mengetahui metastasis dengan USG *mammae* kontra lateral, foto toraks, *Magnetic*

Resonancy Imaging (MRI), *Scintimammography* (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

5. Pemeriksaan histopatologi

Diagnosis pasti kanker payudara ditegakkan berdasarkan pemeriksaan biopsi yang dapat memberikan informasi sitologi dan histopatologi. Bahan pemeriksaan dapat diambil dengan berbagai cara yaitu biopsi aspirasi (*fine needle aspiration biopsy*), *needle core biopsy* dengan jarum *Silverman*, biopsi eksisi dan pemeriksaan potong beku pada waktu operasi (*Surgical Biopsy)*. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) merupakan prosedur diagnostik awal yang berguna untuk evaluasi lesi kistik (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

6. Pemeriksaan Imunohistokimia

Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) adalah metode pemeriksaan menggunakan antibodi sebagai probe untuk mendeteksi antigen dalam potongan jaringan (tissue sections) ataupun bentuk preparasi sel lainnya. IHK merupakan standar dalam menentukan subtipe kanker payudara. Pemeriksaan IHK pada karsinoma payudara berperan dalam membantu menentukan prediksi respons terapi sistemik dan prognosis. Pemeriksaan imunohistokimia yang standar dikerjakan untuk kanker payudara adalah (Kementrian Kesehatan, 2015): reseptor hormonal yaitu reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR), HER2 dan Ki-67 (Kementrian Kesehatan, 2015).

2.4.7 Klasifikasi kanker payudara

Klasifikasi kanker payudara berdasarkan histopatologi dan stadium dijelaskan sebagai berikut:

1. Klasifikasi histopatologi

Derajat histopatologi kanker payudara dinilai berdasarkan *The Nottingham Grading System (Elston-Ellis)*, merupakan modifikasi dari *Scarff-Bloom-Richardson grading system*. Evaluasi histopatologi *The Nottingham Grading System* berdasarkan tiga gambaran morfologi jaringan tumor: derajat

pembentukan kelenjar atau tubulus, pleomorfisme inti sel, dan jumlah mitosis (Tabel 2) (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Tabel 2. Grading Histopatologi Berdasarkan *The Nottingham Grading System*

Gambaran	Skor
Formasi tubuler	
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfisme inti sel	
- Inti kecil, garis reguler, kromatin inti merata, variasi ukuran sedikit.	1
- Sel lebih besar dari normal dengan inti terbuka vesikular, nukleolus terlihat, dan bevariasi sedang baik dalam ukuran dan bentuk.	2
- Inti vesikular, sering dengan nukleolus menonjol, ditandai variasi dalam ukuran dan bentuk, kadang-kadang dengan bentuk yang sangat besar.	3
Jumlah mitosis	
≤ 7	1
8-14	2
≥15	3

Interpretasi : Total skor derajat 1:3-5, derajat 2:6-7 dan derajat 3:8-9
Sumber : (Kementerian Kesehatan RI, 2018)

2. Klasifikasi berdasarkan Stadium

American Joint Committee on Cancer (AJCC) membagi stadium berdasarkan TNM (*Tumor size, Node, Metastase*) (Tabel 3).

Tabel 3. Klasifikasi Sistem TNM berdasarkan *American Joint Committee on Cancer*

Tumor primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	*Carcinoma in situ*
Tis (DCIS)	*Ductal carcinoma in situ*
Tis (LCIS)	*Lobular carcinoma in situ*
Tis (Paget's)	*Paget's disease*
T1	Diameter terbesar tumor ≤ 20 mm
T1mi	Diameter terbesar tumor ≤ 1 mm
T1a	Diameter terbesar tumor > 1 mm tetapi ≤ 5 mm
T1b	Diameter terbesar tumor > 5 mm tetapi ≤ 10 mm
T1c	Diameter terbesar tumor > 10 mm tetapi ≤ 20 mm
T2	Diameter terbesar tumor > 20 mm tetapi ≤ 50 mm
T3	Diameter terbesar tumor > 50 mm
T4	Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada dan/atau kulit
Kelenjar limfe regional (N)	
Nx	Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional
N1	Metastasis ke kelenjar limfe aksilla ipsilateral yang masih dapat digerakkan
N2	Metastasis ke kelenjar limfe aksilla ipsilateral yang sulit digerakkan
N3	Metastasis ke kelenjar limfe infraklavikular atau supraklavikular
Metastasis (M)	
M0	Tidak ditemukan metastasis jauh secara klinis atau radiografik
cM0(i+)	Tidak ditemukan metastasis jauh secara klinis atau radiografik tetapi ditemukan sel tumor di darah, sumsum tulang, atau tempat lain secara molekular atau mikroskopik dengan tanpa gejala atau tanda metastasis
M1	Ditemukan metastasis jauh

Sumber: (Zhu dan Doğan, 2021)

Penentuan stadium klinis kanker payudara dilakukan setelah diperoleh klasifikasi berdasarkan sistem TNM (Tabel 4).

Tabel 4. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi Sistem TNM

Stadium klinis	Klasifikasi sistem TNM
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T0 N1mi M0
	T1 N1mi M0
Stadium IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stadium IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Stadium IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Stadium IIIC	Semua T N3 M0
Stadium IV	Semua T Semua N M1

Sumber: (Zhu dan Doğan, 2021)

Stadium penderita kanker payudara selanjutnya dapat dibagi menjadi stadium dini (stadium I, II A, II B) dan stadium lanjut (stadium III dan IV). Stadium lanjut dibagi menjadi stadium lanjut lokal (III A, III B, III C), dan stadium metastasis (IV). Stadium ini berguna dalam penentuan terapi dan prognosis penderita kanker payudara (Zhu dan Doğan, 2021).

2.4.8 Tatalaksana kanker payudara

Tatalaksana kanker payudara dijelaskan sebagai berikut (Łukasiewicz *et al.*, 2021):

1. Pembedahan

Ada dua jenis prosedur pembedahan utama yang memungkinkan pengangkatan jaringan kanker payudara yaitu operasi konservasi payudara dan mastektomi. Operasi konservasi payudara juga disebut mastektomi parsial/segmental, lumpektomi, eksisi lokal luas, atau kuadranektomi,

memungkinkan pengangkatan jaringan kanker dengan pengawetan simultan jaringan payudara utuh yang sering dikombinasikan dengan teknik operasi plastik yang disebut onkoplasti. Mastektomi adalah pengangkatan payudara secara menyeluruh dan sering dikaitkan dengan rekonstruksi payudara segera. Pengangkatan kelenjar getah bening yang terkena melibatkan biopsi kelenjar getah bening sentinel (SLNB) dan diseksi kelenjar getah bening aksila (ALND). Pedoman Masyarakat Eropa untuk Onkologi Medis (ESMO) untuk pasien dengan kanker payudara dini membuat pilihan terapi tergantung pada ukuran tumor, kelayakan operasi, fenotip klinis, dan kemauan pasien untuk mempertahankan payudara.

2. Kemoterapi

Kemoterapi adalah pengobatan sistemik kanker payudara dan dapat berupa neoadjuvant atau adjuvant. Memilih yang paling tepat disesuaikan dengan karakteristik tumor payudara. Kemoterapi juga dapat digunakan pada kanker payudara sekunder. Kemoterapi neoadjuvant digunakan untuk kanker payudara lanjut secara lokal, kanker payudara inflamasi, untuk mengecilkan tumor besar untuk memungkinkan operasi konserasi atau pada tumor kecil dengan subtipe molekul prognostik yang lebih buruk (HER2 atau TNBC) yang dapat membantu mengidentifikasi prognostik dan faktor prediktif respons dan dapat diberikan secara intravena.

3. Terapi radiasi

Radioterapi adalah pengobatan kanker payudara lokal, biasanya diberikan setelah operasi dan/atau kemoterapi. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa semua sel kanker tetap hancur, meminimalkan kemungkinan kekambuhan kanker payudara. Selanjutnya, terapi radiasi menguntungkan dalam kasus kanker payudara metastatik atau tidak dapat dioperasi. Pilihan jenis terapi radiasi tergantung pada jenis operasi sebelumnya atau situasi klinis tertentu; teknik yang paling umum termasuk radioterapi payudara, radioterapi dinding dada (biasanya setelah mastektomi), dan dorongan payudara.

4. Terapi Endokrin (Hormonal).

Terapi endokrin dapat digunakan baik sebagai terapi neoadjuvant atau adjuvant pada pasien dengan subtipe Luminal-molekular dari kanker payudara. Terapi tersebut efektif dalam kasus kekambuhan atau metastasis kanker payudara. Karena ekspresi ER, fenomena yang sangat sering terjadi pada pasien kanker payudara, penyumbatannya melalui terapi hormonal biasanya digunakan sebagai salah satu modalitas pengobatan yang potensial. Terapi endokrin bertujuan untuk menurunkan kadar estrogen atau mencegah sel kanker payudara terstimulasi oleh estrogen. Obat-obatan yang memblokir ER termasuk modulator reseptor estrogen selektif (SERM) (tamoxifen, toremifene) dan degrader reseptor estrogen selektif (SERD) (fulvestrant) sementara perawatan yang bertujuan untuk menurunkan kadar estrogen termasuk aromatase inhibitor (AIs) (letrozole, anastrazole, exemestane).

2.4.9 Skrining kanker payudara

Skrining kanker payudara pada perempuan tanpa gejala merupakan kunci untuk mendeteksi dan mengobati kanker sejak dini dan meningkatkan hasil bagi pasien kanker. Mammografi dan pemeriksaan payudara klinis dalah metode skrining kanker payudara yang paling umum dilakukan secara global. Mammografi adalah metode pencitraan sinar X yang digunakan untuk memeriksa tumor pada payudara (Schliemann *et al.*, 2022). Mammografi adalah pendekatan skrining yang banyak digunakan dalam mendeteksi kanker payudara dan terbukti membantu mengurangi angka kematian secara efektif (Sun *et al.*, 2017). Pemeriksaan payudara klinis adalah pemeriksaan fisik payudara oleh staf klinis untuk memeriksa adanya benjolan atau tanda-tanda kanker payudara lainnya. Pemeriksaan payudara klinis merupakan metode skrining berbiaya rendah yang, jika dilakukan dengan baik, mencapai efek yang sama dengan mamografi dalam menurunkan resiko kematian (Schliemann *et al.*, 2022).

Metode skrining lainnya, seperti Magnetic Resonance Imaging (MRI), yang lebih sensitif dibandingkan mamografi, juga telah diimplementasikan dan dipelajari selama dekade terakhir (Sun *et al.*, 2017). MRI lebih sensitif daripada mamografi pada perempuan be resiko tinggi, terutama dalam mendeteksi karsinoma duktal invasif.

Dibandingkan dengan mamografi, MRI tidak dipengaruhi oleh kepadatan payudara dan memiliki keunggulan dalam mendeteksi kanker payudara primer yang tersembunyi, metastasis kelenjar aksila, sisa tumor setelah kemoterapi neoadjuvant atau tumor kecil lainnya. Pemindai MRI canggih dapat mengukur jaringan sekecil 0,5 mm^3. Namun, tidak ada manfaat yang teridentifikasi dari MRI pada hasil pasien seperti dalam tingkat deteksi kekambuhan tumor payudara ipsilateral dan kejadian kanker payudara kontralateral. Spesifisitas MRI jauh lebih buruk daripada mamografi, dengan tingkat deteksi berkisar antara 37% sampai 100%. Perempuan dengan riwayat keluarga kanker payudara memiliki sekitar 20-25% atau lebih tinggi resiko seumur hidup terkena kanker payudara seperti yang ditunjukkan oleh skrining MRI. MRI dapat menjadi pilihan yang berguna pada kelompok resiko tinggi ketika hasil mamografi normal (Sun *et al.*, 2017).

Penelitian lain melaporkan bahwa penilaian resiko kanker payudara yang dipersonalisasi akan membantu menyediakan protokol skrining individu sesuai dengan resiko pasien. Selama dua dekade terakhir, berbagai model matematis telah dirancang dan divalidasi untuk menilai resiko kanker payudara berdasarkan riwayat keluarga dan faktor resiko lainnya sehingga diperoleh berbagai model penilaian resiko (*risk assessment*) kanker payudara (Chae, 2020).

2.3. Model Penilaian resiko Kanker Payudara

Model penilaian resiko (*risk assessment model*) adalah alat matematis untuk memperkirakan probabilitas bahwa individu yang saat ini sehat dengan faktor resiko tertentu akan mengembangkan penyakit tertentu, seperti kanker payudara, selama periode tertentu (misalnya, dalam lima tahun atau seumur hidup) (Chae, 2020). Model penilaian resiko kanker payudara yang paling diterima adalah Model Gail, Claus, dan BRCA PRO, serta Model Tyrer-Cuzick (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013; Farahmand *et al.*, 2017). Model Claus menghitung resiko kanker payudara berdasarkan usia dan riwayat keluarga, termasuk kerabat tingkat pertama dan kedua dengan kanker payudara. BRCAPRO adalah model statistik untuk menilai kemungkinan seseorang untuk membawa mutasi germline yang merusak gen BRCA1 dan BRCA2, berdasarkan riwayat keluarga kanker payudara dan kanker ovarium.

Model Gail dapat menghitung secara kuantitatif resiko kanker payudara pada pasien berdasarkan karakteristik pribadi; namun, riwayat keluarga memiliki sedikit relevansi (Farahmand *et al.*, 2017). Model Tyrer-Cuzick adalah satu-satunya model yang menggabungkan beberapa faktor epigenetik dan riwayat keluarga yang terperinci untuk menilai resiko dan digunakan sebagai alternatif untuk model gail untuk kelayakan Studi Intervensi Payudara Internasional (IBIS-1) (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013).

Tabel 5. Berbagai model penilaian resiko dalam menilai resiko kanker payudara

Gail	Claus	BRCAPRO	Tyrer–Cuzick	BOADICEA
• Usia • Usia saat menarche • Usia pertama kali lahir hidup • Biopsi payudara (AH) • Riwayat keluarga - Kerabat tingkat pertama	• Usia orang • Usia saat menarche • Usia pertama kali lahir hidup • RIwayat keluarga - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua	• Usia • Riwayat keluarga - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua - Kerabat tingkat ketiga - Usia saat onset kanker payudara - Kanker payudara bilateral - Kanker ovarium - Kanker payudara pria	• Usia • Indeks massa tubuh • Usia saat menarche • Usia pertama kali lahir hidup • Usia saat menopause • Penggunaan terapi penggantian hormon • Biopsi payudara (ADH, LCIS) • Riwayat keluarga - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua - Usia saat onset kanker payudara - Kanker payudara bilateral - Kanker ovarium	• Usia • Riwayat keluarga - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua - Kerabat tingkat ketiga - Usia saat onset kanker payudara - Kanker payudara bilateral - Kanker ovarium - Kanker Payudara Pria

Keterangan: AH, atypical hyperplasia; LCIS, lobular carcinoma *in situ;* BOADICEA, breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm.
Sumber: (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013)

2.4. Model Gail

2.4.1 Definisi dan kegunaan Model Gail

Model Gail adalah alat yang banyak digunakan untuk mengelompokkan pasien ke dalam kategori resiko kanker payudara yang berbeda. Model Gail dikembangkan untuk memberikan proyeksi resiko kanker payudara individual untuk perempuan Amerika, dan menjadi alat utama untuk konseling wanita beresiko tinggi dan mengidentifikasi perempuan yang memenuhi syarat untuk percobaan pencegahan kanker payudara. resiko dihitung berdasarkan data dari studi kasus kontrol dan data program SIER (pengawasan, epidemiologi, dan hasil akhir) tentang insiden kanker payudara spesifik usia dan tingkat kematian untuk penyebab selain kanker. (Abdel-Razeq *et al.*, 2020)

Model Gail adalah model yang paling umum digunakan dan dikenal luas untuk prediksi resiko kanker payudara yang dikembangkan pada tahun 1989 dan dimodifikasi pada tahun 1999. Model ini dirancang dengan menggunakan data dari Proyek Demonstrasi Deteksi Kanker Payudara (BCDDP), sebuah studi skrining yang mencakup hampir 300.000 wanita berusia 35 hingga 74 tahun antara tahun 1973 dan 1980. Versi modifikasinya disebut model National Cancer Institute-Gail atau Kanker Payudara Alat Penilaian resiko (BCRAT). Versi modifikasi berbeda dari model aslinya karena hanya berisi kanker payudara invasif, sedangkan versi aslinya berisi DCIS dan kanker invasive (Chae, 2020). Metode Gail berasal dari data Proyek Demonstrasi Deteksi Kanker Payudara (BCDDP), sebuah program yang terdiri dari lima layar mamografi tahunan di 29 pusat di AS. Melalui komponen resiko relatif multivariat dan resiko kanker payudara spesifik usia awal yang diperkirakan dari populasi BCDDP, model Gail dibentuk untuk memperkirakan resiko absolut kanker payudara invasif dan in situ (Chay *et al.*, 2012).

Model Gail digunakan untuk memprediksi resiko kanker payudara selama 5 tahun dengan menggunakan Alat Penilaian resiko Kanker Payudara yang tersedia di http://www.cancer.gov/bcrisktool/. Faktor resiko dikategorikan menurut petunjuk yang relevan dan termasuk usia saat menarche (7-11, 12-13, 41-54 tahun), usia kehamilan pertama (tidak melahirkan, 20 sampai 24, 25 sampai 29, 30 tahun), riwayat keluarga

keganasan pada kerabat tingkat pertama (tidak ada riwayat keluarga, riwayat keluarga positif pada satu kerabat, riwayat keluarga positif pada > 1 kerabat), dan masalah apakah subjek sebelumnya pernah menjalani biopsi payudara dan hasil terkait adalah hiperplasia atipikal atau tidak. Model Gail digunakan untuk memprediksi kanker payudara usia 35-85 tahun (Omranipour *et al.*, 2015). Resiko 5 tahun dianggap sebagai resiko rendah jika probabilitas berkembangnya kanker payudara dalam 5 tahun ke depan adalah ≤1,7% dan resiko tinggi jika probabilitasnya adalah >1,7%. Resiko seumur hidup dianggap resiko rendah bila kemungkinan terkena kanker payudara <20% dan resiko tinggi bila resikonya ≥ 20% (ElJilani *et al.*, 2020).

2.4.2 Keunggulan dan kelemahan Model Gail

Keunggulan model Gail yaitu validasi yang luas pada berbagai populasi perempuan selama lebih dari dua dekade (Bener *et al.*, 2019). Model Gail memiliki beberapa keterbatasan yaitu tidak memberikan prediksi resiko yang akurat untuk perempuan dengan kondisi tertentu, seperti yang sudah menderita kanker payudara, LCIS, atau DCIS; tidak dapat digunakan untuk wanita dengan riwayat pengobatan iradiasi dinding dada sebelumnya atau mutasi genetik yang diketahui terkait dengan kanker payudara; tidak dapat digunakan pada wanita di bawah usia 35 tahun; model hanya menanyakan berapa banyak kerabat tingkat pertama yang menderita kanker payudara dan bukan tentang usia diagnosis kanker payudara; tidak memperhitungkan riwayat keluarga kanker payudara di pihak ayah atau riwayat keluarga kanker payudara laki-laki; dan tidak menanyakan riwayat keluarga kanker ovarium. Hal tersebut mengabaikan resiko pada perempuan yang memiliki kerabat tingkat 2 dengan kanker payudara dan melebih-lebihkan resiko wanita yang telah menjalani biopsi payudara jinak (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013; Chae, 2020).

2.4.3 Validasi Model Gail

Penelitian sistematik review dilakukan di pada artikel yang diterbitkan antara 2013 dan 2018 dalam bahasa Inggris, Portugis, atau Spanyol tentang penggunaan model Gail dengan hasil bahwa model Gail memiliki penerapan yang berbeda dimana efektivitas dan resiko kanker payudara yang lebih besar ditemukan di negara maju

(Stevanato *et al.*, 2022). Penelitian di Turki menentukan resiko kanker payudara selama 5 tahun dan seumur hidup secara umum serta menentukan prediktor kanker payudara pada perempuan dengan menggunakan model Gail dengan hasil bahwa rerata resiko seumur hidup untuk kanker payudara masing-masing adalah 10,15±3,18 %. Usia yang lebih tinggi, usia kelahiran pertama, dan paritas; usia yang lebih rendah saat menarche; adanya menopause dan riwayat kanker payudara dalam keluarga lebih tinggi pada kelompok be resiko tinggi. Usia yang lebih tinggi, dan usia kelahiran pertama; usia yang lebih rendah saat menarche; riwayat keluarga kanker payudara, adanya menopause, dan paritas secara independen terkait dengan resiko kanker payudara yang lebih tinggi. Model Gail menjadi model prediksi resiko kanker payudara yang andal dan berguna untuk pengambilan keputusan klinis (Bener *et al.*, 2019).

Penelitian di India melaporkan bahwa usia dan usia saat melahirkan pertama >30 tahun ditemukan signifikan dan berhubungan dengan peningkatan resiko karsinoma payudara, tetapi usia saat menarche, riwayat keluarga, biopsi payudara sebelumnya, dan hiperplasia atipikal tidak signifikan. Model Gail dinilai, dan sensitivitasnya adalah 10,30% dan spesifisitas 96,30%. Nilai prediksi positif dan negatif adalah 73,62% dan 51,77%. Model Gail dinyatakan bukan alat penilaian resiko yang tepat untuk populasi tersebut (Kumar, Singh dan Mehta, 2020). Penelitian validasi model Gail di Australia pada 40.158 perempuan berusia 50-69 tahun untuk meneliti hubungan antara skor Gail dan kanker payudara invasif di masa depan diperoleh hasil bahwa selama rata-rata 4,3 tahun, model Gail memperkirakan 612 kanker payudara invasif dibandingkan dengan 564 kanker yang diamati dengan rasio (E/O) = 1,09. Model Gail dapat secara efektif mengelompokkan populasi usia 50-69 tahun yang disaring sesuai dengan resiko kanker payudara invasif di masa depan. Informasi ini memiliki potensi untuk mengaktifkan strategi penyaringan berbasis resiko yang lebih dipersonalisasi yang bertujuan untuk meningkatkan keseimbangan antara manfaat dan bahaya skrining (Nickson *et al.*, 2018).

2.4.4 Aplikasi model Gail dalam memprediksi kejadian kanker payudara

Penelitian di India menggunakan model Gail untuk memprediksi resiko kanker payudara pada pasien dengan kanker payudara, pasien dengan penyakit payudara

jinak, dan kontrol normal. Median skor Gail ketiga kelompok pasien adalah 7,5 ± 3,04 pada pasien kanker payudara, 8,2 ± 1,4 pada pasien penyakit payudara jinak, dan 7,8 ± 1,7 pada orang normal. Skor median Gail lebih rendah pada pasien dengan kanker payudara bila dibandingkan dengan orang normal. Model Gail tidak berguna dalam mengidentifikasi resiko kanker payudara pada wanita India. Ada kebutuhan untuk studi lebih lanjut untuk mengevaluasi faktor genetik dan lingkungan lainnya untuk membuat model yang sesuai untuk populasi India (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013).

Penelitian menggunakan data Proyek Skrining Kanker Payudara Singapura (SBCSP), uji coba skrining mamografi berskala nasional yang dilakukan antara Oktober 1994 dan Februari 1997, merupakan satu-satunya uji coba yang dilakukan di luar Amerika Utara dan Eropa untuk mengevaluasi kinerja Model Gail, kami membandingkan jumlah kasus kanker payudara invasif yang diperkirakan oleh model dengan jumlah kasus aktual yang diamati dalam 5 tahun dan 10 tahun tindak lanjut. Rasio perkiraan jumlah kasus kanker payudara invasif yang diamati dalam 5 tahun sejak skrining adalah 2,51. Model gail memperkirakan resiko kanker payudara secara berlebihan di semua kelompok umur, dengan perbedaan tertinggi di antara wanita yang lebih tua berusia 60 - 64 tahun. Model Gail juga memperkirakan resiko yang terlalu tinggi untuk 80% wanita teratas dengan prediksi resiko tertinggi. Model Gail terlalu memprediksi resiko kanker payudara invasif di negara maju Asia, dengan perbedaan terbesar terlihat pada wanita yang lebih tua berusia antara 60 dan 64 tahun. Alasan perbedaan tersebut kemungkinan multifaktorial, termasuk prevalensi kanker payudara yang benar-benar lebih rendah, serta prevalensi skrining mamografi yang lebih rendah secara lokal (Chay *et al.*, 2012).

Penelitian *cross-sectional* di Libya pada perempuan usia 35 hingga 85 tahun melaporkan bahwa rata-rata resiko 5 tahun dan seumur hidup masing-masing adalah 1,0 ± 0,6 dan 10,7 ± 4,8. Korelasi yang signifikan ditemukan antara resiko 5 tahun dan seumur hidup dan usia saat menarche, riwayat keluarga, biopsi payudara sebelumnya, dan etnis (ElJilani *et al.*, 2020). Penelitian penilaian resiko terkena kanker payudara pada perempuan Turki menggunakan model Gail diperoleh hasi bahwa usia rata-rata pasien adalah 45,0 ± 8,06 tahun. Sebanyak 6,1% pasien

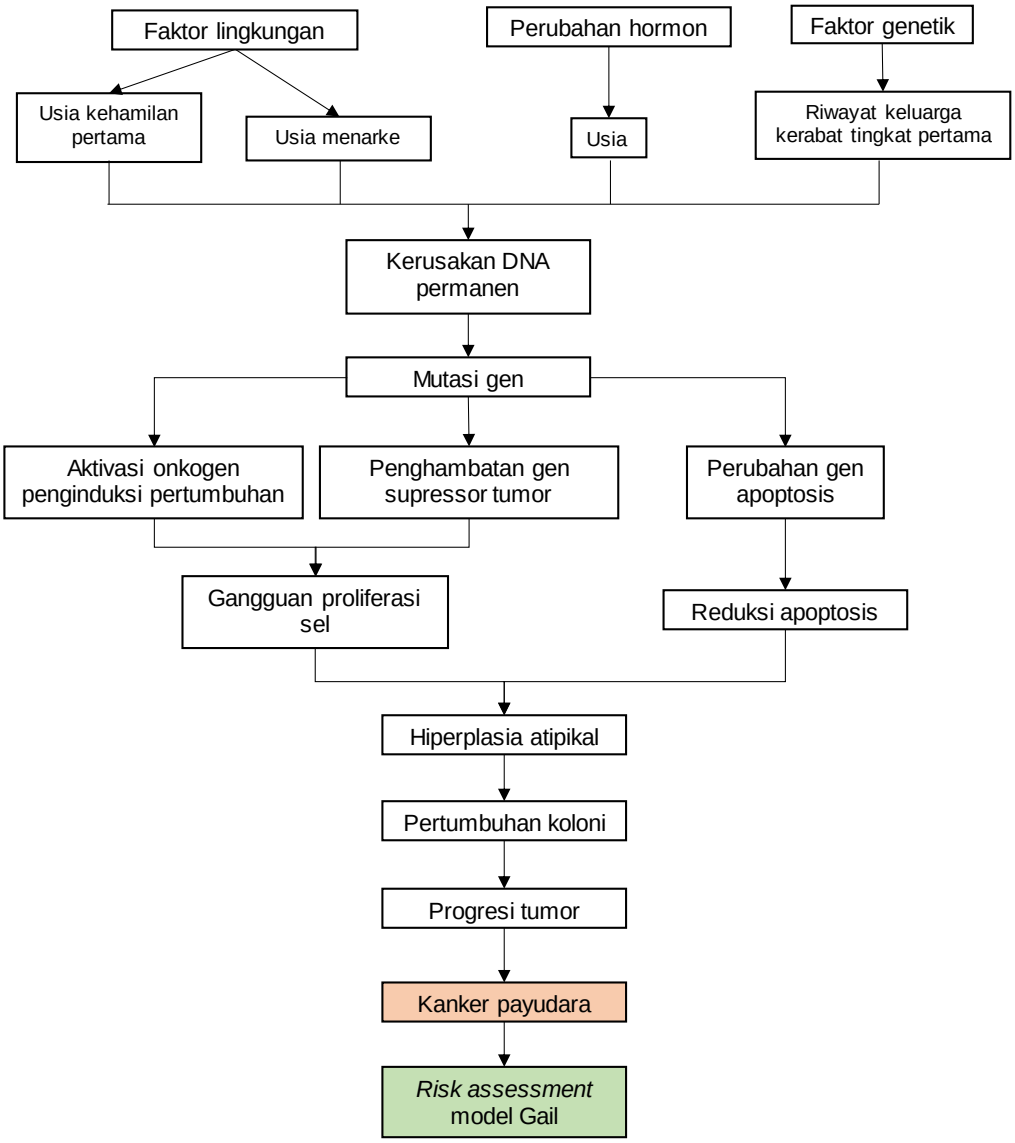
dilaporkan memiliki kerabat tingkat pertama yang menderita kanker payudara, dengan hanya empat wanita yang memiliki lebih dari satu kerabat tingkat pertama yang terkena dampak (1,7%). Rata-rata resiko kanker payudara lima tahun untuk semua perempuan adalah 0,88 ± 0 ,91%, dan 7,4 % pada perempuan memiliki resiko kanker payudara lima tahun >1,66%. Rata-rata resiko kanker payudara seumur hidup hingga usia 90 tahun adalah 9,3 ± 5,2%. Alat penilaian resiko kanker payudara dapat membantu dalam manajemen klinis pasien yang meminta saran terkait skrining dan pencegahan (Erbil *et al.*, 2015).

Penelitian di Irak menilai tingginya insiden kanker payudara dan efek diagnosis dini terhadap penurunan morbiditas dan mortalitas. resiko kanker payudara dihitung menggunakan Alat Penilaian BCRA (BCRAT) dari versi online Institut Kanker Nasional (Model Gail). Usia rata-rata perempuan adalah 45,46 ± 9,2 tahun. Rata-rata resiko kanker payudara lima tahun untuk semua perempuan adalah 0,95 ± 1,4%, dan 19 (7,6%) dari mereka memiliki resiko kanker payudara lima tahun > 1,7%. Rata-rata resiko kanker payudara seumur hidup sebesar 11,13 ± 4,7% dan 2,4% diantaranya memiliki resiko tinggi. Berdasarkan temuan ini, dapat disarankan agar menggunakan Model Gail untuk penilaian resiko kanker payudara dapat membantu penyedia layanan kesehatan di Irak untuk memperkirakan probabilitas individu mengembangkan kanker payudara untuk skrining dan pencegahan (OmranIssa, Farhood dan Madlool, 2021). Hasil serupa pada penelitian di Irak lainnya bahwa rata-rata resiko kanker payudara lima tahun untuk semua perempuan sebesar 1,25 ± 1,46%, dan 14,15% diantaranya memiliki resiko kanker payudara lima tahun >1,7%. Rata-rata resiko kanker payudara seumur hidup hingga usia 90 tahun sebesar 13,11 ± 12,76% dan 7,54% diantaranya be resiko tinggi (OmranIssa, Farhood dan Madlool, 2021).

Penelitian di Iran membandingkan pasien kanker payudara dan jumlah yang sama pada kelompok kontrol dengan hasil bahwa tidak ada perbedaan statistik yang berarti pada usia menarche, usia pertama kali melahirkan hidup, dan nulipara antara kelompok kasus dan kontrol. Rata-rata lima tahun resiko kanker payudara pada kelompok kasus dan kontrol tidak memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik. Selain itu, tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara resiko

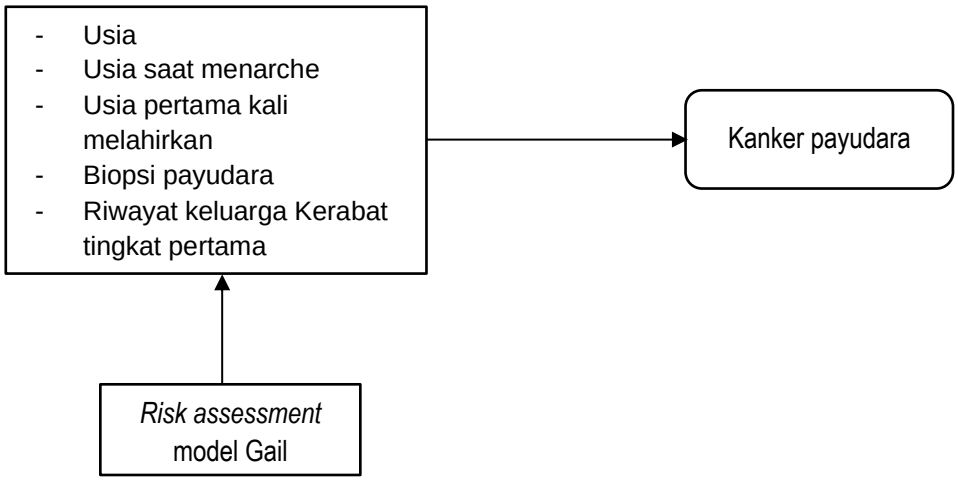
komparatif dan resiko kanker payudara seumur hidup. Rendahnya resiko yang diestimasi oleh model Gail di antara pasien dengan kanker payudara serta tidak adanya perbedaan statistik yang berarti dalam estimasi resiko oleh model ini antara kelompok kasus dan kelompok kontrol menunjukkan bahwa model Gail kurang efisien dalam menentukan resiko kanker payudara. dalam masyarakat Iran (Farahmand *et al.*, 2017). Penelitian di Arab Saudi diperoleh hasil bahwa rata-rata resiko kanker payudara lima tahun sebesar 0,87±0,93 dan seumur hidup sebesar 9,6±5,4. Menurut model linier umum, prediktor resiko kanker payudara adalah usia, usia menarche, usia kehamilan pertama, riwayat keluarga, IMT, asupan buah dan sayuran, dan asupan daging. Penelitian ini memberikan informasi baru mengenai faktor potensial resiko kanker payudara invasif lima tahun dan seumur hidup di antara wanita Saudi. Selain itu, dapat memastikan bahwa model Gail adalah alat penilaian resiko kanker payudara yang sesuai untuk perempuan Arab Saudi untuk pencegahan dini, khususnya di kalangan perempuan dengan resiko tinggi (Al Otaibi, 2017).

2.5. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

Keterangan:

: variabel bebas

: variabel terikat

: arah Hubungan

2.7. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu ada hubungan signifikan antara rata-rata persentase resiko kanker payudara lima tahun (model Gail) dengan kejadian kanker payudara.