

KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGIK TUMOR *PHYLLODES* DI RSUP PROF. DR. I G.N.G. NGOERAH PERIODE 2018 – 2021

Joshua Limantoro¹, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi^{2*}, Ni Wayan Winarti², Ni Putu Sriwidayani²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali

e-mail : joshlimantoro@gmail.com

*Corresponding author, e-mail: mahendradewi@rocketmail.com

ABSTRAK

Tumor phyllodes (TP) merupakan lesi fibroepitelial pada payudara yang memiliki kemungkinan rekurensi. Tidak hanya itu, TP jinak dan borderline juga memiliki kemampuan untuk berkembang ke arah tumor ganas dengan angka mortalitas yang signifikan. Berdasarkan permasalahan tersebut, studi ini bertujuan untuk mempelajari karakteristik klinikopatologi dari TP di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar Bali periode 2018-2021. Penelitian ini menggunakan perhitungan menurut Snedecor dan Cochran sebagai upaya perhitungan jumlah sampel minimal, yaitu sebanyak 51 sampel. Sampel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dari formulir register di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar Bali. Melalui desain penelitian potong lintang, penelitian ini mencakup 4 variabel klinikopatologi, yaitu usia, lateralisasi, ukuran, dan *grading* histopatologi dari TP. Selanjutnya data deskriptif akan ditinjau berdasarkan frekuensi dan distribusi kasus TP. Sepanjang periode 2018-2021, didapatkan jumlah pasien TP yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 61 kasus. Penelitian ini mendapatkan jumlah kasus TP terbanyak ada pada kategori usia 40-49 tahun, yaitu sebanyak 29 (47,5%) kasus. Rentang usia sampel pada penelitian ini adalah dari 12-62 tahun dengan rerata $43,54 \pm 10,59$ tahun. Payudara kanan merupakan lateralisasi TP dengan jumlah sampel terbanyak, yaitu 31 (50,8%) kasus. Berdasarkan *grading* WHO, ditemukan jumlah kasus TP terbanyak ada pada kelompok ukuran >5 cm dan kategori histopatologi borderline dengan jumlah masing-masing 45 (73,8%) dan 25 (41%) pasien. Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok usia 40-49 tahun, lateralisasi kanan, ukuran >5 cm, dan *grading* histopatologi borderline sebagai kelompok dengan jumlah kasus terbanyak pada masing-masing kategori. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai landasan untuk pelaksanaan penelitian selanjutnya dan menambah pengetahuan terkait TP.

Kata kunci : Tumor Phyllodes, Karakteristik, Klinikopatologi, Lateralisasi, Histopatologi

ABSTRACT

Phyllodes tumor (PT) is a fibroepithelial lesion of the breast that has a probability of recurrence. Moreover, benign and borderline PT has the ability to progress into a malignant tumor with a significant mortality rate. In accordance to these problems, this study aims to learn about the clinicopathological characteristics of PT at Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah General Hospital Denpasar Bali during 2018-2021. This research utilizes the Snedecor and Cochran's formula in order to find out the minimal amount of sample needed, which is 51 samples. These samples are selected according to inclusion and exclusion criteria from the register form in Anatomy Pathology Laboratorium at Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah General Hospital Denpasar Bali. Through the application of cross-sectional study design, this research is able to study 4 clinicopathological variables, including age, lateralization, size, and histopathological classification of PT. Thereafter, these descriptive data will then be sorted according to the frequency and distribution of PT cases. Throughout 2018-2021, the number of samples that are found in accordance to the inclusion and exclusion criteria has reached 61 cases. Study result shows that people with the age of 40-49 have the most amount of PT cases which amounts to 29 (47,5%) samples. Age interval of

the samples are from 12-62 years old with the mean of 43,54 \pm 10,59 years old. Based on its lateralization, the right breast has the most amount of PT cases found in this study, reaching 31 (50,8%) cases. According to WHO classification, the size category of >5 cm and histopathological classification of borderline group have the highest amount of PT samples with each of them being 45 (73,8%) dan 25 (41%) correspondingly. The results of this study showed that the age group of 40-49 years, right lateralization, size > 5 cm, and borderline histopathological grade as the group with the highest number of cases in each category. This research can be used as a fundamental basis of another research and as a knowledge enhancer in regards to PT.

Keywords : Phyllodes Tumor, Characteristic, Clinicopathological, Lateralization, Histopathology

1. PENDAHULUAN

Tumor payudara merupakan penyakit dengan angka morbiditas yang tinggi. Selain itu, terdapat beberapa jenis tumor payudara yang dapat berkembang menjadi kanker payudara dan menjadi penyebab mortalitas tertinggi di dunia. Meskipun biasanya terjadi pada wanita, tumor payudara juga dapat menyerang pria. Umumnya, tumor payudara baru tumbuh pada individu yang sudah mencapai usia lanjut, tetapi pada beberapa kejadian tumor payudara juga dapat ditemui pada individu berusia muda.

Adapun faktor penyebab tumor payudara, meliputi jenis kelamin, usia, riwayat keluarga atau faktor genetik, kondisi hormonal, dan pola hidup.^{1,2} Saat ini, operasi digunakan sebagai tatalaksana tumor dan kanker payudara, namun pada beberapa kasus, kemoterapi juga digunakan sebagai terapi adjuvan khususnya untuk tumor dan kanker stadium awal.^{3,4} Skrining merupakan solusi yang dapat digunakan sebagai upaya pencegahan mortalitas akibat kanker payudara. Berdasarkan perhitungan, skrining efektif untuk menurunkan kemungkinan mortalitas akibat kanker payudara hingga 20% lebih rendah dibandingkan dengan populasi yang tidak melakukan skrining.⁵ Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa kurangnya kesadaran masyarakat untuk melakukan skrining rutin menjadi salah satu penyebab tingginya angka mortalitas akibat kanker payudara.

Lesi fibroepitelial adalah salah satu jenis tumor payudara yang paling sering ditemukan. Terdapat dua jenis lesi fibroepitelial pada payudara, yaitu fibroadenoma (FA) dan tumor phyllodes (TP).⁶ Dibandingkan dengan FA, TP memiliki kemungkinan terjadinya kekambuhan dan TP ganas dapat bermetastasis ke jaringan maupun organ-organ lain. Adapun *grading* TP menurut WHO dibagi menjadi tiga: tumor jinak, borderline, dan ganas.⁷

Sekarang ini, TP telah menempati posisi ketiga tumor jinak payudara terbanyak di dunia.⁸ Umumnya, tumor ini menyerang wanita berusia 30-40 tahun khususnya pada kawasan Asia.⁹ TP dikategorikan sebagai tumor berbahaya karena dapat berkembang dari tumor jinak menjadi tumor ganas dengan kemungkinan rekurensi yang tinggi (14-40%).¹⁰ Terlebih lagi, pasien dengan TP yang sudah mencapai stadium ganas dapat meninggal hanya dalam kurun waktu tiga tahun apabila tidak segera diatasi dengan operasi. Meskipun demikian, mayoritas dari seluruh angka morbiditas TP adalah dalam bentuk tumor jinak (60% - 75%). Adapun perkembangan TP sendiri masih belum jelas hingga sekarang, tetapi dipercayai bahwa terjadi interaksi antara epitel dan stroma yang memicu patogenesis dari TP.⁷

Tingkat morbiditas TP yang tinggi merupakan masalah yang seharusnya dikhawatirkan. Tidak hanya itu, tingkat kekambuhan dan pertumbuhan TP yang bisa berubah dari tumor jinak hingga menjadi tumor ganas hingga bermetastasis juga menjadi suatu

masalah yang dapat berakibat fatal karena menjadi salah satu penyebab mortalitas tertinggi di dunia, khususnya pada kaum wanita. Ditambah lagi, keterlambatan penanganan yang efektif dari TP ganas dapat menjadi penyebab mortalitas dalam jangka waktu yang cepat (3 tahun). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mempelajari karakteristik klinikopatologi TP untuk mempermudah diagnosis dan mengetahui perkembangan TP.

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan desain potong lintang yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Penelitian ini telah mendapat dan telah mendapatkan izin kelayakan etik dengan nomor 1445/UN14.2.2.VII.14/LT/2022 dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Durasi pelaksanaan penelitian adalah 5 bulan, yaitu dari bulan Mei hingga Oktober 2022.

Penelitian ini menggunakan metode pemilihan sampel total *sampling*. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis dengan TP di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar Bali sejak 1 Januari 2018 – 31 Desember 2021 melalui pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Diagnosis TP yang masih diragukan dan/atau telah dieksklusi melalui mastektomi di eksklusi sebagai sampel penelitian. Data dikumpulkan, diolah, dan dianalisis secara deskriptif menggunakan *Microsoft Excel* dan *SPSS ver 26.0* berdasarkan karakteristik kliniskopatologi dengan kelompok variabel meliputi usia, lateralisasi, ukuran, dan *grading* histopatologi tumor.

3. HASIL

Penelitian ini mendapatkan sampel dari data sekunder formulir register Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah dengan jumlah total 61 pasien. Adapun jumlah tersebut telah memenuhi jumlah minimal sampel, yaitu 51 pasien untuk menjalankan penelitian ini. Sampel tersebut terdiri dari pasien yang didiagnosis Tumor Phyllodes (TP) dari tahun 2018-2021, dengan jumlah sampel pada masing-masing tahun sebanyak 9, 19, 18, dan 15 secara berurutan.

Tabel 1 menyajikan data karakteristik klinikopatologi TP berdasarkan usia, lateralisasi, ukuran, dan *grading* histopatologi tumor. Angka kejadian TP berdasarkan usia dikelompokkan melalui interval dekade, yaitu usia 10-19 tahun, 20-29 tahun, 30-39 tahun, 40-49 tahun, 50-59 tahun, dan >60 tahun. Rentang usia sampel pada penelitian ini adalah 12-62 tahun. Berdasarkan perhitungan SPSS,

didapatkan rerata usia sampel pada penelitian ini adalah 43,54 tahun dengan standar deviasi $\pm 10,59$. Ditemukan jumlah angka kejadian TP terbanyak pada sampel dengan interval usia 40-49 tahun sebanyak 29 pasien (47,5%), diikuti dengan interval usia 50-59 tahun sebanyak 15 pasien (24,6%), usia 30-39 tahun sebanyak 10 pasien 16,4%, usia 10-19 dan 20-29 tahun sebanyak 3 pasien (4,9%) masing-masing, serta usia >60 tahun sebanyak 1 pasien (1,6%). Tabel 1 menyajikan data berupa rerata, standar deviasi, dan frekuensi kasus berdasarkan kelompok dekade.

Berdasarkan lateralisasi, angka kejadian TP di payudara kanan lebih tinggi dibandingkan payudara kiri dengan rasio 1,03. Ditemukan jumlah sampel dengan TP berada pada payudara kiri sebanyak 30 pasien (49,2%), sedangkan TP dengan lateralisasi pada payudara kanan sebanyak 31 pasien (50,8%). Adapun distribusi angka kejadian TP berdasarkan lateralisasi juga dapat ditinjau melalui tabel 1 di bawah ini.

Ukuran TP diklasifikasikan sesuai dengan stadium patologi T dari sistem TNM AJCC yang dikelompokkan menjadi <2 cm, >2-5 cm, dan >5 cm. Adapun ditemukan bahwa jumlah TP terbanyak ada pada kategori ukuran >5cm dengan jumlah sebanyak 45 (73,8%) pasien. Penelitian ini menemukan bahwa jumlah sampel dengan TP berukuran 2-5cm dan <2cm ada sebanyak 10 (16,4%) dan 6 (9,8%) pasien secara berurutan.

Grading histopatologi dari TP pada penelitian ini menggunakan standar klasifikasi tumor berdasarkan WHO, yaitu jinak, borderline, dan ganas. Penelitian ini menemukan bahwa TP borderline merupakan jenis tumor dengan angka kejadian terbanyak yang kemudian diikuti oleh TP ganas, dan terakhir jinak. Adapun rasio dari angka kejadian TP jinak, borderline, dan ganas adalah 1:1,9:1,8 secara berurutan. Didapatkan jumlah TP jinak pada sampel sebanyak 13 (21,3%), tumor borderline sebanyak 25 (41,0%), dan tumor ganas sebanyak 23 (37,7%).

Melalui perhitungan rerata dan distribusi, maka didapatkan adanya komparasi jumlah kasus pada masing-masing *grading* histopatologi yang dibandingkan dengan ketiga variabel lainnya: usia, lateralisasi, dan ukuran. Didapatkan bahwa rerata usia pasien ditemukan paling tinggi pada TP ganas (48,22 tahun), diikuti oleh TP borderline (45 tahun), sedangkan rerata usia terkecil ada pada kategori TP jinak (32,46 tahun). Berdasarkan distribusi lateralisasi, didapatkan bahwa TP jinak lebih banyak terjadi pada payudara kanan dibandingkan kiri dengan jumlah masing-masing 7 (53,85%) kasus dan 6 (46,15%) kasus. Serupa dengan TP jinak, TP borderline juga lebih banyak diamati pada payudara kanan, yaitu 14 (56,0%) kasus dibandingkan payudara kiri dengan jumlah kasus 11 (44,0%). Akan tetapi, TP ganas lebih banyak ditemukan pada payudara kiri dibandingkan kanan dengan jumlah masing-masing 13 (56,52%) kasus dan 10 (43,48%) kasus. Adapun rerata usia dan distribusi lateralisasi kasus TP berdasarkan *grading* histopatologi dapat dilihat pada tabel 2.

Data distribusi ukuran berdasarkan TNM AJCC kemudian dikelompokkan berdasarkan *grading* histopatologi. Penelitian ini mendapatkan bahwa TP borderline merupakan *grading* TP dengan jumlah terbanyak pada kelompok ukuran <2 cm yang kemudian diikuti oleh TP jinak dengan jumlah masing-masing 3 (50,0%) dan 2 (33,3%) kasus. Hasil yang serupa juga terjadi pada kelompok ukuran >2-5cm, yaitu TP borderline sebagai *grading* dengan kasus terbanyak dan kemudian diikuti oleh TP jinak. Akan tetapi, didapatkan bahwa persentase TP jinak menurun pada kategori ukuran ini, yaitu menjadi 30%, sedangkan TP ganas meningkat dari 16,7% menjadi 20,0%. TP ganas ditemukan memiliki persentase kasus terbanyak pada kelompok ukuran >5 cm, yaitu sebesar 44,4% dengan 20 kasus dibandingkan dengan TP borderline (37,8%) dan TP jinak (17,8%). Adapun distribusi ukuran TP berdasarkan *grading* histopatologi dapat ditinjau melalui tabel 3.

Tabel 1. Karakteristik Klinikopatologi Pasien Tumor Phyllodes Berdasarkan Usia, Lateralisasi, Ukuran, dan *Grading* Histopatologi

Variabel klinis	Jumlah	Persentase (%)
Usia (Tahun)		
10 – 19	3	4,9
20 – 29	3	4,9
30 – 39	10	16,4
40 – 49	29	47,5
50 – 59	15	24,6
≥ 60	1	1,6
Rerata		43,54 \pm 10,59
Total	61	100
Lateralisasi		
Kanan	31	50,8

Kiri	30	49,2
Total	61	100
Ukuran (cm)		
<2	6	9,8
2-5	10	16,4
>5	45	73,8
Total	61	100
Grading Histopatologi		
Jinak	13	21,3
Borderline	25	41
Ganas	23	37,7
Total	61	100

Tabel 2. Rerata Usia dan Distribusi Lateralisasi TP Berdasarkan Grading Histopatologi Pasien

Karakteristik Klinikopatologi	Grading Histopatologi		
	Jinak	Borderline	Ganas
Rerata Usia	32,46	45	48,22
Lateralisasi			
Kanan	7 (53,85%)	14 (56,0%)	10 (43,48%)
Kiri	6 (46,15%)	11 (44,0%)	13 (56,52%)
Total	13 (100%)	25 (100%)	23 (100%)

Tabel 3. Distribusi Ukuran TP Berdasarkan Grading Histopatologi Pasien

Karakteristik Klinikopatologi	Grading Histopatologi			
	Jinak	Borderline	Ganas	Total
Ukuran				
<2 cm	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	6 (100%)
>2-5 cm	3 (30,0%)	5 (50,0%)	2 (20,0%)	10 (100%)
>5 cm	8 (17,8%)	17 (37,8%)	20 (44,4%)	45 (100%)

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini memiliki rentang usia sampel dari 12 tahun hingga 62 tahun. Melalui perhitungan SPSS, penelitian ini mendapatkan rerata dan standar deviasi sampel sebesar 43,54 dan $\pm 10,59$ secara berturut-turut. Selain rerata dan standar deviasi, penelitian ini juga menunjukkan frekuensi TP sesuai dengan kelompok usia yang diklasifikasikan berdasarkan dekade. Kelompok usia 40-49 tahun dan >60 memiliki jumlah sampel paling banyak dan sedikit pada penelitian ini dengan jumlah masing-masing 29 (47,5%) dan 1 (1,6%) pasien. Hasil dari penelitian ini serupa dengan penelitian retrospektif oleh Yuniandini dkk yang dilaksanakan menggunakan sampel dari tahun 2013-2017. Penelitian tersebut memiliki rentang sampel penelitian dari usia 20-71 tahun dengan jumlah kasus terbanyak ada pada kelompok usia 40-49 tahun, yaitu sebanyak 28 pasien.¹¹ Studi histopatologi yang dilakukan di B.P Koirala Memorial Cancer Hospital menemukan hasil yang serupa pada klasifikasi kelompok usia sesuai dekade. Studi tersebut melaporkan bahwa

jumlah kasus tumor payudara terbanyak ditemukan pada kelompok usia 40-49 tahun, yaitu sebanyak 31,2% dari total sampel.¹² Penelitian lain pada 122 pasien juga menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian ini, yaitu dengan rerata usia sampel 40,6 tahun.¹³ Hasil yang serupa terkait rentang usia sampel juga ditemui pada penelitian retrospektif terkait karakteristik klinikopatologi TP dari sampel yang memiliki rentang usia 14-71 tahun. Akan tetapi, penelitian retrospektif yang sama juga memiliki rerata dan standar deviasi yang bertentangan dengan penelitian ini, yaitu $35,07 \pm 13,95$.¹⁴ Hasil tersebut bertentangan karena memiliki rerata dengan kelompok dekade usia yang berbeda. Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Efaed dkk pada 106 sampel. Penelitian tersebut memiliki rentang usia sampel dari 13-66 tahun yang serupa dengan penelitian ini. Akan tetapi memiliki rerata yang bertentangan, yaitu 33,81 tahun.¹⁵

Meningkatnya prevalensi TP pada usia 40-60 tahun dapat dikaitkan dengan peningkatan usia dan perjalanan hormonal dari wanita. Studi oleh Tesarova menyatakan bahwa usia merupakan faktor risiko paling penting dari kanker payudara. Studi yang sama melanjutkan dengan bukti epidemiologis yang menemukan bahwa sekarang ini terjadi peningkatan angka kejadian neoplasma pada populasi lansia, bersamaan dengan penyakit-penyakit degeneratif lainnya, seperti gangguan kardiovaskular, diabetes, dan abnormalitas pulmonal.¹⁶ Akan tetapi, adanya penemuan angka kejadian TP yang menurun setelah usia 60 tahun bertentangan dengan teori tersebut. Adapun faktor penyebab dibalik hasil tersebut adalah fluktuasi hormonal yang ada pada tubuh wanita. Fenomena menopause menyebabkan adanya perubahan kondisi hormonal dalam tubuh wanita, salah satunya yaitu penurunan kadar estrogen.¹⁷ Estrogen merupakan hormon yang dikatakan memiliki peran dalam perkembangan tumor payudara fibroepitelial, salah satunya TP. Hal ini didukung oleh penemuan TP pada seorang individu transgender pria menjadi wanita yang menggunakan estrogen.¹⁸ Selain penemuan tersebut, studi lain juga menyimpulkan bahwa estrogen merupakan salah satu komponen selain Ki-67 yang berperan dalam perkembangan TP ganas.¹⁹ Berdasarkan informasi tersebut, dapat disimpulkan bahwa usia 40-60 tahun merupakan kelompok dekade dengan usia tertinggi dengan kadar estrogen yang masih aktif. Hal ini mungkin menjadi dasar dari hasil penelitian ini terkait tingginya angka kejadian TP pada kelompok usia tersebut.

Penelitian ini menemukan bahwa jumlah sampel dengan TP berlateralisasi kanan lebih banyak dibandingkan dengan pada payudara kiri. Penelitian oleh Yogi dkk menunjukkan hasil yang serupa dengan penemuan bahwa TP dengan lateralisasi kanan lebih banyak dibandingkan dengan yang kiri. Hasil penelitian oleh Yogi dkk menemukan bahwa dari 15 sampel penelitian, 9 pasien (60%) ditemukan memiliki TP berlateralisasi kanan, sedangkan hanya sebanyak 6 pasien (40%) memiliki TP berlateralisasi kiri.²⁰ Hasil yang serupa juga ditemukan pada studi oleh Ditsatham dan Chongruksut yang dilaksanakan menggunakan 188 pasien dengan TP. Secara berurutan, jumlah sampel dengan TP pada payudara kanan dan kiri ada sebanyak 104 ($\pm 55,32\%$) dan 72 ($\pm 39,3\%$).²¹ Penelitian lain yang dilaksanakan secara retrospektif dengan pengambilan sampel pada interval tahun 2005-2018 juga mendukung hasil tersebut. Di antara 55 jumlah sampel dengan TP, terdapat 33 kasus (61,1%) TP dengan lateralisasi kanan. Angka tersebut menunjukkan bahwa jumlah sampel TP berlateralisasi kanan lebih tinggi dibandingkan dengan yang kiri, yaitu hanya sebanyak 19 pasien (35,2%).²² Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Noordman dkk terkait lateralisasi TP pada payudara kanan dan kiri. Noordman dkk menemukan jumlah sampel TP pada payudara kanan lebih tinggi dibandingkan payudara kiri, dengan jumlah masing-masing 32 (56%) dan 24 (42%), serta sisanya merupakan TP bilateral. Penelitian yang sama juga menjelaskan terkait rekurensi TP lateralisasi kanan yang lebih banyak dibandingkan kiri (29 pada payudara kanan dan 23 pada payudara kiri).²³ Penelitian lain dengan jumlah sampel TP sebanyak 69 juga melaporkan hasil yang serupa. Ditemukan sebanyak 42 kasus dari 69 sampel merupakan kasus TP berlateralisasi di payudara kanan.¹¹

Hasil dari beberapa penelitian terkait jumlah yang lebih banyak pada TP berlateralisasi kanan dibandingkan dengan TP berlateralisasi kiri masih merupakan landasan teori yang belum

cukup diketahui. Berdasarkan studi, diasumsikan bahwa hubungan antara lateralisasi TP pada payudara kanan yang lebih banyak dapat disebabkan oleh aktivitas prolaktin. Sebuah penelitian menganalisis jumlah ASI yang diproduksi oleh sekelompok sampel dan melaporkan bahwa payudara kanan memproduksi 1,2 kali lipat lebih banyak ASI dibandingkan dengan payudara kiri.²⁴ Prolaktin merupakan hormon dalam tubuh yang telah diketahui memiliki peran esensial dalam produksi ASI.²⁵ Meskipun belum memiliki hubungan yang jelas, adanya peningkatan ASI pada penelitian tersebut mungkin dapat dikaitkan dengan pengaruh prolaktin yang lebih besar pada payudara kanan. Selain memberikan stimulasi untuk produksi ASI, prolaktin juga ditemukan memiliki hubungan dengan perkembangan sel tumor pada payudara. Teori tersebut didukung oleh Nicol dkk yang menemukan kejadian TP pada pasien dengan kadar prolaktin berlebih (431 mIU). Pada tumor payudara jenis lain, yaitu fibroadenoma, prolaktin diduga menyebabkan peningkatan abnormal dari sintesis DNA dan menstimulasi terjadinya mutase.²⁶ Studi lain juga menemukan adanya ekspresi reseptor prolaktin yang meningkat pada tumor payudara jinak dan ganas.²⁷⁻²⁸ Studi yang sama kemudian menyimpulkan bahwa prolaktin berperan dalam patofisiologi dari tumor-tumor payudara.²⁹ Adanya kemungkinan korelasi antara peningkatan ekspresi prolaktin pada payudara kanan inilah yang mungkin menjadi alasan dari tingginya jumlah kasus TP pada payudara kanan.

Adapun terdapat beberapa penelitian dan studi yang juga menunjukkan hasil yang bertentangan dengan hasil penelitian ini, salah satunya adalah penelitian oleh Alipour dkk dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa sampel dengan TP berlateralisasi kanan dan kiri memiliki jumlah yang sama, yaitu 20 dan 20.³⁰ Penelitian lain yang dilaksanakan di tahun 2020 pada sekelompok sampel dewasa dan pediatri juga menunjukkan hasil yang bertentangan dengan hasil dari penelitian ini. Penelitian tersebut menemukan bahwa angka kejadian total dari TP berlateralisasi kiri lebih banyak dibandingkan dengan angka kejadian total dari TP dengan lateralisasi kanan, yaitu dengan jumlah masing-masing sebanyak 1386 dan 1381 sampel.³¹ Hasil yang bertentangan tersebut juga didapatkan pada penelitian oleh Altiock dan Kurt yang menemukan bahwa sebanyak 37 pasien memiliki TP berlateralisasi kiri dan hanya sebanyak 24 pasien berlateralisasi kanan.³²

Jumlah kejadian TP pada payudara kiri yang lebih tinggi dapat didasari oleh karena jumlah penduduk dunia yang sebagian besar menggunakan tangan kanan sebagai ekstremitas dominan. Hal ini dikaitkan dengan preferensi ibu menyusui ketika sedang memberikan ASI kepada anak. Kemampuan laktasi dari payudara merupakan faktor yang dikaitkan dengan sebagian besar tumor payudara, salah satunya TP.³³ Umumnya ketika menyusui, bayi akan ditopang menggunakan tangan dominan ibu. Pada ibu dengan tangan kanan dominan, hal ini akan menyebabkan bayi mengambil ASI dari payudara sebelah kiri pada sebagian besar waktu menyusui. Hal ini yang kemudian diduga menjadi penyebab dari tingginya angka kejadian TP pada payudara kiri dibandingkan dengan kanan.³⁴ Selain merupakan akibat dari kebiasaan menyusui, adanya perbedaan anatomi dan struktural dari payudara kiri dan kanan juga diasumsikan menjadi salah satu penyebab perbedaan angka kejadian ini. Beberapa studi melaporkan bahwa payudara kiri ditemukan lebih besar secara

ukuran dibandingkan dengan kanan pada sebagian besar wanita, yang secara langsung juga berhubungan dengan meningkatnya jumlah sel berisiko kanker atau tumor.³⁴⁻³⁶ Berdasarkan statistik, sebagian besar wanita (55%) pada kondisi sehat memiliki payudara kiri yang lebih besar dibandingkan dengan payudara kanan. Asimetrisitas dari ukuran payudara tersebut mungkin ditemukan pada kondisi saat terjadi pembesaran payudara, beberapa di antaranya, seperti saat laktasi, hamil, maupun menstruasi.³⁴ Tidak hanya itu, kemungkinan terjadinya hipertropi sel payudara hingga menjadi tumor atau kanker juga ditemukan lebih tinggi pada payudara kiri dibandingkan dengan kanan.³⁷ Sebuah studi bahkan menyatakan bahwa kejadian kanker lebih sering diasosiasikan pada wanita dengan ukuran payudara yang asimetris. Studi tersebut juga menambahkan bahwa adanya riwayat keluarga terkait keganasan dan asimetrisitas payudara dapat digunakan sebagai penanda akan munculnya keganasan pada seorang wanita.³⁸ Hal ini kembali mendukung adanya narasi bahwa payudara kiri merupakan factor predisposisi tumor.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sampel dengan TP berukuran >5 cm memiliki jumlah yang paling banyak dibandingkan dengan kategori klasifikasi ukuran lainnya, yang kemudian disusul oleh TP berukuran >2-5 cm. Penelitian ini mengindikasikan adanya hubungan yang positif antara bertambahnya jumlah kasus dengan peningkatan kelas klasifikasi ukuran TP. Penelitian oleh Xiao dkk yang dilakukan menggunakan klasifikasi ukuran serupa mendukung hasil penelitian ini. Xiao dkk menunjukkan jumlah sampel dengan TP berukuran di atas 5 cm, 2-5 cm, dan <2 sebanyak 619, 549, dan 160 pasien secara berurutan.³¹ Hasil tersebut menunjukkan hubungan antara klasifikasi ukuran dengan jumlah sampel masing-masing kelompok klasifikasi yang serupa dengan hasil dari penelitian ini. Adapun penelitian lain yang dilaksanakan di India pada tahun 2006-2014 juga mendukung hasil tersebut. Didapatkan bahwa dari 15 sampel yang digunakan, hanya terdapat 1 (6,67%) TP yang berukuran <5 cm, sedangkan sebanyak 14 (93,33%) sampel lainnya memiliki ukuran >5 cm.²⁰ Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Ganesh dkk yang mengklasifikasikan ukuran TP rekuren menjadi <3 cm dan >3 cm. Adapun hasil dari penelitian tersebut menyatakan bahwa tumor berukuran >3 cm memiliki jumlah sampel yang melebihi 5 kali lipat dari tumor yang berukuran <3 cm (dengan jumlah masing-masing sampel yaitu 40 dan 7 secara berturut-turut), yang mengindikasikan korelasi positif antara jumlah kasus dan peningkatan kategori klasifikasi ukuran tumor.³⁹ Studi oleh Mitus dkk yang dilaksanakan pada 340 wanita dengan TP juga melaporkan hal yang serupa. Studi tersebut mengklasifikasikan ukuran TP menjadi 3 kelompok: <5 cm, 5-10 cm, dan >10 cm dengan jumlah masing-masing, yaitu 153 (45,0%), 129 (37,9%), dan 58 (17,1%) secara berturut-turut. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa studi oleh Mitus dkk mendapatkan jumlah total TP berukuran >5cm sebanyak 187 (55,0%) yang melebihi jumlah sampel pada kategori ukuran <5 cm.⁴⁰ Terdapat pula penelitian dengan hasil yang sedikit berbeda dengan penelitian ini. Penelitian oleh Co dkk melaporkan jumlah sampel dengan TP berukuran >5 yang lebih banyak dibandingkan tumor berukuran <2 dengan jumlah masing-masing sebanyak 186 dan 39 pasien. Akan tetapi, jumlah sampel terbanyak pada penelitian tersebut merupakan TP berukuran >2-5cm sebanyak 239 pasien yang menunjukkan hasil bertentangan dengan penelitian ini.⁴¹

Adapun terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil bertentangan dengan penelitian ini, salah satunya merupakan penelitian retrospektif menggunakan sampel dari tahun 2006 hingga 2015 yang mengklasifikasikan ukuran TP menjadi 2 kelompok, yaitu <6 cm dan >6 cm. Jumlah sampel sebanyak 147 (78,19%) dan 41 (21,81%) ditemukan pada kelompok ukuran <6 cm dan >6 cm. Hasil tersebut menunjukkan hasil yang bertentangan dengan penelitian ini.²¹ Studi retrospektif oleh Choi dkk yang dilaksanakan di Korea secara retrospektif juga menunjukkan hasil yang bertentangan. Studi tersebut mengelompokkan ukuran TP menjadi <5 cm dan >5 cm dan menemukan jumlah sampel sebanyak 190 (60,9%) dan 122 (39,1%) pasien pada masing-masing kelompok.⁴²

Jumlah TP berukuran kecil yang lebih tinggi dibandingkan dengan tumor berukuran besar dapat dipengaruhi oleh unsur masyarakat terkait isu kesehatan. Secara epidemiologis, sebuah studi menyatakan bahwa jumlah tumor payudara berukuran besar sudah mulai menurun dibandingkan dengan masa lampau. Studi tersebut menjelaskan bahwa peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tumor payudara merupakan salah satu faktor yang mendorong adanya penurunan angka insiden tumor berukuran besar tersebut.⁴³ Kesadaran tersebut membantu masyarakat dalam mengidentifikasi tanda-tanda awal dari tumor payudara yang membantu mempermudah deteksi dini bagi tenaga kesehatan. Adanya kemajuan teknologi dan fasilitas diagnostik juga mendukung peningkatan deteksi dini kasus-kasus kesehatan, salah satunya TP.⁴³⁻⁴⁹ Salah satu teknologi yang paling berkontribusi dalam penurunan ukuran tumor adalah penggunaan metode diagnosis radiografi, seperti mamografi. Studi menyatakan bahwa sekarang ini penggunaan mamografi telah meningkat secara signifikan dibandingkan dengan pada tahun 1977 (mamografi hanya digunakan untuk mendeteksi 4% dari seluruh kasus tumor payudara). Kemampuan mamografi untuk mendeteksi tumor dalam kondisi ukuran yang lebih kecil telah dibuktikan melalui survei di tahun 2002 ketika median ukuran tumor payudara telah menurun hingga angka 11 mm.⁵⁰⁻⁵³ Berdasarkan statistik, sekitar 35% kasus karsinoma dan 54-59% tumor payudara dapat dideteksi melalui mamografi.⁵²⁻⁵³ Seluruh hal tersebut yang diduga menjadi landasan teori terkait jumlah TP berukuran kecil yang lebih banyak ditemukan pada beberapa penelitian

Meskipun demikian, masih terdapat beberapa permasalahan di masyarakat yang menyebabkan angka kejadian TP berukuran besar tetap banyak terjadi. Hal tersebut yang diduga dapat menjelaskan hasil dari penelitian ini dan beberapa penelitian lainnya terkait proporsi tumor berukuran besar yang melebihi tumor berukuran kecil. Studi menyimpulkan program skrining dan kesadaran hanya dapat efektif kepada sekelompok populasi dengan pola pikir yang sudah cukup terbuka. Populasi yang menolak untuk terbuka umumnya tidak berkenan mengikuti program-program tersebut dikarenakan belum percaya terhadap efektivitas mamografi sehingga dapat datang ke fasilitas kesehatan membawa tumor berukuran besar. Studi tersebut melanjutkan bahwa tumor dengan ukuran tersebut umumnya merupakan jenis tumor yang kurang terurus dan telah dibiarkan dalam interval waktu panjang.⁵⁴⁻⁵⁵ Dibandingkan dengan tumor yang diidentifikasi melalui mamografi, umumnya tumor-tumor tersebut dideteksi melalui pemeriksaan fisik dan mendapatkan waktu untuk berkembang menjadi lebih besar. Hal ini

menyebabkan pemeriksaan payudara menjadi hal yang harus rutin diperhatikan ketika klinisi melakukan pemeriksaan fisik.⁵⁶⁻⁵⁷ Permasalahan tersebut dapat diasumsikan menjadi salah satu penyebab dasar jumlah TP berukuran besar yang lebih tinggi pada penelitian ini.

Perubahan metode diagnosis dari mamografi menuju pemeriksaan fisik merupakan permasalahan yang juga turut serta dalam meningkatkan kemungkinan deteksi tumor dalam kondisi yang telah mencapai ukuran besar. Hal ini dikarenakan terdapat banyak faktor yang dapat memengaruhi kemampuan deteksi pemeriksaan klinis dan fisik. Studi menyatakan bahwa penemuan lesi pada payudara melalui pemeriksaan klinis dipengaruhi oleh posisi tubuh pasien dan durasi pemeriksaan.⁵⁸ Adanya berbagai faktor tersebut dapat menyebabkan terjadinya kerancuan dalam pemeriksaan. Terlebih lagi, pemeriksaan fisik belum tentu dapat mendeteksi eksistensi tumor berukuran kecil dikarenakan subjektivitas dari proses pemeriksaan. Teori tersebut didukung oleh penelitian yang membandingkan efektivitas FNB dan pemeriksaan fisik palpasi dalam mendeteksi lesi pada payudara. Palpasi ditemukan gagal untuk mengidentifikasi adanya lesi pada beberapa sampel yang telah dikonfirmasi merupakan sampel kanker melalui pemeriksaan sitologi. Terlebih lagi kasus keganasan yang diidentifikasi melalui palpasi juga ditolak melalui pemeriksaan sitologi. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan fisik merupakan metode diagnosis yang cukup sensitif untuk tumor dan lesi ganas meskipun memiliki spesivitas yang perlu dipertanyakan. Akan tetapi, pemeriksaan palpasi kurang memiliki potensi untuk menjadi metode diagnosis dini ketika tumor masih berukuran kecil.⁵⁹ Hal tersebut didukung oleh sebuah penelitian yang menemukan bahwa pemeriksaan fisik merupakan jenis pemeriksaan dengan kemungkinan negatif palsu tertinggi dibandingkan dengan USG dan mamografi.⁶⁰ Kesalahan ini memberikan waktu bagi tumor untuk berkembang dan baru dideteksi ketika sudah mencapai ukuran yang cukup besar.

Selain dari segi sosial dan metode diagnosis, TP secara fundamental juga memiliki faktor intrinsik yang mendukung perkembangannya menjadi tumor berukuran besar. Studi oleh Nie dkk menyatakan bahwa TP merupakan tumor dari sel-sel stroma periduktal dengan progresivitas pertumbuhan yang cepat.⁶¹ Meskipun memiliki kemampuan berkembang yang signifikan, TP umumnya ditemukan memiliki karakteristik jinak yang disertai dengan lesi.⁶² Pada beberapa pasien, TP yang awalnya memiliki ukuran kecil dapat ditemukan membesar secara signifikan dalam kurun waktu yang singkat.⁶³⁻⁶⁴ Beberapa studi menyatakan bahwa TP yang ganas memiliki kemampuan membesar yang lebih cepat pada sebagian besar kasus. Akan tetapi, besarnya ukuran tumor dikatakan merupakan suatu penanda keganasan yang kurang baik. Hal ini dikarenakan ukuran tumor yang besar tidak eksklusif didapatkan pada tumor ganas, tetapi TP jinak juga memiliki kemampuan berkembang yang cepat.^{63,65-70} Berdasarkan informasi tersebut, dapat disimpulkan bahwa TP jinak maupun ganas memiliki potensi untuk mencapai ukuran yang besar. Faktor perkembangan intrinsik yang dimiliki oleh TP inilah juga yang dapat menyebabkan peningkatan angka kejadian TP berukuran besar pada hasil penelitian ini.

Penelitian ini menunjukkan jumlah sampel terbanyak ada pada grading histopatologi borderline, yang kemudian diikuti oleh kelompok TP ganas dan jinak dengan jumlah masing-masing

sebanyak 25 (41,0%), 23 (37,7%), dan 13 (21,3%). Hasil tersebut bertentangan dengan penelitian oleh Rodrigues dkk yang menemukan bahwa TP jinak merupakan kategori dengan angka kejadian terbanyak, yaitu sejumlah 81 (45%) pasien. Penelitian tersebut juga melaporkan jumlah kasus borderline dan ganas yang sebanding, yaitu sejumlah 49 (27%) pasien.⁷¹ Hasil yang bertentangan juga dijumpai pada penelitian retrospektif oleh Ditsatham dan Chongruksut yang melaporkan TP jinak sebagai kategori klasifikasi dengan jumlah terbanyak, yaitu 118 kasus dari total 188 sampel. Jumlah tersebut disusul oleh TP ganas sebanyak 37 kasus (20%) dan TP borderline sebanyak 33 kasus (18%) sebagai kategori dengan jumlah terendah.²¹ Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Mohan dkk melalui studi prospektif terhadap 76 pasien. Mohan dkk menunjukkan jumlah kasus terbanyak pada kategori TP jinak sebanyak 47 kasus (61,8%) yang diikuti oleh TP ganas sebanyak 20 (26,3%) kasus. Adapun TP borderline juga ditemukan memiliki jumlah kasus terendah, yaitu sebanyak 9 (11,8%) kasus.⁷²

Terdapat pula beberapa studi dan penelitian yang menunjukkan campuran hasil yang bertentangan dan serupa dengan penelitian ini, salah satunya yaitu penelitian oleh Alkushi dkk pada 46 sampel. Meskipun Alkushi dkk melaporkan angka kejadian TP jinak (58,6%) yang lebih tinggi dibandingkan dengan 2 kategori grading histopatologi lainnya, penelitian tersebut juga menunjukkan jumlah kasus yang lebih banyak pada kategori borderline (23,9%) dibandingkan dengan TP ganas (17,4%).⁷³ Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian di Hongkong, yaitu TP jinak sebagai kategori dengan jumlah terbanyak. Akan tetapi, hasil yang serupa dengan penelitian ini juga ditemukan, yaitu jumlah TP borderline yang lebih tinggi dari TP ganas, dengan jumlah masing-masing sebanyak 124 (26,4%) dan 64 (13,6%) kasus.⁴¹ Proporsi kasus TP ganas yang lebih rendah dibandingkan dengan TP borderline juga ditemukan pada 3 penelitian lainnya dengan perbedaan insiden ± 2 kali lipat.^{15,74,75} Selain perbandingan antara jumlah kasus TP borderline dan TP ganas, terdapat pula beberapa studi lain yang mendukung hasil penelitian ini, yaitu penemuan kasus TP ganas yang lebih tinggi dibandingkan dengan TP jinak. Salah satu studi yang mendukung hasil ini adalah penelitian retrospektif pada sampel dari tahun 2013 hingga 2017. Studi tersebut memiliki total 69 jumlah sampel, dengan distribusi TP ganas sejumlah 38 kasus dan TP jinak 31 kasus.¹¹ Penelitian lain oleh Pandey dkk juga mendukung hasil tersebut. Pandey dkk melaporkan bahwa dari 216 spesimen TP, persentase kasus TP jinak adalah 37,1% sedangkan TP ganas mencapai 62,9%.¹²

Adapun penyebab dari adanya perbedaan hasil pada beberapa penelitian tersebut dapat disebabkan oleh karena permasalahan pada masyarakat. Hasil penelitian ini yang menunjukkan tingginya jumlah kasus borderline dan ganas (stadium TP yang lebih lanjut) dapat disebabkan oleh karena keterlambatan pasien untuk melakukan deteksi. Sebuah studi melaporkan median waktu yang dibutuhkan oleh pasien tumor payudara untuk mulai mencari pelayanan kesehatan sejak timbul gangguan adalah sekitar 4,8 bulan. Studi tersebut menambahkan bahwa untuk menegakkan diagnosis dan memulai terapi membutuhkan waktu sekitar 1,3 bulan setelah pasien mengunjungi tenaga kesehatan.⁷⁶ Hal ini menunjukkan bahwa waktu yang dihabiskan oleh pasien tumor payudara untuk akhirnya mulai mencari bantuan kesehatan adalah melebihi 3 kali

lipat bantuan kesehatan itu sendiri. Beberapa studi lainnya juga menegaskan bahwa semakin banyak waktu yang dihabiskan hingga kunjungan pertama, maka kemungkinan tumor telah berkembang ke stadium selanjutnya juga semakin tinggi. Tidak hanya itu, angka kelangsungan hidup pasien juga dapat menurun secara drastis.^{77,78} Adanya keterlambatan kunjungan pertama tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya berupa kondisi pekerjaan. Penelitian menemukan bahwa wanita karir memiliki onset hingga kunjungan pertama yang lebih lama.⁷⁶ Selain faktor pekerjaan, adanya faktor sosio-ekonomi juga menjadi penghambat dalam melakukan kunjungan pertama. Beberapa faktor sosio-ekonomi, seperti permasalahan finansial, kurangnya dukungan sosial, rasa takut akan hasil pemeriksaan, kepercayaan terhadap pengobatan yang masih kurang, dan dependensi ibu rumah tangga kepada suami terkait pengambilan keputusan menjadi penghambat dalam mencari akses kesehatan yang cepat.⁷⁹⁻⁸¹ Seluruh faktor di atas yang menyebabkan tertundanya kunjungan pertama seorang pasien tumor payudara mungkin menjadi penyebab dari jumlah kasus TP pada stadium lanjut yang lebih tinggi dibandingkan dengan TP jinak.

Selanjutnya, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan TP ganas menunjukkan rerata usia yang paling tinggi, sedangkan TP jinak memiliki rerata usia terendah. Hasil yang serupa dilaporkan pada penelitian oleh Karim dkk pada sekelompok sampel berjumlah 65 pasien. Karim dkk melaporkan bahwa pasien dengan TP ganas memiliki rerata usia tertinggi, yaitu 52 tahun yang kemudian diikuti dengan TP borderline (45 tahun) dan TP jinak sebagai kategori dengan rerata usia terkecil (39 tahun).⁸² Penelitian lain pada 293 pasien dengan TP juga melaporkan hasil yang serupa. Barrio dkk pada penelitian tersebut menemukan bahwa rerata usia sampel lebih tinggi pada pasien dengan TP ganas (46 tahun) dibandingkan dengan TP jinak (40 tahun).⁸³ Hasil yang cukup serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Bumpers dkk. Penelitian tersebut melaporkan bahwa pasien dengan TP ganas memiliki rerata usia tertinggi (52 tahun) dibandingkan 2 grading histopatologi lainnya. Akan tetapi, ditemukan bahwa rerata usia pasien dengan TP ganas lebih tinggi dibandingkan dengan TP borderline, yaitu berjumlah 33 dan 30 secara berturut-turut.⁸⁴ Studi lain oleh Kim dkk juga melaporkan hasil yang serupa. Berdasarkan studi tersebut, didapatkan adanya peningkatan rerata usia pada pasien TP dengan grading histopatologi yang lebih tinggi. Ditemukan bahwa pasien dengan TP ganas memiliki rerata dan standar deviasi usia sebesar $47,6 \pm 13,4$ tahun dibandingkan dengan hanya $43,2 \pm 10,8$ dan $39,1 \pm 11,9$ tahun pada TP borderline dan jinak.⁸⁵

Adapun hubungan terkait penuaan dengan keganasan merupakan suatu isu yang ditemukan memiliki korelasi. Salah satu basis yang ditemukan berhubungan dengan keganasan adalah teori sel sensens (cellular senescence). Teori tersebut merupakan suatu proses dalam tubuh yang merupakan salah satu pendorong dari terjadinya penuaan.⁸⁶ Adapun proses tersebut dapat disebabkan oleh berbagai jenis stimulasi, seperti adanya stres oksidatif serta pemendekan telomer dan peningkatan ekspresi onkogen.⁸⁷ Ketika proses penuaan tersebut berjalan, maka akan terjadi penghentian dari pertumbuhan sel. Akan tetapi, studi menyatakan bahwa sel-sel yang telah berhenti bertumbuh tersebut tetap aktif secara metabolis. Hal ini kemudian menghambat mekanisme anti-tumor dan merusak sel-sel dalam tubuh. Apabila mekanisme antiproliferasi dapat diaktivasi oleh tubuh, maka sel-

sel tersebut dapat apoptosis. Akan tetapi, apabila hal tersebut tidak terjadi, maka sel-sel abnormal tersebut akan terus bertumbuh dan membentuk lesi. Tidak hanya itu, apabila lesi terbentuk, maka sel-sel abnormal tersebut dapat mengalami aberasi epigenetika. Hal ini yang jika tidak dihentikan akan terus berkembang menjadi suatu lesi atau tumor ganas.⁸⁸ Berdasarkan proses tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa penuaan merupakan salah satu faktor predisposisi dari keganasan, salah satunya TP ganas. Oleh karena itu, hasil penelitian ini dengan rerata usia yang lebih tua ada pada grading histopatologi TP ganas merupakan hasil yang sesuai dengan landasan teori tersebut.

Hasil penelitian ini menunjukkan distribusi lateralisasi TP berdasarkan grading histopatologi yang bervariasi. Pada TP jinak dan borderline ditemukan jumlah kasus yang lebih banyak pada payudara kanan, sedangkan TP ganas lebih banyak ditemukan pada payudara kiri. Penelitian oleh Noordman dkk menemukan 21 kasus TP jinak pada payudara kanan dan 17 pada payudara kiri yang menunjukkan hasil serupa. Akan tetapi, penelitian tersebut menunjukkan hasil yang bertentangan terkait distribusi kasus TP borderline dan ganas.²³ Studi oleh Bumpers dkk yang dilaksanakan di Afrika juga menunjukkan variasi hasil terkait lateralisasi dan grading histopatologi TP. Studi tersebut melaporkan kasus TP borderline pada payudara kanan yang lebih banyak dari payudara kiri. Selain itu, ditemukan pula TP ganas yang lebih banyak pada payudara kiri dibandingkan kanan. Kedua distribusi tersebut menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian ini. Akan tetapi, studi tersebut juga memiliki hasil yang bertentangan dengan penelitian ini, yaitu terkait distribusi kasus TP jinak yang lebih banyak di payudara kiri.⁸⁴ Altiok dkk juga memberikan gambaran distribusi yang beragam terkait lateralisasi TP. Pada penelitian tersebut, didapatkan hasil yang serupa dengan penelitian ini, yaitu TP ganas lebih banyak ditemukan pada payudara kiri. Meskipun demikian, Altiok dkk melaporkan hasil yang bertentangan terkait distribusi lateralisasi TP jinak dan borderline.³² Adapun eksistensi dari variasi hasil penelitian ini dan penelitian-penelitian sebelumnya dapat menjadi suatu indikasi akan adanya ketidakpastian dari hubungan antara lateralisasi dengan grading histopatologi TP. Oleh sebab itu, korelasi yang ada antara lokasi dan tingkat keparahan tumor masih belum dapat disimpulkan pada penelitian ini.

Penelitian ini menemukan bahwa tumor jinak memiliki persentase yang lebih banyak pada kategori ukuran <2cm dibandingkan kategori ukuran lainnya, sedangkan tumor ganas lebih banyak ada pada kategori ukuran >5cm. Meskipun demikian, ditemukan bahwa TP borderline memiliki jumlah persentase kasus terbanyak pada kategori ukuran >2-5 cm diantara seluruh grading histopatologi dari TP. Penelitian yang dilaksanakan di Universitas Chang Mai mengklasifikasikan ukuran TP menjadi <6 cm dan >6 cm. Penelitian tersebut menemukan bahwa pada kategori ukuran >6 cm, TP ganas memiliki persentase jumlah kasus terbanyak. Tidak hanya itu, ditemukan pula adanya penurunan jumlah persentase kasus TP jinak dari 89,8% pada kategori ukuran <6 cm menjadi 10,2% pada kategori ukuran >6 cm. Kedua simpulan jumlah persentase kasus tersebut sangat serupa dengan hasil penelitian ini.²¹ Hasil tersebut menandakan bahwa mungkin terdapat korelasi antara progresivitas grading histopatologi dengan perkembangan ukuran TP. Hasil yang serupa ditunjukkan pada sekelompok wanita di Afrika yang menemukan bahwa rerata ukuran TP semakin

meningkat seiring dengan peningkatan grading histopatologi, yaitu TP ganas memiliki rerata ukuran 10,9 cm dibandingkan dengan 5,5 cm dan 4,1 cm pada TP borderline dan jinak.⁸⁴ Serupa dengan hasil tersebut, penelitian yang dilakukan di Korea juga melaporkan peningkatan rerata usia yang sejalan dengan peningkatan grading histopatologi TP. Didapatkan bahwa TP ganas memiliki rerata ukuran mencapai $6,2 \pm 4,3$ cm, sedangkan pasien dengan TP borderline dan jinak hanya memiliki rerata ukuran sebesar $4,2 \pm 2,5$ dan $3,7 \pm 2,2$ cm.⁸⁵ Hasil tersebut serupa dengan penelitian ini dikarenakan menandakan adanya peningkatan persentase frekuensi kasus TP ganas pada peningkatan kategori ukuran dan peningkatan frekuensi kasus TP jinak pada kategori ukuran kecil.

Terdapat pula hasil yang cukup serupa juga dilaporkan pada penelitian yang dilakukan di tahun 2013 lalu yang mengklasifikasikan ukuran TP menjadi <2 cm, 2,1-5cm, dan >5 cm. Penelitian tersebut melaporkan bahwa TP ganas memiliki persentase terbanyak pada kategori ukuran >5 cm, yaitu berjumlah 30 kasus dibandingkan dengan 17 dan 15 kasus pada TP borderline dan jinak. Akan tetapi penelitian tersebut juga melaporkan bahwa TP jinak memiliki persentase yang lebih tinggi dari TP borderline pada kategori ukuran <2 cm dan 2,1-5cm. Tidak hanya itu, penelitian tersebut juga melaporkan jumlah persentase TP ganas yang lebih tinggi dari TP borderline pada kategori ukuran 2,1-5cm. Kedua hasil tersebut bertentangan dengan penelitian ini.⁸⁹ Begitu pula pada studi oleh Ben Hassouna dkk yang mengklasifikasikan ukuran tumor TP menjadi <5 cm, 5-10 cm, dan >10 cm. Didapatkan bahwa pada kategori ukuran >10 cm, TP ganas memiliki persentase yang paling tinggi dibandingkan dengan 2 grading histopatologi lainnya yang menandakan kesesuaian dengan hasil penelitian ini. Akan tetapi, ditemukan pula hasil yang bertentangan, yaitu persentase TP jinak yang lebih tinggi dari TP borderline pada kategori ukuran <5 cm dan 5-10 cm.⁹⁰

Ukuran TP telah diupayakan untuk menjadi suatu prediktor dari keganasan. Penelitian ini menunjukkan kasus TP jinak yang lebih banyak pada ukuran tumor kecil, sedangkan TP ganas lebih banyak pada ukuran tumor besar. Beberapa studi telah menemukan potensi ukuran tumor sebagai suatu marker dan prediktor dari kejadian keganasan. Dikatakan bahwa ukuran merupakan fitur TP yang dapat menjelaskan potensi keganasan, bersamaan dengan fitur-fitur lainnya, seperti kontur, atipia selular, dan aktivitas mitosis dari TP.⁹¹ Tidak hanya itu, hubungan antara ukuran dan grading histopatologi TP juga dinyatakan memiliki signifikansi ($p < 0,05$) secara statistik.⁹² Meskipun demikian, dikarenakan adanya variasi hasil dari penelitian yang berbeda-beda, maka korelasi antara ukuran dan grading histopatologi dari TP masih belum dapat dipastikan.⁹³

DAFTAR PUSTAKA

- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Vol. 13, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 1387–97.
- Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A, et al. Breast cancer: Major risk factors and recent developments in treatment. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 9];15(8):3353–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24870721/>
- Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. In: Journal of Clinical Oncology. 2013. p. 3623–30.
- Cameron H. Breast cancer surgeon. Vol. 13, British Journal of Medical Practitioners. StatPearls Publishing; 2020. p. 1.
- Beau AB, Andersen PK, Vejborg I, Lynge E. Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality. Journal of Clinical Oncology. 2018 Oct 20;36(30):2988–94.
- Van Osdol AD, Landercasper J, Andersen JJ, Ellis RL, Gensch EM, Johnson JM, et al. Determining whether excision of all fibroepithelial lesions of the breast is needed to exclude phyllodes tumor upgrade rate of fibroepithelial lesions of the breast to phyllodes tumor. JAMA Surg. 2014 Oct 1;149(10):1081–5.
- Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine. College of American Pathologists; 2016. p. 665–71.
- Vijayalakshmi Dr, Rao DrJY, Shekar DrTY, Balakrishnan DrS, M DrD, K DrS, et al. Prevalence of Benign Breast Disease and Risk of Malignancy in Benign Breast Diseases. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2016 Aug;15(08):32–6.
- Chen WH. A rare presentation of malignant phyllodes tumor with bloody nipple discharge-report of a case. Gland Surg. 2017 Aug 1;6(4):412–6.
- Oprić S, Oprić D, Gugić D, Granić M. Phyllodes tumors and fibroadenoma common beginning and different ending. Coll Antropol. 2012 Mar;36(1):235–41.
- Yuniandini A, Hamdani W, Prihantono P, Faruk M. A retrospective review of phyllodes tumors of the breast from a single institution. Breast Dis [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];40(s1):S63–70. Available from: <https://content.iospress.com/articles/breast-disease/bd219009>
- Pandey G, Rana A, Bhatta RR, Upreti S, Jha N, Dhungana I. Histopathological spectrum of breast lesions at B.P Koirala Memorial Cancer Hospital. Nepalese Journal of Cancer [Internet]. 2022 Apr 3 [cited 2022 Oct 30];6(1):19–26. Available from: https://www.researchgate.net/publication/359705861_Histopathological_spectrum_of_breast_lesions_at_BP_Koirala_Memorial_Cancer_Hospital
- Sevinç Aİ, Aksoy SÖ, Güray Durak M, Balci P. Is the extent of surgical resection important in patient outcome in benign and borderline phyllodes tumors of

- the breast? *Turk J Med Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];48(1):28–33. Available from: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol48/iss1/6>
14. Yilmaz S, Aykota MR, Karakaya YA, Özgen U, Erdem E. Phyllodes Tumors of the Breast: A Single-Center Experience. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];17(1):36. Available from: </pmc/articles/PMC8006783/>
 15. Efaled B, Ebang GA, Tahiri L, Sidibe IS, Erregad F, Hammas N, et al. Phyllodes tumors of the breast: clinicopathological analysis of 106 cases from a single institution. *Breast Dis*. 2018 Jan 1;37(3):139–45.
 16. Tesarova P. Breast cancer in the elderly—Should it be treated differently? *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 30];18(1):26. Available from: </pmc/articles/PMC3863252/>
 17. Sabbatini AR, Kararigas G. Menopause-Related Estrogen Decrease and the Pathogenesis of HFpEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2022 Oct 30];75(9):1074–82. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.12.049>
 18. Richards SM, Pine-Twaddell ED, Ioffe OB, Bellavance EC. A Case of Benign Phyllodes Tumor in a Transgender Woman Receiving Cross-Sex Hormones. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Oct 30];26(4):356–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169272/>
 19. Garlet BB, Zogbi L, de Lima JP, Favalli PP de S, Krahe FD. Recurrent borderline phyllodes tumor of the breast submitted to mastectomy and immediate reconstruction: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019 Jan 1;60:25–9.
 20. Yogi V, Singh O, Malviya A, Ghori H. Effect of postoperative time for adjuvant radiotherapy in malignant phyllodes tumor: An institutional experience. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Oct 30];14(5):1054. Available from: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2018;volume=14;issue=5;spage=1054;epage=1058;aulast=Yogi>
 21. Ditsatham C, Chongruksut W. Phyllodes tumor of the breast: Diagnosis, management and outcome during a 10-year experience. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 29];11:7805–11. Available from: </pmc/articles/PMC6707441/>
 22. Hasdemir S, Tolunay Ş, Özşen M, Gökgöz MŞ. Phyllodes Tumor of the Breast: A Clinicopathological Evaluation of 55 Cases. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2022 Oct 30];16(1):32. Available from: </pmc/articles/PMC6939715/>
 23. Noordman PCW, Klioueva NM, Weimann MN, Borgstein PJ, Vrouwenraets BC. Phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 57 cases. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Oct 30];181(2):361–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277376/>
 24. Engstrom JL, Meier PP, Jegier B, Motykowski JE, Zuleger JL. Comparison of milk output from the right and left breasts during simultaneous pumping in mothers of very low birthweight infants. *Breastfeed Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 Oct 30];2(2):83–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17661579/>
 25. World Health Organization. The physiological basis of breastfeeding. 2009 [cited 2022 Oct 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148970/>
 26. Nicol M, Willis C, Yiangou C, Sinnett D, Shousha S. Relationship between serum prolactin levels and histology of benign and malignant breast lesions: a detailed study of 153 consecutive cases. *Breast J* [Internet]. 2002 Sep [cited 2022 Oct 30];8(5):281–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12199755/>
 27. Reynolds C, Montone KT, Powell CM, Tomaszewski JE, Clevenger C v. Expression of prolactin and its receptor in human breast carcinoma. *Endocrinology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 30];138(12):5555–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9389544/>
 28. Touraine P, Martini JF, Zafrani B, Durand JC, Labaille F, Malet C, et al. Increased expression of prolactin receptor gene assessed by quantitative polymerase chain reaction in human breast tumors versus normal breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 30];83(2):667–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9467590/>
 29. Courtilot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Oct 30];10(4):325–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900392/>
 30. Alipour S, Eskandari A, Johar FM, Furuya S. Phyllodes Tumor of the Breast during Pregnancy and Lactation; A Systematic Review. *Arch Iran Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Oct 30];23(7):488–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657600/>
 31. Xiao Y, Jiang Y, Xiong Y, Ruan S, Huang T. Pediatric Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: Characteristics and Outcomes Based on the Surveillance Epidemiology and End Results Database. *J Surg Res* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Oct 30];249:205–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991330/>

32. Altiok M, Kurt F. Factors effective on recurrence and metastasis in phyllodes tumors. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Oct 30];25(4):425. Available from: <https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-3077;year=2022;volume=25;issue=4;spage=425;epage=431;aulast=Altiok>
33. Murthy SS, Raju KVVN, Nair HG. Phyllodes Tumor in a Lactating Breast. *Clin Med Insights Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 30];9(1):13. Available from: [/pmc/articles/PMC4824323/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/274824323/)
34. Amer MH. Genetic factors and breast cancer laterality. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2022 Oct 30];6(1):191. Available from: [/pmc/articles/PMC3998851/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/274824323/)
35. Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D, Lambe M, Hsieh C cheng, Pontén J. Epidemiologic correlates of breast cancer laterality (Sweden). *Cancer Causes Control* [Internet]. 1994 Nov [cited 2022 Oct 30];5(6):510–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827237/>
36. Perkins CI, Hotes J, Kohler BA, Howe HL. Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994-1998. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Oct 30];15(7):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15280621/>
37. Olsson H, Ingvar C. Left handedness is uncommon in breast cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1991 Dec 1;27(12):1694–5.
38. Scutt D, Lancaster GA, Manning JT. Breast asymmetry and predisposition to breast cancer. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2006 Mar 20 [cited 2022 Oct 30];8(2):R14. Available from: [/pmc/articles/PMC1557716/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1557716/)
39. Ganesh V, Drost L, Lee J, Wan BA, Zhang L, Rakovitch E, et al. A retrospective review of phyllodes tumours of the breast: A single institution experience. *Breast* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Oct 30];38:52–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232600/>
40. Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J, Reinfuss M, Walasek T, Wysocki W. Phyllodes tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre. *Breast* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Oct 30];43:85–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521986/>
41. Co M, Chen C, Tsang JY, Tse G, Kwong A. Mammary phyllodes tumour: a 15-year multicentre clinical review. *J Clin Pathol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 30];71(6):493–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146885/>
42. Choi N, Kim K, Shin KH, Kim Y, Moon HG, Park W, et al. The Characteristics of Local Recurrence After Breast-Conserving Surgery Alone for Malignant and Borderline Phyllodes Tumors of the Breast (KROG 16-08). *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Oct 30];19(5):345-353.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103280/>
43. Güth U, Huang DJ, Huber M, Schötzau A, Wruk D, Holzgreve W, et al. Tumor size and detection in breast cancer: Self-examination and clinical breast examination are at their limit. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(3):224–8.
44. Blanchard D, Erlich J, Montgomery GH, Bovbjerg DH. Read all about it: The over-representation of breast cancer in popular magazines. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 30];35(4):343–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12453711/>
45. Clarke JN. A comparison of breast, testicular and prostate cancer in mass print media (1996-2001). *Soc Sci Med* [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 Oct 30];59(3):541–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15144763/>
46. Gottlieb N. The Age of Breast Cancer Awareness: What Is the Effect of Media Coverage? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2001 Oct 17 [cited 2022 Oct 30];93(20):1520–2. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/93/20/1520/2519579>
47. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS, Richards MA. Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2002 May 6 [cited 2022 Oct 30];86(9):1373–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986766/>
48. Marino C, Gerlach KK. An analysis of breast cancer coverage in selected women's magazines, 1987-1995. *Am J Health Promot* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 30];13(3):163–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10351543/>
49. McMenamin M, Barry H, Lennon AM, Purcell H, Baum M, Keegan D, et al. A survey of breast cancer awareness and knowledge in a Western population: lots of light but little illumination. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 [cited 2022 Oct 30];41(3):393–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15691638/>
50. Nemoto T, Natarajan N, Smart CR, Mettlin C, Murphy GP. Patterns of breast cancer detection in the United States. *J Surg Oncol* [Internet]. 1982 Nov 1 [cited 2022 Oct 30];21(3):183–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.2930210311>
51. Y A. Impact of screening on breast cancer detection : Retrospective comparative study of two periods ten years apart. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2002

- [cited 2022 Oct 30];23(0):37–41. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824500065922432>
52. Breen N, Yabroff KR, Meissner HI. What proportion of breast cancers are detected by mammography in the United States? *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2007 [cited 2022 Oct 30];31(3):220–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17573202/>
 53. Kaplan HG, Malmgren JA. Disease-specific survival in patient-detected breast cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2022 Oct 30];7(2):133–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16800972/>
 54. Hahn KME, Bondy ML, Selvan M, Lund MJ, Liff JM, Flagg EW, et al. Factors associated with advanced disease stage at diagnosis in a population-based study of patients with newly diagnosed breast cancer. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Oct 30];166(9):1035–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690220/>
 55. Mohamed IE, Williams KS, Tamburrino MB, Wrybeck JM, Carter S. Understanding locally advanced breast cancer: what influences a woman's decision to delay treatment? *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Oct 30];41(2):399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890396/>
 56. Meissner HI, Breen N, Yabroff KR. Whatever happened to clinical breast examinations? *Am J Prev Med* [Internet]. 2003 [cited 2022 Oct 30];25(3):259–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14507535/>
 57. Harris R, Kinsinger LS. Routinely teaching breast self-examination is dead. What does this mean? *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2002 Oct 2 [cited 2022 Oct 30];94(19):1420–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359843/>
 58. Lux MP, Emons J, Bani MR, Wunderle M, Sell C, Preuss C, et al. Diagnostic Accuracy of Breast Medical Tactile Examiners (MTEs): A Prospective Pilot Study. *Breast Care* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Oct 30];14(1):41–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/495883>
 59. Rimsten A, Stenkvist B, Johanson H, Lindgren A. The diagnostic accuracy of palpation and fine-needle biopsy and an evaluation of their combined use in the diagnosis of breast lesions: report on a prospective study in 1244 women with symptoms. *Ann Surg* [Internet]. 1975 [cited 2022 Oct 30];182(1):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1343869/>
 60. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of Physical Examination, Ultrasonography, and Mammography in Predicting Residual Pathologic Tumor Size in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Oct 30];243(2):257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448900/>
 61. Nie Y, Chen J, Huang D, Yao Y, Chen J, Ding L, et al. Tumor-associated macrophages promote malignant progression of breast phyllodes tumors by inducing myofibroblast differentiation. *Cancer Res* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Oct 30];77(13):3605–18. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/77/13/3605/620741/Tumor-Associated-Macrophages-Promote-Malignant>
 62. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes Tumor of Breast: A Review Article. *ISRN Surg* [Internet]. 2013 Mar 20 [cited 2022 Oct 30];2013:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3615633/>
 63. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Smolak K, Rys J, et al. The Treatment and Prognosis of Patients with Phyllodes Tumor of the Breast An Analysis of 170 Cases. [cited 2022 Oct 30]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/>
 64. Chua CL, Thomas A, Ng BK. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. *Surgery* [Internet]. 1989 Feb 1 [cited 2022 Oct 30];105(2 Pt 1):141–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2536964>
 65. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a specialist centre. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 30];77(3):181. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2502115/>
 66. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G, Fessia L, Gosso P, et al. Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 1992 Dec 1 [cited 2022 Oct 30];18(6):545–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1335886>
 67. Cartoli C, Zurrada S, Veronesi P, Bono A, Chiesa F, Cosmacini P, et al. Small sized phyllodes tumor of the breast. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 1990 Jun 1 [cited 2022 Oct 30];16(3):215–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2161352>
 68. Maier WP, Rosemond GP, Wittenberg P, Tassoni EM. Cystosarcoma Phyllodes Mammae. *Oncology* [Internet]. 1968 [cited 2022 Oct 30];22(2–3):145–58. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/224446>
 69. Zissis C, Apostolikas N, Konstantinidou A, Griniatsos J, Vassilopoulos PP. The extent of surgery and prognosis of patients with phyllodes tumor of the

- breast. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998 48:3 [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 30];48(3):205–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1005980831359>
70. MOFFAT CJC, PINDER SE, DIXON AR, ELSTON CW, BLAMEY RW, ELLIS IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2022 Oct 30];27(3):205–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00212.x>
 71. Rodrigues MF, Truong PT, McKevitt EC, Weir LM, Knowling MA, Wai ES. Phyllodes tumors of the breast: The British Columbia Cancer Agency experience. *Cancer Radiother* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Oct 30];22(2):112–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523388/>
 72. Mohan SC, Tseng J, Angarita S, Marumoto A, Dadmanesh F, Amersi F, et al. Clinicopathologic Characteristics and Patient Outcomes of Phyllodes Tumors: A Single Institution Experience. <https://doi.org/10.1177/00031348211051673> [Internet]. 2021 Oct 23 [cited 2022 Oct 30];87(10):1533–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00031348211051673>
 73. Alkushi A, Arabi H, Al-Riyees L, Aldakheel AM, al Zarah R, Alhussein F, et al. Phyllodes tumor of the breast clinical experience and outcomes: A retrospective cohort tertiary hospital experience. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Oct 30];51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472142/>
 74. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, Hieken TJ, Ludwig KK, Jacobs LK, et al. Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];39(3):178. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3880878>
 75. Tse GMK, Lui PCW, Scolyer RA, Putti TC, Kung FYL, Law BKB, et al. Tumour Angiogenesis and p53 Protein Expression in Mammary Phyllodes Tumors. *Modern Pathology* 2003 16:10 [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 Oct 30];16(10):1007–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/3880878>
 76. Frie KG, Kamaté B, Traoré CB, Ly M, Mallé B, Coulibaly B, et al. Factors associated with time to first healthcare visit, diagnosis and treatment, and their impact on survival among breast cancer patients in Mali. *PLoS One* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Oct 30];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062207/>
 77. Pace LE, Mpunga T, Hategekimana V, Dusengimana JMV, Habineza H, Bigirimana JB, et al. Delays in Breast Cancer Presentation and Diagnosis at Two Rural Cancer Referral Centers in Rwanda. *Oncologist* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Oct 30];20(7):780–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032138/>
 78. Kantelhardt EJ, Zerche P, Mathewos A, Trocchi P, Addissie A, Aynalem A, et al. Breast cancer survival in Ethiopia: a cohort study of 1,070 women. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2022 Oct 30];135(3):702–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375396/>
 79. Bove RM, Vala-Haynes E, Vallengia CR. Women's health in urban Mali: Social predictors and health itineraries. *Soc Sci Med*. 2012 Oct 1;75(8):1392–9.
 80. Frie KG, Samoura H, Diop S, Kamate B, Traore CB, Malle B, et al. Why Do Women with Breast Cancer Get Diagnosed and Treated Late in Sub-Saharan Africa Perspectives from Women and Patients in Bamako, Mali. *Breast Care* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Oct 30];13(1):39–43. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/481087>
 81. Moodley J, Cairncross L, Naiker T, Momberg M. Understanding pathways to breast cancer diagnosis among women in the Western Cape Province, South Africa: a qualitative study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];6(1):e009905. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e009905>
 82. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, et al. Phyllodes tumours of the breast: A clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *The Breast*. 2009 Jun 1;18(3):165–70.
 83. Barrio A v., Clark BD, Goldberg JI, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Nov 16];14(10):2961–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562113/>
 84. Bumpers HL, Tadros T, Gabram-Mendola S, Rizzo M, Martin M, Zarembo N, et al. Phyllodes tumors in African American women. *Am J Surg* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Nov 16];210(1):74–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873163/>
 85. Kim S, Kim JY, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Analysis of phyllodes tumor recurrence according to the histologic grade. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Nov 16];141(3):353–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062207/>

86. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* [Internet]. 2013 Jun 6 [cited 2022 Nov 16];153(6):1194. Available from: [/pmc/articles/PMC3836174/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871531/)
87. Campisi J. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2013 Feb 10 [cited 2022 Nov 16];75:685. Available from: [/pmc/articles/PMC4166529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871531/)
88. Berben L, Floris G, Wildiers H, Hatse S. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2022 Nov 16];13(6):1–20. Available from: [/pmc/articles/PMC8003441/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871531/)
89. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Nov 16];88(2):427–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871531/>
90. ben hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Nov 16];192(2):141–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860620/>
91. Norris HJ, Taylor HB. RELATIONSHIP OF HISTOLOGIC FEATURES TO BEHAVIOR OF CYSTOSARCOMA PHYILLODES Analysis of Ninety-four Cases. [cited 2022 Nov 16]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142>
92. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* [Internet]. 1996 [cited 2022 Nov 16];198(1):121–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539362/>
93. Khan SA, Badve S. Phyllodes tumors of the breast. *Current Treatment Options in Oncology* 2001 2:2 [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2022 Nov 16];2(2):139–47. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-001-0056-y>