

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker Payudara merupakan kanker terbanyak di Indonesia hingga tahun 2020 dengan jumlah penderita 65 ribu jiwa, 22.430 jiwa di antaranya meninggal (World Health Organization, 2020). Kanker payudara merupakan kanker paling sering dijumpai pada wanita dan menjadi urutan kedua sebagai penyebab kematian terkait kanker setelah kanker paru, dengan kasus baru di Amerika Serikat sebesar 264.121 kasus dilaporkan di kalangan wanita, 42.280 wanita di antaranya meninggal, untuk setiap 100.000 wanita, 130 kasus baru dan 19 wanita meninggal (CDC, 2019). Penyakit ini menjadi masalah kesehatan yang cenderung terus meningkat setiap tahunnya (Hero, 2020).

American Cancer Society (2020) memaparkan beberapa faktor risiko kanker payudara ditinjau dari gaya hidup (bisa diubah) yaitu minum alkohol, kelebihan berat badan, tidak aktif beraktivitas fisik, tidak memiliki anak, tidak menyusui, suntikan hormon untuk *birth control*, Menopausal hormone therapy dan implan payudara, sementara dari segi faktor yang tidak bisa diubah yaitu perempuan, usia, gen BRCA1 dan BRCA2, riwayat keluarga, riwayat tumor/kanker sebelumnya, berbadan tinggi, jaringan payudara yang padat, memiliki tumor jinak pada payudara, haid sebelum usia 12 tahun, menopause, terpapar radiasi dan diethylstilbestrol (DES).

Faktor risiko kanker payudara diteliti menggunakan metode *case control* di RSUD Kudus menunjukkan hasil adanya hubungan riwayat obesitas, usia melahirkan, riwayat pemberian ASI, dan usia menarche terhadap kejadian kanker (Anggorowati, 2013). Hasil uji regresi logistik bersyarat pada penelitian (2021) menunjukkan bahwa ada pengaruh usia menarche, riwayat



menyusui dan riwayat keluarga terhadap kanker payudara di RSUP H. Adam Malik.



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Mengingat beban penyakit, mengidentifikasi wanita berisiko tinggi maka perlu untuk melakukan skrining yang lebih sering dengan mamografi yang tepat untuk menekan angka keparahan dan kematian penyakit akibat kanker payudara. Berdasarkan fakta di lapangan kendala – kendala yang dihadapi dalam pelaksanaan Pengendalian Penyakit Kanker adalah seperti masih kurangnya kesadaran masyarakat untuk melakukan deteksi dini kanker payudara dan leher rahim dan keterbatasan dana untuk melakukan deteksi dini rencana tindak lanjut yang perlu dilakukan (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2020).

Dalam perkembangan dunia medis, banyak model penilaian risiko kanker payudara telah dikembangkan (Cintolo-Gonzalez *et al.*, 2017). Meskipun banyaknya model risiko mereka belum diterapkan secara luas untuk memandu skrining keputusan dalam pengaturan klinis rutin. Hal ini disebabkan karena kurangnya kejelasan tentang model risiko mana yang akan digunakan, akurasi model risiko yang terbatas, dan waktu yang diperlukan untuk melakukan penilaian risiko dan menginterpretasikan hasil (McCarthy *et al.*, 2020). Model yang berkembang saat ini adalah model Gail, BRCAPRO dan *Model Tyrer Cuzick Breast Cancer Risk Assessment*.

Penelitian Vianna *et al* (2019) yang membandingkan kinerja model penilaian risiko kanker payudara Gail dan Tyrer-Cuzick menunjukkan bahwa model Tyrer-Cuzick lebih tepat dengan kondisi telah memfilter sampai penelitian berdasarkan perawatan primer dengan kuesioner FHS-7. Berdasarkan perhitungan risiko seumur hidup, risiko 10 tahun kedepan, dan risiko mutasi gen BRCA, penanganan lebih lanjut pada wanita



iliki kerabat terdiagnosa kanker payudara dapat dilakukan sejak dini. Ada panduan digunakan di beberapa negara untuk tatalaksana wanita berisiko kanker payudara (Gadzicki *et al.*, 2011).

Panduan dari NICE yang merupakan panduan di negara Inggris, menyatakan bahwa wanita dengan risiko seumur hidup diatas 17% harus segera dirujuk ke pelayanan tingkat dua. Jika diketahui memiliki risiko mutasi gen BRCA diatas 20%, wanita tersebut harus segera dirujuk ke spesialis genetika pada pelayanan tersier. Riwayat keluarga yang memiliki 20% kemungkinan untuk berkembang menjadi mutasi BRCA merupakan kandidat yang cocok untuk melakukan tes genetika. Pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) setiap tahun ditawarkan kepada wanita yang diperkirakan memiliki mutasi BRCA, memiliki risiko 10 tahun mendatang lebih tinggi dari 8% pada umur 30 – 39 tahun, 20% pada umur 40-49 tahun, atau 12% pada umur berapapun (Gadzicki *et al.*, 2011).

Para peneliti mengamati kalibrasi dan diskriminasi keseluruhan yang lebih baik untuk Tyrer-Cuzick daripada model Gail dalam hal ini kelompok berisiko tinggi. Oleh karena itu, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa Model Tyrer-Cuzick bekerja secara akurat dalam identifikasi risiko sedang hingga tinggi untuk mengembangkan BC, dan saat ini itu adalah instrumen yang termasuk nomor terbesar faktor risiko BC yang valid (Amir *et al.*, 2003). Menimbang besarnya permasalahan kanker sebagai masalah yang mendunia dan berbagai kendala yang dihadapi para tenaga kesehatan dalam mendeteksi di sini kanker payudara, serta adanya latar payudara belakang penelitian-penelitian sebelumnya terkait faktor risiko dan berbagai metode skrining, maka peneliti merasa tertarik menggali dan mengkaji lebih dalam terkait akurasi penilaian faktor risiko risiko kanker payudara dengan *Model Tyrer Cuzick* terhadap kejadian kanker payudara.



B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana validasi penilaian risiko kanker payudara dengan *Model Tyrer Cuzick* terhadap kejadian kanker payudara di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo ?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Akurasi penilaian risiko kanker payudara dengan *Model Tyrer Cuzick* terhadap kejadian kanker payudara.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai risiko pada pasien kanker payudara dengan menggunakan penilaian risiko *Model Tyrer Cuzick*.
- b. Untuk membandingkan skor risiko berdasarkan penilaian risiko *Model Tyrer Cuzick* antara setiap pasien kanker payudara.
- c. Untuk mengukur sensitivitas, spesifitas dan cut – off model *Tyrer Cuzick Breast Cancer Risk Assessment* dalam menilai risiko sepuluh tahun kanker payudara.
- d. Menguji kalibrasi dan determinasi *Model Tyrer Cuzick Breast Cancer Risk Assessment* terhadap kejadian kanker payudara.

D. Manfaat Penelitian

1. Dalam Pengembangan Ilmu

- a. Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah terkait risiko kanker payudara;
- b. Menjadi bahan pertimbangan dalam penyusunan penelitian penilaian risiko kanker payudara



jadi salah satu acuan yang bisa digunakan untuk memperkaya ilmu pengetahuan pada umumnya dan dibidang kedokteran

2. Dalam Pengembangan Penelitian

- a. Untuk mengenali sejak dini risiko kanker payudara pada masyarakat
- b. Meningkatkan kesadaran dalam menekan risiko kanker payudara
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data atau informasi tambahan terhadap kemajuan terkait model penilaian risiko kanker payudara.



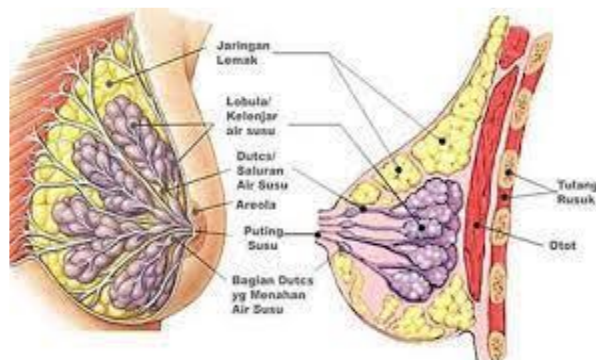
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi dan Fisiologi Payudara

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 fascia 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, 2020).



Gambar 1. Anatomi Payudara (Nia, 2020)

Perdarahan payudara terutama berasal dari cabang a.perforantes anterior mammae interna, a.toracalis lateralis yang bercabang dari a.aksila, dan pa a.interkostalis. Kulit payudara dipersarafi oleh cabang plexus servikalis interkostalis. Jaringan kelenjar payudara sendiri diurus oleh saraf simpatik.



Aliran limfe dari payudara sekitar 75% menuju ke aksila, sisanya ke kelenjar



Optimized using
trial version
www.balesio.com

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 and 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 fascia superfisial dinding torak ventral yang berkembang menonjol tegak dari subklavikula sampai dengan costae atau intercostae kelima sampai keenam (Nia, 2020)

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 kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu (Nia, 2020).



Kelenjar payudara dalam perannya sangat dipengaruhi oleh hormon dari 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 perimenopause 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 and Farhadi, 2015).

B. Kanker Payudara

1. Definisi

Kanker adalah sekelompok penyakit yang menyebabkan sel-sel di dalam tubuh berubah dan tumbuh tak terkendali. Sebagian besar jenis sel kanker akhirnya membentuk benjolan atau massa yang disebut tumor, dan dinamai sesuai dengan bagian tubuh dimana tumor berasal, sebagian besar kanker payudara dimulai di bagian jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar susu, yang disebut lobulus dan saluran yang menghubungkan lobulus ke puting. Sisa payudara terdiri jaringan lemak, ikat dan limfatik (ACS, 2015).

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang memiliki ciri-ciri klinis berupa benjolan yang makin membesar oleh karena pertumbuhan sel secara abnormal dan tidak terkendali yang dapat merusak jaringan sekitarnya dan menvebar ke tempat yang jauh dari asalnya (Arafah and Notobroto, 2017).

arkan definisi kanker di atas maka kanker payudara dapat didefinisikan i keadaan sel penyusun jaringan payudara yang telah kehilangan kemampuan

endalian dan mekanisme normalnya, sehingga terjadi proliferasi sel secara



cepat dan tak terkendali (Sinaga and Ardayani, 2016). Pada INFODATIN (2016) mendefinisikan kanker payudara sebagai tumor ganas yang tersusun dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang secara tak terkendali sehingga dapat menyebar diantara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian organ lain. Hingga saat ini kanker payudara masih menjadi jenis kanker paling sering terjadi pada wanita di negara berkembang dan menjadi penyebab kematian wanita ke-2 di Amerika Serikat (Avryna, Wahid and Fauzar, 2019). Data GLOBOCAN (2012) menunjukkan kanker payudara menjadi urutan kelima sebagai penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan sementara itu menjadi penyebab kematian tersering pada populasi wanita di negara yang kurang berkembang (324.000 kematian). Pada data GLOBOCAN (2018) menunjukkan bahwa terdapat 2.088.849 kasus baru kanker payudara di dunia pada semua umur dan jenis kelamin dengan angka kematian sebesar 626.679 jiwa, sedangkan di Asia Tenggara tercatat 137.514 kasus kanker payudara dengan angka kematian sebesar 50.935 jiwa. Di Indonesia, kejadian kanker payudara mengalami peningkatan pada 2013 dengan prevalensi tertinggi adalah provinsi Jawa Tengah 11.511 dan Jawa Timur 9.688 (INFODATIN, 2016)

C. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Kanker payudara biasanya tidak menghasilkan gejala saat tumor kecil dan paling mudah diobati. Oleh karena itu, sangat penting bagi wanita untuk mengikuti panduan deteksi dini kanker payudara. Bila kanker payudara telah tumbuh dengan ukuran yang bisa dirasakan, tanda fisik yang paling umum adalah benjolan tanpa rasa sakit. Kadang kanker payudara bisa menyebar ke kelenjar getah bening ketiak dan menimbulkan benjolan atau pembengkakan, bahkan sebelum tumor payudara asli terdeteksi untuk bisa dirasakan. Tanda dan gejala yang kurang umum termasuk nyeri



payudara atau berat, perubahan terus menerus pada payudara dan kelainan puting seperti discharge spontan (terutama jika berdarah), erosi, atau retraksi. Penting untuk dicatat bahwa rasa sakit tidak menunjukkan adanya atau tidak kanker payudara, setiap perubahan gigih di payudara harus dievaluasi oleh dokter segera mungkin (ACS, 2015).

Menurut Otto (2010) pada tahap awal, biasanya tidak merasakan sakit atau tidak ada tanda-tandanya sama sekali. Namun, ketika tumor semakin membesar:

1. Masa (terutama jika keras, ireguler, dan tidak nyeri tekan) atau penebalan pada payudara, atau daerah aksila. Timbul benjolan pada payudara yang dapat diraba dengan tangan, makin lama benjolan makin mengeras dan bentuknya tidak beraturan. Benjolan di payudara dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit, tetapi sebagian besar adalah benjolan jinak, benjolan jada dapat berbentuk padat (fibroadenoma, FAM, lipoma) atau berisi cairan (kista)
2. Bentuk, ukuran atau berat salah satu payudara berubah
3. Timbul benjolan kecil
4. Keluar darah, nanah atau cairan encer dari puting susu. Cairan yang bercampur darah biasanya disebabkan karena adanya tumor jinak pada kelenjar payudara atau kanker payudara. Cairan yang berwarna kehijauan biasanya disebabkan oleh benjolan jinak, sedangkan cairan yang bernanah dan berbau amis disebabkan oleh infeksi payudara.
5. Kulit payudara mengerut seperti kulit jeruk
6. Bentuk atau arah puting berubah, misalnya puting susu tertekan ke dalam
7. Retraksi atau inversi puting susu



utan atau pelekukan kulit di sekitarnya
ang bersisik di sekeliling puting susu

D. Faktor Risiko Kanker Payudara

1. Faktor Demografi

a. Jenis Kelamin

Kanker payudara merupakan kanker yang sering terjadi pada wanita dan jarang terjadi pada pria. Jumlah kasus kanker payudara pada pria terhitung kurang dari 1%. Kasus kanker payudara pada pria biasanya dialami oleh pria berusia tua yang memiliki ketidakseimbangan hormon, sering terpapar sinar radiasi, atau memiliki riwayat keluarga yang mengalami kanker payudara sebelumnya (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

b. Usia

Setelah jenis kelamin, usia merupakan faktor resiko penting pada kanker payudara. Tingkat kejadian kanker payudara terus meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia (Momenimovahed dan Salehiniya, 2019). Wanita usia > 30 tahun beresiko lebih tinggi mengalami kanker payudara, dan resiko bertambah hingga usia 50 tahun dan setelah menopause. Hal ini disebabkan karena wanita usia tua lebih lama terpajan hormon estrogen dan progesteron (Hasanah, Yuliani and St, 2017) yang keduanya berfungsi dalam kontrol pertumbuhan dan perkembangan payudara (Di Sibio *et al.*, 2016).

c. Golongan Darah

Hasil studi menunjukkan Wanita yang memiliki golongan darah A dan rhesus positif memiliki resiko lebih tinggi untuk mengalami kanker payudara daripada wanita yang memiliki golongan darah AB dan rhesus negatif yang memiliki resiko lebih rendah. Meskipun hasil studi tersebut telah dikonfirmasi h suatu penelitian pada tahun 2015, banyak peneliti yang tidak menemukan ungkungan antara golongan darah dengan resiko kanker payudara, sehingga



faktor resiko ini masih menjadi kontroversial (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

2. Faktor Hormonal

a. Pil kontrasepsi

Penggunaan pil kontrasepsi dapat meningkatkan kejadian kanker payudara setelah penggunaan dihentikan selama 5-10 tahun (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

b. Postmenopausal Hormon Therapy

Menggunakan terapi kombinasi hormon setelah menopause dapat meningkatkan resiko kanker payudara dan peningkatan resikonya akan terlihat minimal 2 tahun setelah penggunaan (American Cancer Society, 2017).

3. Faktor yang berhubungan dengan payudara

a. Menyusui

Menyusui merupakan *protective factor* dari kanker payudara. tingkat perlindungan semakin meningkat seiring dengan semakin lama waktu menyusui (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

b. Tumor jinak payudara

Hubungan tumor jinak pada payudara dengan peningkatan risiko kanker payudara bergantung pada gambaran histopatologi dan riwayat keluarga yang memiliki kanker payudara (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

4. Gaya hidup

a. Obesitas

Hubungan obesitas dengan kanker payudara disebabkan oleh karena makin banyak jaringan lemak maka semakin banyak estrogen diproduksi. Hal ini juga berhubungan dengan kadar insulin, seseorang dengan obesitas



cenderung memiliki kadar insulin yang tinggi yang dapat merangsang pertumbuhan sel kanker (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

b. Konsumsi alkohol

Risiko kanker payudara meningkat pada seseorang yang gemar mengkonsumsi alkohol. Hal ini disebabkan oleh alkohol yang bersifat karsinogenik (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

c. Durasi tidur

Tidak ada hubungan antara lama durasi tidur dengan peningkatan faktor risiko kanker payudara (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

d. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik dapat mengurangi mortalitas dan morbiditas kanker payudara (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

e. Merokok

Menjadi perokok aktif pasca menopause atau dalam kehamilan meningkatkan risiko kanker payudara. Pada perokok pasif pun juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

f. Bekerja larut malam

Bekerja hingga larut malam berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Hal ini terjadi karena terpapar cahaya buatan dapat mengurangi tingkat melatonin yang efeknya dapat meningkatkan kadar estrogen tubuh sehingga tubuh menjadi lebih rentan terhadap kanker payudara (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).



5. Faktor Keturunan

a. Faktor genetic

Sekitar 40% kasus kanker payudara terjadi secara turun-temurun. Penyebab tersering ialah mutasi gen BRCA1 dan BRCA 2 yang diwarisi secara autosomal dominan (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

b. Riwayat keluarga dengan kanker payudara

Penting untuk diketahui 8 dari 10 wanita yang mengalami kanker payudara tidak memiliki riwayat keluarga dengan kanker payuudara. Risiko dapat meningkat dua kali lipat pada wanita yang memiliki kerabat tingkat pertama (ibu, saudara perempuan kandung, anak perempuan) dengan kanker payudara (American Cancer Society, 2017)

6. Faktor Reproduksi

a. Usia Menarche dan Menopause

Faktor resiko ini berhubungan dengan lama waktu pajanan estrogen dan progesteron endogen yang keduanya merupakan hormon yang dapat mempengaruhi kontrol perkembangan dan pertumbuhan payudara (Di Sibio *et al.*, 2016). Menarche dini (< 12 tahun) dan menopause yang terlambat (> 55 tahun) (Kemenkes RI, 2017) dapat meningkatkan faktor resiko kanker payudara (Sun *et al.*, 2017). Hal ini disebabkan oleh karena semakin muda usia menarche dan semakin lama waktu menopause maka semakin panjang waktu untuk payudara mendapat pajanan oleh estrogen (Shoeb, Pinate and Shingade, 2017)

b. Usia Kehamilan Aterm Pertama

Faktor resiko ini memiliki efek protektif terhadap kanker payudara yang tergantung pada usia saat kehamilan pertama (Momenimovahed dan ehiniya, 2019). Perempuan dengan usia kehamilan aterm pertama > 35 tahun



memiliki peningkatan faktor resiko terhadap kanker payudara. Semakin tua usia (>35 tahun) pada kehamilan aterm pertama maka efek protektif kanker payudara semakin menurun, begitupun sebaliknya semakin muda usia (< 35 tahun) maka efek protektifnya semakin meningkat (Meier-Abt, Bentires-Alj and Rochlitz, 2015). Efek protektif pada kehamilan aterm pertama di usia muda (< 35 tahun) muncul tidak lepas dari peran struktur genetik pada sel penyusun payudara yang mengalami perubahan yang dapat menghambat sel payudara untuk bertransformasi menjadi bersifat karsinogenik (Yuliani, 2017).

c. Aborsi

Aborsi masih menjadi kekhawatiran oleh karena dianggap mengganggu siklus fisiologi hormonal saat kehamilan sehingga dapat meningkatkan risiko kanker payudara (American Cancer Society, 2017). Meskipun angka kejadian aborsi yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko pengembangan kanker payudara, namun terdapat 53 studi epidemiologi menunjukkan aborsi yang diinduksi maupun yang alami tidak meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara. Perbedaan inilah yang membuat aborsi masih menjadi faktor risiko yang kontroversial (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

E. Etiologi dan Patogenesis

Etiologi kanker payudara hingga saat ini belum sepenuhnya dapat dijelaskan dan dimengerti, namun terdapat 3 hal yang penting dan berhubungan dengan patogenesis kanker payudara (Kumar *et al.*, 2015) yaitu:

1. Genetik



Sekitar 10% kanker payudara berhubungan dengan mutasi yang diwariskan (Kumar *et al.*, 2015). Terdapat 2 teori hipotesis yang menjelaskan inisiasi dan perkembangan kanker payudara dapat terjadi. Teori pertama adalah *the cancer stem*

cell theory. Teori ini menjelaskan bahwa semua subtipe kanker payudara berasal dari sel induk yang sama (*progenitor cell*). Teori kedua adalah *stochastic theory*. Teori ini menjelaskan bahwa subtipe kanker payudara yang lain berasal dari 1 *stem cell* atau dari sel yang telah berdiferensiasi. Kedua teori di atas dapat terjadi secara acak yang jika terakumulasi akan menjadi kanker payudara (Sun *et al.*, 2017).

2. Pengaruh Hormon

Ketidakseimbangan hormon sangat berperan penting dalam progressivitas kanker payudara. Beberapa faktor risiko seperti usia subur yang lama, nuliparitas, dan usia lanjut saat memiliki anak pertama menunjukkan peningkatan pajanan ke kadar estrogen yang tinggi saat siklus menstruasi. Hormon estrogen memiliki peranan merangsang faktor pertumbuhan oleh sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker. Hipotesis saat ini diduga reseptor estrogen dan progesteron yang secara normal terdapat di epitel payudara, mungkin berinteraksi dengan promotor pertumbuhan, seperti transforming growth factor α (berkaitan dengan faktor pertumbuhan epitel), platelet-derived factor, dan faktor pertumbuhan fibroblas yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara, untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor (Nadeak, Ishak and Setiawan, 2022).

3. Lingkungan

Pengaruh lingkungan terhadap insiden kanker payudara berbeda-beda setiap kelompok oleh karena secara genetis homogen dan perbedaan geografi dalam prevalensi. Faktor lingkungan yang cukup berperan penting adalah radiasi dan estrogen eksogen (Nadeak, Ishak and Setiawan, 2022).



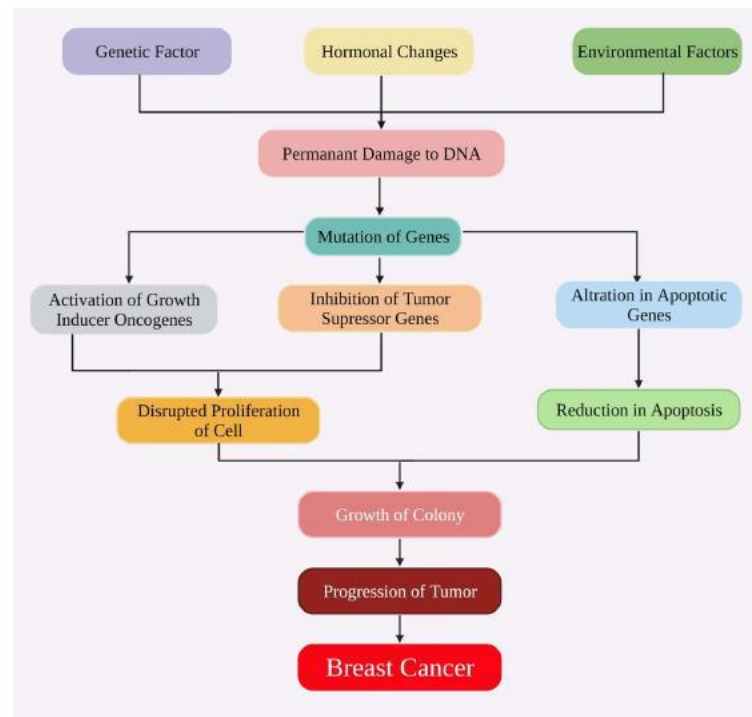
i Kanker Payudara

mor payudara biasanya dimulai dari hiperproliferasi duktus, dan kemudian ig 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 (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).

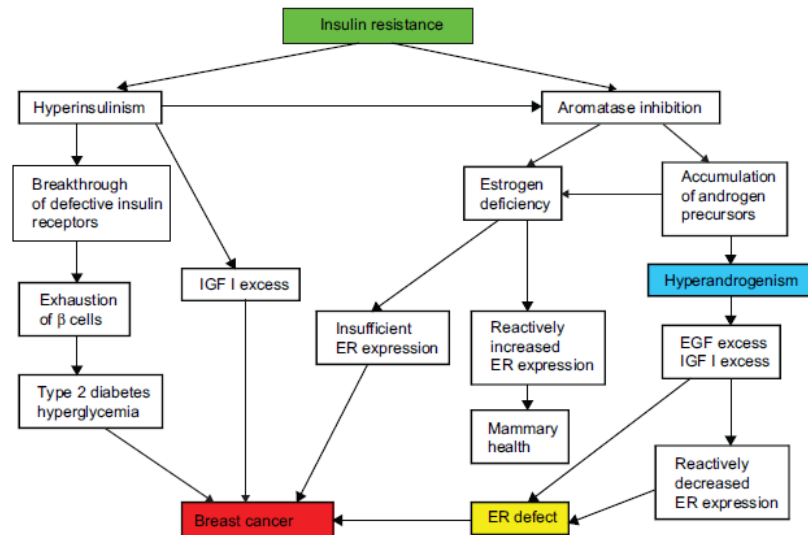




Gambar 2. Patofisiologi kanker payudara berkaitan dengan faktor resiko
 Sumber: (Alharbi *et al.*, 2022)

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 3, 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).

G. Manifestasi Klinik Kanker Payudara

Menurut Dewi dan Hendrati (2015) pasien biasanya sering datang dengan sebagai berikut:



pat benjolan pada payudara yang dapat diraba, semakin mengeras, tidak ran, dan terasa nyeri.

2. Perubahan bentuk dan ukuran payudara, biasanya terjadi pembengkakan di salah satu payudara.
3. Retraksi dan gatal pada puting susu



Gambar 4. Retraksi Puting Susu Pada Kanker Payudara
(Inflammatory Breast Cancer Research Fondation, 2016)

4. Terjadi pengerutan kulit payudara sehingga menyerupai kulit jeruk (peau d'orange)



Gambar 5. Gambaran Peau D'orange Pada Kanker Payudara
(IBCRF, 2016)

5. Payudara mengeluarkan cairan abnormal berupa nanah, darah, cairan encer atau air susu tua yang tidak hamil maupun tidak menyusui.



6. Pada stadium lanjut dapat dijumpai gejala seperti nyeri tulang, pembengkakan lengan, ulserasi kulit, dan penurunan berat badan.

H. 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

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

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) *Cancer Antigen 15-3* (CA 15-3) disebut dengan *carbohydrate –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 *carcinoma 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 dalam 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 Hispatologi

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 salah satu pemeriksaan yang penting dalam menentukan subtype kanker payudara. Pemeriksaan IHK pada kanker payudara berperan dalam membantu menentukan prediksi respons terapi 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).

I. Prognosis

Penelitian Cao dan Lu (2016) menunjukkan 80-90% penderita kanker payudara dapat bertahan hidup selama ≥ 5 tahun. Apabila ditinjau dari stadiumnya, pada stadium 1-3 (tanpa metastase jauh) dianggap masih bisa disembuhkan sedangkan pada stadium 4 (dengan metastase jauh) dianggap tidak bisa disembuhkan. Meskipun demikian mayoritas perbaikan dalam kelangsungan hidup penderita kanker payudara dapat ditingkatkan melalui peningkatan pengetahuan yang lebih baik terhadap perkembangan penyakitnya, sehingga perawatan yang digunakan menjadi lebih efektif.

Tabel 1. Prognosis Kanker Payudara Stadium 5-year Relative Survival

Stadium	5 year Relative Survival
0	100%
I	100%
II	93%
III	72%
IV	22%

Sumber : Nadeak, 2015

Menurut panduan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) (2014), stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi Tumor-Nodus-Metastasis (TNM) American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018, berdasarkan pada morfologi tumor yang akan menentukan prognosis, yaitu ukuran dari tumor primer (T), ada tidaknya keterlibatan kelenjar limfe (N), dan adanya metastasis (M) (American Cancer Society, 2021) Adapun kategori menurut AJCC tahun 2018



ikut:

1. Tahap Tumor primer (T)

TX: Tumor primer tidak dapat dinilai.

T0: Tidak ada bukti tumor primer.

Tis: Karsinoma in situ (DCIS, atau penyakit Paget payudara tanpa tumor terkait massa)

T1 (termasuk T1a, T1b, dan T1c): Tumor berdiameter 2 cm (3/4 inci) atau kurang.

T2: Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm (2 inci).

T3: Tumor berdiameter lebih dari 5 cm.

T4 (termasuk T4a, T4b, T4c, dan T4d): Tumor dengan ukuran berapa pun tumbuh ke dinding dada atau kulit, termasuk kanker payudara inflamasi.

Pentahapan kelenjar getah bening untuk kanker payudara didasarkan pada bagaimana kelenjar terlihat di bawah mikroskop, dan telah berubah seiring dengan kemajuan teknologi. Metode yang lebih baru memungkinkan untuk menemukan kelompok sel kanker yang semakin kecil, tetapi para ahli belum melakukannya yakin seberapa besar simpanan kecil sel kanker ini memengaruhi pandangan.

Belum jelas berapa banyak kanker di kelenjar getah bening yang dibutuhkan untuk melihat perubahannya pandangan atau pengobatan. Ini masih dipelajari, tetapi untuk saat ini, deposit sel kanker harus mengandung setidaknya 200 sel atau setidaknya 0,2 mm (kurang dari 1/100 inci) untuk itu untuk mengubah tahap N. Area penyebaran kanker yang lebih kecil dari 0,2 mm (atau kurang dari 200 sel) tidak mengubah stage, tetapi direkam dengan singkatan (i+ atau mol+) yang menunjukkan jenis uji khusus yang digunakan untuk mencari penyebaran.



Jika luas penyebaran kanker minimal 0,2 mm (atau 200 sel), tetapi masih lebih besar dari 2 mm, itu disebut mikrometastasis (satu mm kira-kira seukuran butir beras). Mikrometastasis dihitung hanya jika tidak ada area kanker yang

lebih luas menyebar. Area penyebaran kanker yang lebih besar dari 2 mm diketahui memengaruhi pandangan dan lakukan perubahan tahap N. Area yang lebih besar ini terkadang disebut makrometastasis, tetapi lebih sering disebut metastasis.

2. Tahap Nodus (N)

NX: Kelenjar getah bening terdekat tidak dapat dinilai (misalnya, jika diangkat sebelumnya).

N0: Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat.

N0(i+): Area penyebaran kanker mengandung kurang dari 200 sel dan lebih kecil dari 0,2 mm. Singkatan "i+" berarti sejumlah kecil sel kanker (disebut terisolasi sel tumor) terlihat pada pewarnaan rutin atau ketika jenis teknik pewarnaan khusus, disebut imunohistokimia, digunakan.

N0(mol+): Sel kanker tidak dapat dilihat pada kelenjar getah bening ketiak (walaupun menggunakan alat khusus nodal), tetapi jejak sel kanker terdeteksi menggunakan teknik yang disebut RT-PCR. RTPCR adalah tes molekuler yang dapat menemukan sel kanker dalam jumlah sangat kecil.

N1: Kanker telah menyebar ke 1 sampai 3 kelenjar getah bening aksila (ketiak), dan/atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening mammae internal (yang dekat tulang dada) pada getah bening sentinelbiopsi nodus.

N1a: Kanker telah menyebar ke 1 sampai 3 kelenjar getah bening di bawah lengan dengan minimal satu area kanker menyebar lebih besar dari 2 mm.

N1b: Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening mammae internal di sisi yang sama dengan kanker, tetapi penyebaran ini hanya dapat ditemukan pada biopsi



jar getah bening sentinel (tidak menyebabkan pembesaran kelenjar getah bening).

k N1a dan N1b berlaku.

N2: Kanker sudah menyebar ke 4 sampai 9 kelenjar getah bening di bawah lengan, atau kanker sudah membesar kelenjar getah bening mamaria interna

N2a: Kanker telah menyebar ke 4 sampai 9 kelenjar getah bening di bawah lengan, dengan minimal satu area kanker menyebar lebih besar dari 2 mm.

N2b: Kanker telah menyebar ke satu atau lebih kelenjar getah bening mammae internal yang menyebabkannya menjadi membesar.

N3: meliputi tahapan berikut ini:

N3a: baik: Kanker telah menyebar ke 10 atau lebih kelenjar getah bening ketiak, dengan setidaknya satu area kanker menyebar lebih besar dari 2 mm, atau kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di bawah tulang selangka (infraclavicular node), dengan setidaknya satu area penyebaran kanker lebih besar dari 2 mm.

N3b: Kanker ditemukan di setidaknya satu kelenjar getah bening aksila (dengan setidaknya satu area kanker menyebar lebih dari 2 mm) dan telah memperbesar kelenjar getah bening mammae internal, atau Kanker telah menyebar ke 4 atau lebih kelenjar getah bening aksila (dengan setidaknya satu area kanker menyebar lebih besar dari 2 mm), dan ke kelenjar getah bening mamaria internal di sentinel biopsi kelenjar getah bening.

N3c: Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di atas tulang selangka (simpul supraklavikula) di sisi yang sama dengan kanker dengan setidaknya satu area penyebaran kanker lebih besar dari 2 mm.



metastatis (M)

Kategori M untuk kanker payudara M diikuti dengan 0 atau 1 menunjukkan

apakah kanker telah menyebar ke organ yang jauh – untuk misalnya paru-paru, hati, atau tulang.

M0: Tidak ada penyebaran jauh ditemukan pada x-ray (atau tes pencitraan lainnya) atau dengan pemeriksaan fisik.

cM0(i+): Sejumlah kecil sel kanker ditemukan dalam darah atau sumsum tulang (hanya ditemukan dengan tes khusus), atau area kecil penyebaran kanker (tidak lebih besar dari 0,2 mm) ditemukan di

kelenjar getah bening jauh dari ketiak, tulang selangka, atau daerah mammae internal.

M1: Kanker telah menyebar ke organ jauh (paling sering ke tulang, paru-paru, otak, atau hati)

seperti yang terlihat pada tes pencitraan atau pemeriksaan fisik, dan/atau biopsi dari salah satu area ini

membuktikan kanker telah menyebar dan lebih besar dari 0,2 mm.

Contoh menggunakan TNM melihat karena banyak sekali faktor yang masuk ke dalam pengelompokan stadium kanker payudara, ternyata tidak mungkin untuk menggambarkan di sini setiap kombinasi yang mungkin termasuk dalam setiap tahap.

Itu banyak kemungkinan kombinasi yang berbeda berarti bahwa dua wanita yang memiliki tahap yang sama kanker payudara mungkin memiliki faktor berbeda yang membentuk stadiumnya.

Adapun stadium klinis berdasarkan sistem TNM adalah sebagai berikut:

Stadium Klinis

Stadium 0
Stadium IA
Stadium IB

Stadium IIA

Klasifikasi Sistem TNM

Tis N0 M0
T1 N0 M0
T0 N1mi M0
T1 N1mi M0
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

Berikut contoh bagaimana semua faktor yang tercantum di atas digunakan untuk menentukan

stadium kanker payudara patologis (bedah):

Contoh :

Jika ukuran kanker antara 2 dan 5 cm (T2) tetapi belum menyebar ke getah bening terdekat

node (N0) atau ke organ jauh (M0) AND adalah:

- Kelas 3
- HER2 negatif
- ER positif
- PR positif

Stadium kanker adalah IB

J. Pengobatan Kanker Payudara

Adapun jenis Pengobatan Kanker Payudara dibagi menjadi tiga, yaitu

1. Mastektomi



Mastektomi adalah suatu tindakan pembedahan onkologis pada keganasan payudara yaitu dengan mengangkat seluruh jaringan payudara yang terdiri dari stroma dan parenkhim payudara, areola dan puting susu serta kulit diatas

tumornya disertai diseksi kelenjar getah bening aksila ipsilateral level I, II/III tanpa mengangkat muskulus pektoralis major dan minor (Hird *et al.*, 2009). Menurut Suryo (2009), mastektomi adalah pembedahan yang dilakukan untuk mengangkat payudara.

Tipe mastektomi dan penanganan kanker payudara bergantung pada beberapa faktor meliputi usia, kesehatan secara menyeluruh, status menopause, dimensi tumor, tahapan tumor dan seberapa luas penyebarannya, stadium tumor dan keganasannya, status reseptor hormon tumor, dan penyebaran tumor telah mencapai simpul limfe atau belum (Berman *et al.*, 2010).

Dalam penelitian Yuanita (2010) dijelaskan bahwa mastektomi adalah operasi pengangkatan payudara, mastektomi atau operasi dengan menghemat payudara hanya dilakukan bila indikasi terpenuhi dan atas permintaan pasien. Setelah mastektomi akan terjadi masalah kesehatan lain, seperti seroma dan kelenjar getah bening aksila diseksi. Seroma dikaitkan dengan rasa sakit, ketidaknyamanan, gangguan mobilisasi dan aspirasi berulang, sering mengakibatkan infeksi situs bedah (SSI).

Adapun klasifikasi, tipe mastektomi menurut Kozier (2008) dikelompokkan menjadi tiga, yaitu:

- a. Mastektomi radikal, yaitu pengangkatan seluruh payudara kulit otot pektoralis mayor dan minor, nodus limfe ketiak, kadang-kadang nodus limfe mammary internal atau supraklavikular.
- b. Mastektomi total (sederhana), yaitu mengangkat semua jaringan payudara tetapi



anyakan nodus limfe dan otot dada tetap utuh.

sedur terbatas (Lumpektomi) yaitu hanya beberapa jaringan sekitarnya

angkat

2. Radioterapi

Radioterapi memanfaatkan radiasi pengion untuk membunuh sel kanker semaksimalnya dengan risiko kerusakan pada organ disekitarnya seminimalnya. Hasil diagnosa maupun kondisi klinis pasien menjadi pertimbangan yang utama dalam pengambilan keputusan mengenai pemberian radiasi yang akan dilakukan. Berdasarkan tekniknya, radioterapi diklasifikasikan menjadi 2 yaitu radioterapi eksternal (teleterapi) dan radioterapi internal (brakiterapi). Tujuan radioterapi secara umum dibedakan menjadi dua yaitu tujuan kuratif dan paliatif. Terapi radiasi kuratif adalah terapi utama yang diharapkan dapat membunuh tumor secara komplit. Terapi radiasi paliatif bertujuan memberikan kualitas hidup pasien di sisa umurnya dengan menghilangkan keluhan dan gejala penyakit. Untuk mencapai tujuan tersebut maka pada setiap instalasi radioterapi dilengkapi dengan Treatment Planning System (TPS) yang digunakan untuk merencanakan pemberian dosis pasien yang meliputi perencanaan jenis dan energi radiasi yang digunakan baik foton maupun elektron, teknik penyinaran dan jenis beam modifier misalnya Multileaf Collimator (MLC) maupun wedge yang bisa divariasikan pada beragam sudut bergantung dari jenis LINAC.

Berdasarkan penelitian Khotimah (2011) dijelaskan radioterapi merupakan suatu metode pengobatan penyakit kanker atau tumor yang menggunakan teknik penyinaran dari zat radioaktif maupun radiasi pengion lainnya. Tujuan radioterapi adalah untuk mendapatkan tingkat sitotoksik radiasi terhadap planning target volume pasien, dengan seminimal mungkin paparan (exposure) radiasi terhadap

n sehat dan di sekitarnya.

erapi

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Tidak



seperti radiasi atau operasi yang bersifat local, kemoterapi merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain (Rasjidi, 2007). Obat – obat anti kanker dapat digunakan sebagai terapi tunggal (active single parent), terapi kebanyakan berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Selain itu sel-sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya.

Adapun penggunaan kemoterapi :

- a. Terapi adjuvant: kemoterapi yang diberikan sesudah operasi, dapat sendiri atau bersamaan dengan radiasi dan bertujuan untuk membunuh sel yang telah bermetastase.
- b. Terapi neoadjuvan: kemoterapi yang diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan massa tumor, biasanya dikombinasi dengan radioterapi.
- c. Kemoterapi primer: digunakan sendiri dalam pentalaksanaan tumor, yang kemungkinan kecil untuk diobati dan kemoterapi digunakan hanya untuk mengontrol gejalanya.
- d. Kemoterapi induksi: digunakan sebagai terapi pertama dari beberapa terapi ini berikut.
- e. Kemoterapi kombinasi: menggunakan dua atau lebih agen kemoterapi (Rasjidi, 2007)

Adapun cara pemberian kemoterapi:

- a. Pemberian per oral



beberapa jenis kemoterapi telah dikemas untuk pemberian peroral, diantaranya adalah chlorambucil dan etoposide (vp – 16)

pemberian secara intra muskulus: pemberian dengan cara ini relative lebih muda

dan sebaiknya suntikan tidak diberikan pada lokasi yang sama dengan pemberian dua tiga kali berturut turut yang dapat diberikan secara intramuskulus antara lain bleomicin dan methotrexate

- c. Pemberian secara intravena : pemberian secara intravena dapat dengan bolus perlahan – lahan atau diberikan secara infuse cara ini merupakan cara pemberian kemoterapi yang paling umum dan banyak digunakan.

Pemberian secara intra-arteri

- d. Pemberian intra arteri jarang dilakukan karena membutuhkan sarana yang cukup banyak antara lain alat radiologi diagnostik, mesin atau alat filter serta memerlukan keterampilan tersendiri.

Cara kerja kemoterapi, suatu sel normal akan berkembang mengikuti siklus pembelahan sel yang teratur. Beberapa sel akan membelah diri dan membentuk sel baru dan sel lain akan mati. Sel yang abnormal akan membelah diri dan berkembang secara tidak terkontrol yang pada akhirnya akan terjadi suatu masa yang dikenal sebagai tumor (Rasjidi, 2007).

Adapun siklus sel secara sederhana dibagi menjadi 5 tahap yaitu:

- a. Fase G₀, dikenal juga sebagai fase istirahat ketika ada sinyal untuk berkembang, sel ini akan memasuki fase G₁.
- b. Fase G₁, pada fase ini sel siap untuk membelah diri yang diperantarai oleh beberapa protein penting untuk bereproduksi. Fase ini berlangsung 18-30 jam.
- c. Fase S, disebut sebagai fase sintesis. Pada fase ini DNA sel akan dikopi. Fase ini berlangsung 18-20 jam

Fase G₂, sintesis protein terus berlanjut. Fase ini berlangsung 2-10 jam.

Fase M, sel dibagi menjadi 2 sel baru, fase ini berlangsung 30-60 menit

Siklus sel sangat penting dalam kemoterapi sebab obat kemoterapi



mempunyai target dan efek merusak yang berbeda bergantung pada siklus selnya. Obat kemoterapi aktif pada sel sedang bereproduksi (bukan pada fase G0), sehingga tumor yang aktif merupakan target utama dari kemoterapi, namun karena itu sel yang sehat juga bereproduksi, maka tidak tertutup kemungkinan mereka juga akan terpengaruh oleh kemoterapi, yang akan muncul sebagai efek samping obat (Rasjidi, 2007).

K. Model Penilaian Kanker Payudara

1. Jenis Penilaian Kanker Payudara

Estimasi risiko kanker payudara adalah sangat penting, dan memilih model yang meremehkan risiko ini dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas oleh kanker payudara. Pada saat yang sama, superestimasi risiko dapat mengakibatkan prosedur penyaringan yang tidak perlu yang akan membebani pasien dan sistem perawatan kesehatan, yang sangat relevan ketika seseorang mempertimbangkan yang tinggi prevalensi kanker payudara di berbagai wilayah di dunia dan tingkat insiden yang meningkat yang diamati dalam beberapa tahun terakhir tahun di beberapa negara (Vianna *et al.*, 2019)

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 sepuluh tahun atau seumur hidup) (Chae *et al.*, 2020). Model penilaian resiko kanker payudara yang paling diterima adalah Model Gail, Claus, dan BRCA PRO, serta Model Tyrer-Cuzick (Challa, Swamyvelu and Shetty, *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.

Sebuah penelitian terkait kinerja model penilaian risiko kanker payudara dalam studi kohor, membandingkan Model BRCAPRO, Gail, Claus, Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC), dan Tyrer-Cuzick dalam memprediksi risiko kanker payudara selama 6 tahun pada 35.921 wanita berusia 40-84 tahun yang menjalani skrining mamografi menunjukkan bahwa BRCAPRO, Gail, TC, dan Model BCSC memiliki kalibrasi dan akurasi prediksi yang serupa dalam populasi skrining mamografi. Namun, diskriminasi model hanya sederhana, dan diskriminasi sederhana ini sehubungan dengan waktu dan kesulitan memperoleh faktor risiko telah menyebabkan adopsi terbatas model penilaian risiko kanker payudara di luar klinik berisiko tinggi. (McCarthy *et al.*, 2020) Model Tyrer-Cuzick adalah satu-satunya model yang menggabungkan beberapa faktor epigenetik dan riwayat keluarga yang terperinci untuk menilai risiko dan digunakan sebagai alternatif untuk model gail untuk kelayakan Studi Intervensi Payudara Internasional (IBIS-1) (Challa, Swamyvelu dan Shetty, 2013).

Tabel 2. Berbagai Model Penilaian Risiko dalam Menilai Kanker Payudara

Gail	Claus	BRCAPRO	Tyrer–Cuzick	BOADICEA
<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Usia saat menarche • Usia pertama kali lahir hidup • Biopsi Payudara 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Usia saat menarche • Usia pertama kali lahir hidup • Sejarah Keluarga <ul style="list-style-type: none"> - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Sejarah Keluarga <ul style="list-style-type: none"> - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua - Kerabat tingkat ketiga - Usia saat onset kanker 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Indeks massa tubuh • Usia saat menarche • Usia pertama kali lahir hidup • Usia saat menopause • Penggunaan terapi penggantian hormon • Biopsi 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Sejarah Keluarga <ul style="list-style-type: none"> - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat dua - Kerabat tingkat ketiga - Usia saat onset kanker



<ul style="list-style-type: none"> - Kanker payudara bilateral - Kanker ovarium - Kanker payudara pria 	<ul style="list-style-type: none"> • Sejarah keluarga <ul style="list-style-type: none"> - Kerabat tingkat pertama - Kerabat tingkat kedua - Usia saat onset kanker payudara - Kanker payudara bilateral - Kanker ovarium 	<ul style="list-style-type: none"> payudara (ADH, LCIS) 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. *Model Tyrer Cuzick Breast Cancer Risk Assessment*

Model Tyrer Cuzick Breast Cancer Risk Assessment atau *IBIS tools* adalah salah satu model penilaian risiko kanker payudara yang banyak diteliti saat ini, alat memperkirakan kemungkinan seorang wanita terkena kanker payudara khususnya dalam 10 tahun dari usianya saat ini dan selama masa hidupnya. Alat ini digunakan untuk memberi informasi kepada wanita dan membantu mendukung proses pengambilan keputusan untuk konseling dan pengajuan etik. Adapun indikator yang dicantumkan dalam model ini yaitu usia, berat badan, tinggi badan, berapa umur wanita saat pertama kali haid, wanita melahirkan satu anak atau lebih, usia wanita melahirkan pertama, penggunaan api pengganti hormon (HRT), Gen BRCA : mengalami mutasi pada gen CA 1 dan BRCA 2, riwayat kanker ovarium, riwayat biopsi payudara, ayat keluarga. (<https://ibis.ikonopedia.com/>) model ini juga disebut alat



risiko IBIS, memprediksi kemungkinan mutasi 10% atau lebih tinggi, disarankan mengunjungi dokter untuk konseling atau pengujian genetik. Meskipun ada model risiko lain, model Tyrer-Cuzick telah terbukti paling konsisten dalam memprediksi risiko berkembangnya kanker payudara.

Model Tyrer Cuzick Breast Cancer Risk Assessment mengeluarkan hasil risiko wanita dan rata-rata kejadian kanker payudara di usia sekarang, dan risiko seumur hidup dan rata-ratanya, disebutkan juga deskripsi perkiraan risiko terkena kanker payudara 10 tahun dan dibandingkan dengan rata-rata kejadian di usia yang sama di populasi umum, untuk perkiraan seumur hidup dan persentase kemungkinan bebas kanker selama 10 tahun kedepannya. (<https://ibis.ikonopedia.com/>)

Studi kasus-kontrol yang dibahas dalam penelitian Bretnall et al (2019) dirancang khusus untuk meningkatkan penilaian risiko untuk kanker payudara. Analisis yang dilaporkan bertujuan untuk memperluas model Tyrer-Cuzick dengan menentukan risiko yang terkait dengan 2 ukuran kepadatan mamografi setelah disesuaikan dengan faktor lain dalam model. Kedua metode kepadatan mamografi dianggap layak untuk praktik klinis (BI-RADS dan kepadatan volumetrik otomatis penuh). Hipotesis yang ditentukan sebelumnya adalah bahwa kedua ukuran kepadatan payudara akan menambah informasi.

Faktor risiko hormonal dan reproduksi klasik yang dimasukkan dalam kuesioner digabungkan untuk penyesuaian menggunakan risiko 10 tahun dari Tyrer-Cuzick (versi 7.02) (3). Informasi kuesioner digunakan tanpa modifikasi, kualitatif untuk informasi menopause jika mammogram mendahului menopause. Informasi akurat tentang penyakit payudara jinak sebelumnya dan penggunaan terapi penggantian hormon tidak tersedia. Hanya wanita berusia 40-79 tahun



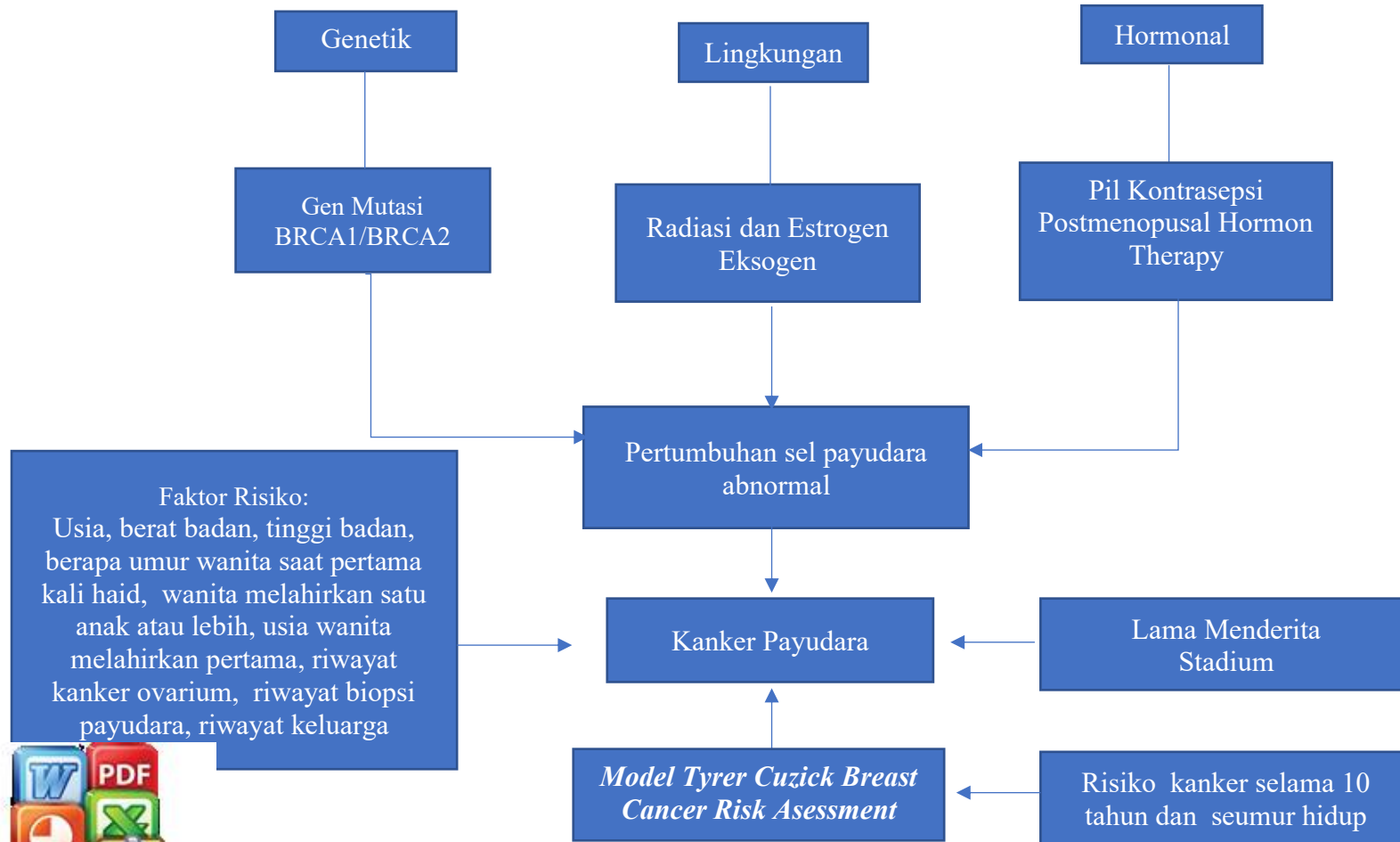
pada mammogram yang dimasukkan untuk mencerminkan penilaian risiko bagi wanita yang menghadiri skrining. (Brentnall *et al.*, 2019)

Studi lainnya menunjukkan bahwa Tyrer-Cuzick adalah lebih akurat daripada model Gail dalam pengaturan tertentu (Amir *et al.*, 2003; Jacobi *et al.*, 2009; Quante *et al.*, 2012; Vianna *et al.*, 2019) Studi Jacobi *et al.* (2009) yang membandingkan hasil estimasi risiko kanker payudara yang berbeda model dalam skenario risiko yang berbeda, termasuk kehadiran atau tidak adanya riwayat kanker dalam keluarga.

Dalam studi mereka, yang melibatkan contoh-contoh konseli sehat dengan perbedaan faktor risiko termasuk dalam silsilah yang berbeda, mereka mengamati bahwa pada wanita tanpa riwayat keluarga yang signifikan kanker, perkiraan risiko seumur hidup bervariasi dari 6,7% (menggunakan model Gail) menjadi 12,8% (menggunakan model Tyrer-Cuzick). Namun, ketika faktor risiko pribadi dimasukkan (terutama riwayat keluarga), mereka menyimpulkan bahwa Model Tyrer-Cuzick memperkirakan risiko dengan lebih akurat (Jacobi *et al.*, 2009). Hasil Vianna *et al.* (2019) juga sesuai dengan Quante *et al.* (2012) yang membandingkan kinerja kedua model ini dalam subkelompok wanita tanpa kekuatan riwayat keluarga dan mutasi BRCA1 atau BRCA2-negatif versus subkelompok biasanya diklasifikasikan sebagai berisiko tinggi.



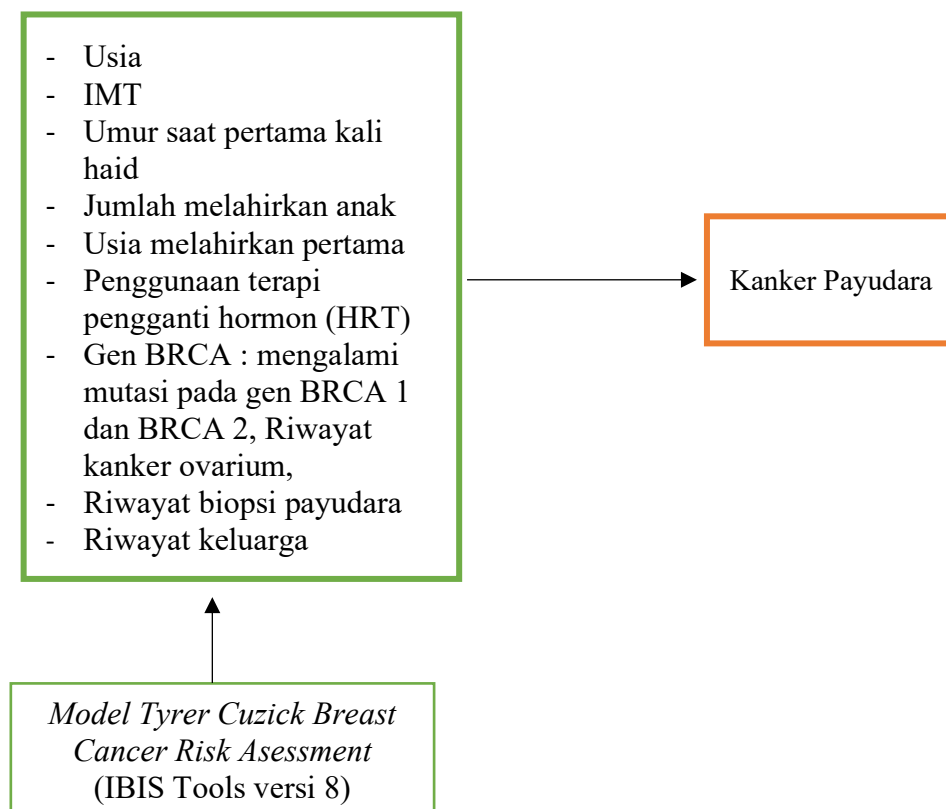
L. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori





M. Kerangka Konsep




Gambar 7. Kerangka Konsep

Keterangan :

 = Variabel Independen

 = Variabel Dependen

 = Arah Hubungan

N. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu ada hubungan signifikan antara rata-rata persentase risiko kanker payudara sepuluh tahun (model *Tyrer Cuzick*) dengan kejadian kanker payudara.

