

KARAKTERISTIK SOSIODEMOGRAFI, PAPAN HORMON, DAN TUMOR PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUP SANGLAH, DENPASAR (KASUS SEPTEMBER–NOVEMBER 2016)

Ni Kadek Vani Apriyanti¹, Ni Nyoman Ayu Dewi², I Wayan Surudarma²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

Koresponding : Ni Kadek Vani Apriyanti

Email: vaniapry1@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan jenis keganasan tersering pada wanita dengan lebih dari 508.000 wanita meninggal akibat kanker payudara pada 2011 di dunia. Karakteristik sosiodemografi dan riwayat paparan hormon mempengaruhi insiden dan karakteristik tumor pada kanker payudara. Namun data mengenai hal ini masih terbatas di Indonesia, khususnya di Bali. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui karakteristik sosiodemografi, paparan hormon, dan karakteristik tumor pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah, Denpasar. Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif *cross-sectional* dengan pengumpulan data secara *total sampling*. Penelitian dilaksanakan selama September–November 2016 dan didapatkan sebanyak 20 sampel. Data yang dikumpulkan berupa karakteristik sosiodemografi (usia, pendidikan, pekerjaan), paparan hormon (usia menarche, status menopause, usia menopause, paritas, dan riwayat kontrasepsi), dan karakteristik tumor (metastasis jauh). Data kemudian dianalisis secara deskriptif. Hasil dari analisis data didapatkan sebanyak 45% sampel berusia 41-50 tahun saat terdiagnosis. Mayoritas sampel menyelesaikan pendidikan SMP (40%) dan sebagai ibu rumah tangga (45%). Sampel yang mengalami menarche sebelum 12 tahun sejumlah 60%, 45% sampel telah mengalami menopause dengan 55,6% mengalami menopause setelah usia 55 tahun. Sebanyak 35% memiliki tiga orang anak dan 60% menggunakan kontrasepsi. Sebanyak 60% pasien kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar telah mengalami metastase jauh ketika terdiagnosis. Kelompok usia yang lebih muda, pendidikan yang lebih rendah, pekerjaan sebagai ibu rumah tangga, dan telah mengalami menopause memiliki proporsi yang lebih tinggi mengalami metastase jauh saat terdiagnosis dibandingkan kelompok lainnya. Kedepannya, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar agar hasil yang didapat lebih representatif terhadap populasi.

Kata Kunci: Sosiodemografi, paparan hormon, karakteristik tumor, kanker payudara

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalence type of malignancy in woman with more than 508.000 of mortality in 2011 worldwide. Sociodemography characteristics and hormone exposure influenced breast cancer's incidence and tumor characteristics. Epidemiological data of those characteristics is still limited in Indonesia, especially in Bali. The aim of this study was to know sociodemography, hormone exposure, and tumor characteristics of breast cancer patients in Sanglah General Hospital, Denpasar. A cross-

sectional study with 20 samples breast cancer patients on September–November 2016 was conducted by total sampling. Data were collected from medical record and were included sociodemography characteristics (age at diagnosed, level of education, and occupation), hormone exposure (age at menarche, menopausal status, age at menopause, parity, contracepsion history), and tumor characteristics (distant metastasis). Data was analyzed descriptively. Based on data analyzed, 45% sample was 41-50 years old at diagnosed. Most of them were graduated from junior high school (40%) and as housewife (45%). The sample who had menarche before 12 years old was 60%, 45% post-menopause with 55.6% had menopause after 55 years old. There were 35% patients who had three children and 60% using contraceptive. There was 60% breast cancer patient who was diagnosed with distant metastasis. Young age, lower educational status, housewife, and post-menopause group had higher proportion to have distant metastasis at diagnosed than other groups. Further studies with bigger sample size are required to get more representative data.

Keywords: Sociodemography, hormone exposure, tumor characteristics, breast cancer

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis keganasan tersering pada wanita, baik di negara maju maupun berkembang di dunia. *World Health Organization* (WHO) memprediksi terdapat lebih dari 508.000 wanita meninggal akibat kanker payudara pada 2011.¹ Data di Rumah Sakit Kanker Dharmas menunjukkan kasus kanker terbanyak adalah kanker payudara dengan jumlah terdiagnosis sebanyak 819 kasus dan kematian sebanyak 217 pada tahun 2013. Prevalensi kasus kanker payudara tercatat sebanyak 1.233 kasus pada tahun 2013 di Bali.²

Kanker payudara memiliki karakteristik yang beragam dan berbeda pada masing-masing individu sehingga memberikan presentasi klinis, respon pengobatan, dan prognosis yang berbeda pula. Tingkat keparahan pasien saat pertama kali terdiagnosis sangat beragam dan dipengaruhi oleh usia, ras, tingkat sosioekonomi, dan budaya.³ Tingkat sosioekonomi berkaitan dengan rendahnya pengetahuan tentang kanker payudara, terlambatnya deteksi dini, dan akses layanan kesehatan.^{3,4}

Risiko seseorang untuk mengalami kanker payudara dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang bisa dimodifikasi maupun tidak. Faktor risiko yang sering diteliti dan menunjukkan keterkaitan erat dengan insiden

kanker payudara adalah paparan hormon reproduksi (estrogen dan progesteron). Estrogen merupakan hormon yang berperan dalam proses proliferasi sel, sehingga paparan yang tinggi pada sel payudara akan meningkatkan pembelahan

sel dan membantu pertumbuhan tumor menjadi lebih ganas. Progesteron sendiri berperan untuk mengaktivasi *stem cell* di payudara sehingga mengalami proses karsinogenesis pada individu dengan kerentanan genetik.⁵

Faktor lain yang juga mempengaruhi adalah usia, dimana risiko kanker payudara meningkat seiring dengan bertambahnya usia akibat akumulasi paparan hormon dan faktor risiko jangka panjang. Namun, data beberapa penelitian menunjukkan bahwa insiden kanker payudara cenderung terjadi pada usia yang lebih muda seiring dengan perubahan pola reproduksi dan gaya hidup.^{5,6}

Penelitian terkait gambaran umum pasien kanker payudara berdasarkan karakteristik sosiodemografi, paparan hormon, dan tumor sudah banyak diteliti di negara lain di Asia, namun basis data mengenai gambaran karakteristik tersebut di Indonesia, khususnya di Bali masih terbatas. Penelitian ini merupakan penelitian awal untuk menggambarkan karakteristik sosiodemografi, paparan hormon, dan tumor pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Denpasar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang menggunakan rancangan *descriptive cross-sectional* untuk mengetahui gambaran umum pasien kanker payudara di RSUP Sanglah berdasarkan karakteristik sosiodemografi, paparan hormon (riwayat menstruasi, kontrasepsi, paritas), dan karakteristik tumor.

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Sanglah Denpasar, di Poliklinik Bedah Onkologi pada September - November 2016. Sampel yang dipilih adalah semua perempuan dengan diagnosis baru kanker payudara yang datang ke poliklinik bedah onkologi selama periode penelitian. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dan ditampilkan secara deskriptif. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik RSUP Sanglah.

HASIL

Jumlah pasien kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 20 orang. Adapun riwayat paparan hormon tersebut berupa usia menarche, status menopause, usia menopause, paritas, dan riwayat kontrasepsi, telah diteliti dalam studi ini. Beberapa karakteristik lainnya seperti usia, pendidikan, dan pekerjaan juga diamati untuk melihat gambaran demografi. Penelitian ini juga menggambarkan karakteristik penyakit kanker payudara yang terjadi pada sampel yang meliputi karakteristik tumor berdasarkan klasifikasi menggunakan skala *Tumor, Node, and Metastasis* (TNM) oleh *American Joint Committee on Cancer*.

Tabel 1. Distribusi Proporsi Sampel Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi

Karakteristik Sosiodemografi	Jumlah (N=20)	
	Frekuensi (f)	Proporsi (%)
Usia (Tahun)		
30 – 40	2	10
41 – 50	9	45
51 – 60	6	30
61 – 70	2	10
>70	1	5
Pendidikan		
S1	4	20
SMA/ sederajat	3	15
SMP/ sederajat	8	40

SD/ sederajat	5	25
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	9	45
Pegawai swasta	3	15
Wiraswasta	4	20
Petani	4	20

Karakteristik sosiodemografi yang diamati dalam penelitian ini meliputi usia, tingkat pendidikan, dan pekerjaan. Distribusi proporsi sampel pasien kanker payudara berdasarkan usia, tingkat pendidikan, dan pekerjaan, dapat dilihat dalam Tabel 1.

Sampel memiliki rentang usia dari 36-78 tahun dengan median 48 tahun. Jumlah sampel terbanyak berada pada kelompok usia 41-50 tahun yaitu sembilan orang (45%). Mayoritas sampel SMP/ sederajat yakni sebanyak delapan orang (40%). Sebagian besar sampel bekerja sebagai ibu rumah tangga yakni sebanyak sembilan orang (45%).

Tabel 2. Distribusi Proporsi Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Menstruasi

Karakteristik Menstruasi	Jumlah (N=20)	
	Frekuensi (f)	Proporsi (%)
Usia Menarche		
<12 tahun	12	60
≥12 tahun	8	40
Status Menopause		
Pre-menopause	11	55
Post-menopause	9	45
Usia Menopause		
>55 tahun	5	55,6
≤55 tahun	4	44,4

Pasien lebih banyak mengalami menstruasi pertama kali pada usia <12 tahun yaitu sebanyak 12 orang (60%). Data status menopause menunjukkan sebanyak 11 orang (55%) masih mengalami siklus menstruasi sedangkan sembilan orang (45%) telah mengalami menopause. Terdapat total sembilan orang yang telah mengalami menopause, dimana sebagian besar mengalami menopause pada usia diatas 55 tahun yakni sebanyak lima orang (55,6%).

Sebanyak tujuh sampel (35%) memiliki paritas berjumlah tiga anak. Sebanyak delapan sampel (20%) tidak menggunakan kontrasepsi sedangkan 12

sampel yang menggunakan kontrasepsi, masing-masing sebanyak enam sampel (10%) menggunakan kontrasepsi hormonal dan non-hormonal. Terdapat 12 orang (60%) yang telah mengalami metastasis jauh saat terdiagnosis.

Tabel 3. Distribusi Proporsi Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Paritas, Riwayat Kontrasepsi, dan Metastasis

Karakteristik	Jumlah (N=20)	
	Frekuensi (f)	Proporsi (%)
Paritas		
0	3	15
1	4	20
2	6	30
3	7	35
Kontrasepsi		
Non-kontrasepsi	8	40
Non-hormonal	6	30
Hormonal	6	30
Metastase Jauh		
M0	8	40
M1	12	60

Tabel 4. Distribusi Proporsi Metastasis Jauh Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Usia, Pendidikan, Pekerjaan, Status Menopause

Karakteristik	Metastasis = F(%)	
	M0	M1
Usia (tahun)		
31-40	0	2(100)
41-50	4(44)	5(56)
51-60	3(50)	3(50)
61-70	1(50)	1(50)
>70	0	1(100)
Pendidikan		
S1	2(50)	2(50)
SMA	2(67)	1(33)
SMP	3(37,5)	5(62,5)
SD	1(20)	4(80)
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	4(37,5)	5(62,5)
Pegawai swasta	2	1(12,5)
Wiraswasta	1(20)	3(12,5)
Petani	1(20)	3(12,5)
Status Menopause		
Pre-menopause	5(40)	6(25)
Post-menopause	3(60)	6(75)

Seluruh sampel (100%) pada kelompok usia 31-40 tahun dan >70 tahun mengalami metastasis jauh. Pendidikan SD menyumbang

proporsi terbesar yang mengalami metastase jauh yakni 80%. Status pekerjaan sebagai ibu rumah tangga cenderung memiliki proporsi yang paling tinggi terdiagnosis dengan metastasis (62,5%) dan kelompok *post-menopause* juga menyumbang jumlah tertinggi pada kelompok metastasis jauh (75%).

DISKUSI

Karakteristik Sosiodemografi Pasien Kanker Payudara

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara, dimana bertambahnya usia berhubungan dengan peningkatan insiden dan kematian akibat kanker payudara. Pertambahan usia berkaitan dengan paparan faktor risiko yang lama dan penurunan fungsi antioksidan sel dalam menghambat radikal bebas sehingga meningkatkan risiko terjadinya kanker dan penyakit degeneratif lainnya.⁷

Hasil penelitian ini sama dengan hasil beberapa studi sebelumnya. Penelitian oleh Wang dkk⁸ menunjukkan median usia diagnosis kanker payudara adalah 48 tahun. Penelitian oleh Krishnatreya dkk⁹ di India menunjukkan median usia pasien kanker payudara yang dirawat di rumah sakit adalah 45 tahun dengan rentang antara 17-85 tahun. Pasien dengan kelompok usia 45-49 menyumbang angka terbanyak kasus kanker payudara yaitu sebesar 19,8%. Puncak usia terjadinya kanker payudara pada wanita di Asia terjadi satu atau dua dekade lebih awal dibandingkan wilayah barat yang biasanya terjadi sekitar usia 60 tahun.⁶

Tingkat pendidikan dan pekerjaan sering dikaitkan dengan kemiskinan dan kesadaran akan penyakit kanker. Kemiskinan, tingkat pendidikan yang rendah, dan tidak adanya asuransi kesehatan berhubungan dengan rendahnya angka ketahanan hidup pasien kanker payudara.³ Insiden kanker payudara yang lebih sering dijumpai pada kelompok tingkat pendidikan dan sosioekonomi yang tinggi karena berkaitan dengan perubahan gaya hidup yang lebih *sedentary*. Status sosioekonomi dan pendidikan yang tinggi juga meningkatkan kesadaran untuk melakukan deteksi dini dan skrining sehingga jumlah kasus yang terdiagnosis meningkat pada kelompok ini.⁶

Penelitian oleh Akinyemiju dkk¹⁰ menunjukkan bahwa insiden kanker payudara cenderung lebih tinggi pada wanita dengan status sosioekonomi yang lebih tinggi pula. Hal ini dapat dijelaskan karena tingginya kadar hormon dalam sirkulasi sebagai akibat dari pola reproduksi seperti usia menarche yang dini, paritas yang rendah, paparan hormon eksogen (kontrasepsi), dan usia kehamilan pertama yang lebih tua.¹⁰

Penelitian oleh Krishnatreya dkk⁹ di India menunjukkan bahwa informasi mengenai tingkat pendidikan tersedia pada 96,5% sampel pasien kanker payudara. Sebanyak 52,5% termasuk kategori terdidik, 30,4% buta huruf, 9,2% dapat membaca dan menulis, dan 7,9% memiliki pendidikan tinggi. Hasil ini sesuai dengan hasil dalam penelitian yang telah dilakukan, dimana proporsi kasus terbesar menyelesaikan jenjang pendidikan SMP yang masih termasuk kategori terdidik. Data berbeda didapatkan dari hasil penelitian oleh Aich dkk⁶, dimana menunjukkan bahwa sebanyak 48,6% tingkat pendidikan pasien kanker payudara adalah dibawah kelas 4 SD, namun tingkat pendidikan tidak menunjukkan hubungan dengan kejadian kanker payudara.

Pengetahuan, meliputi penyebab, faktor risiko, tanda dan gejala, serta cara deteksi dini kanker payudara yang rendah mempengaruhi keterlambatan diagnosis dan terapi pada pasien kanker payudara. Keterlambatan ini juga disebabkan oleh persepsi negatif mengenai penyakit, pengaruh sosial dan budaya, kemiskinan, dan pengaruh pengobatan alternatif. Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat pengetahuan dengan ras, usia, tingkat pendidikan dan pekerjaan.⁹

Karakteristik Paparan Hormon pada Pasien Kanker Payudara

Menstruasi merupakan kondisi fisiologis peluruhan endometrium yang terjadi pada wanita akibat perubahan kadar hormon estrogen dan progesteron. Semua wanita normal akan mengalami menstruasi dalam hidupnya, namun perbedaan usia menarche, status menopause, dan usia menopause mempengaruhi risiko seseorang mengalami kanker payudara.⁵

Risiko terjadinya kanker payudara meningkat sekitar 5% setiap satu tahun lebih

awal terjadinya menarche. Perempuan dengan usia menarche sebelum 11 tahun memiliki risiko kanker payudara 20% lebih tinggi dibandingkan yang mengalami menarche pada usia 13 tahun.³ Hal yang sama juga terjadi pada usia menopause dimana setiap usia menopause terlambat satu tahun terjadi peningkatan risiko kanker payudara sebesar 3%. Wanita yang menopause pada usia 55 tahun atau lebih memiliki risiko 12% lebih tinggi dibandingkan populasi dengan usia menopause 50-54 tahun.³ Hasil penelitian oleh Aich, dkk⁶ menunjukkan dari total kasus kanker payudara yang diteliti, 56,3% dalam status premenopause dan 43,7% *post-menopause* dengan rerata usia menopause pada pasien kanker payudara adalah 44,2 tahun. Kelompok yang mengalami menopause pada usia >50 tahun memiliki risiko kanker payudara lebih tinggi dibandingkan sebelum usia 50 tahun.

Peningkatan risiko kanker payudara pada kelompok menarche dini dan *late menopause* dapat disebabkan karena paparan hormon reproduksi yang lebih lama. Kedua faktor risiko ini berhubungan dengan tipe kanker payudara yang mengekspresikan reseptor estrogen (ER+) dibanding subtype lainnya.¹¹ Paparan estrogen dan progesteron tinggi serta lama sejauh ini masih berperan sebagai faktor risiko kanker payudara. Beberapa hipotesis diajukan untuk menjelaskan peran tersebut. Hipotesis yang pertama adalah peningkatan estrogen di sirkulasi akan menyebabkan lebih banyak ikatan dengan reseptor estrogen di payudara sehingga terjadi proliferasi sel. Hal ini menyebabkan probabilitas kerusakan DNA meningkat saat pembelahan sel, terutama pada individu dengan kerentanan genetik (mutasi gen BRCA), sehingga terjadi proses karsinogenesis pada sel *mammary*. Pendapat lain mengatakan bahwa estrogen tidak berperan dalam proses karsinogenesis, namun hanya meningkatkan proliferasi dari tumor yang memang sudah terbentuk. Hipotesis ketiga menyatakan bahwa metabolit estrogen berinteraksi langsung dengan DNA dan menyebabkan efek karsinogenesis pada payudara.^{5,12}

Progesteron merupakan hormon yang berperan sebagai efek proliferasi pada sel payudara. Salah satu metabolit progesteron, progrestin, mampu mengaktivasi *stem cell* dan mempercepat pembentukan tumor di payudara. Progrestin akan berikatan

dengan reseptor progesteron dan menurunkan ekspresi microRNA-16 yang menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker payudara. Progrestin juga mampu mengatur faktor pertumbuhan fibroblast sehingga menstimulasi pembentukan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis tumor.^{5,12} Kadar progrestin dan estrogen di payudara akan menurun secara perlahan setelah seseorang mengalami menopause. Peranan kedua hormon ini menjelaskan efek dari riwayat menstruasi terhadap risiko kanker payudara, dimana durasi paparan yang lebih lama dari estrogen dan progesteron akan memicu karsinogenesis pada sel payudara.⁵

Hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dengan kanker payudara masih kontroversi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara, terutama pada penggunaan sebelum usia 20 tahun atau sebelum kehamilan pertama.³ Penelitian lain tidak menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker payudara pada kelompok yang terpapar hormon eksogen dalam jangka waktu lama (>15 tahun).⁶ Penelitian oleh Karim, dkk¹³ menunjukkan terdapat sebanyak 34% yang menggunakan kontrasepsi >10 tahun dan 77% memulainya pada usia <18 tahun. Hasil dari penelitian ini didapatkan sebagian besar menggunakan kontrasepsi dan masing-masing enam orang (30%) menggunakan kontrasepsi hormonal dan non hormonal.

Paritas juga berperan sebagai faktor risiko perkembangan kanker payudara. Median paritas dalam penelitian oleh Aich, dkk⁶ adalah 2 dan 3 anak, dimana risiko terjadinya kanker payudara meningkat signifikan pada pasien nulipara dibandingkan yang memiliki anak. Hasil dari penelitian ini didapatkan sebanyak 3 orang (15%) yang tidak memiliki anak. Kehamilan hingga menyusui akan mencegah terjadinya siklus menstruasi akibat peningkatan tertinggi kadar estrogen dan progesteron, sehingga efek kedua hormon tersebut dapat diminimalisasi pada perkembangan kanker payudara.⁵ Namun, pasien dengan paritas yang tinggi memiliki proporsi yang lebih tinggi pula untuk mengalami kanker payudara subtipe *triple* negatif. Jenis ini tidak mengekspresikan reseptor estrogen dan progesteron.¹⁰

Karakteristik Tumor Pada Pasien Kanker Payudara

Data distribusi karakteristik tumor pada penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Collet-Hinton, dkk¹⁴ yang menunjukkan bahwa pasien dengan usia muda cenderung terdiagnosis pada stadium yang lebih tinggi. Sebanyak 100% pasien pada kelompok usia 31-40 tahun dan >70 tahun terdiagnosis dengan kanker payudara metastasis jauh. Kelompok usia 41-50 tahun juga memiliki proporsi yang tinggi mengalami metastasis jauh saat terdiagnosis yakni 56%.

Faktor sosioekonomi juga disebutkan memberikan prognosis yang lebih buruk akibat terlambatnya diagnosis dan penatalaksanaan kanker payudara. Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa tingkat pendidikan yang rendah (SMP dan SD) serta pekerjaan sebagai ibu rumah tangga menyumbang proporsi terbesar dari pasien yang terdiagnosis dengan metastasis jauh. Hal ini dapat dipengaruhi oleh rendahnya pengetahuan terhadap penyakit kanker payudara dan minimnya akses terhadap fasilitas kesehatan.^{3,4}

Distribusi proporsi kelompok dengan metastasis jauh paling banyak merupakan kelompok *post-menopause*. Hasil ini berbeda dari penelitian oleh Collet-Hinton, dkk¹⁴ yang menunjukkan kelompok *pre-menopause* cenderung memiliki karakteristik tumor yang lebih parah akibat paparan faktor risiko yang terlalu tinggi. Penelitian oleh Wang, dkk⁸ menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan risiko *odds* untuk mengalami kanker payudara tipe invasif antara kelompok *pre-menopause* dan *post-menopause*.

SIMPULAN

Mayoritas pasien kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar telah mengalami metastase jauh ketika terdiagnosis. Kelompok usia yang lebih muda, pendidikan yang lebih rendah, pekerjaan sebagai ibu rumah tangga, dan telah mengalami menopause memiliki proporsi yang lebih tinggi mengalami metastase jauh saat terdiagnosis dibandingkan kelompok lainnya.

Kedepannya diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik pasien

kanker payudara dengan jumlah sampel yang lebih besar agar hasil yang didapat lebih representatif terhadap populasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Breast cancer: prevention and control. 2013. [diakses 20 Desember 2016]. Diunduh dari: URL: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>.
2. Kementerian Kesehatan. Stop Kanker. In Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. [diakses 20 Desember 2016]. Diunduh dari: URL:<http://www.depkes.go.id>.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015
4. Khan TM, Leong JPY, Ming LC, dkk. Association of Knowledge and Cultural Perceptions of Malaysian Women with Delay in Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: a Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(13): 5349-5357
5. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast cancer research.* 2014;16:212
6. Aich RK, Mondal NK, Chhatui B, Sepai HM, Aich R, Acharyya A, dkk. Relevance of risk factors of breast cancer in women: An Eastern Indian scenario. *J Can Res Ther.* 2016; 12:302-308.
7. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Cancer Staging: Edisi ke-7. American Cancer Society. 2014.h. 20-86
8. Wang K, Ren Y, Li H, Zheng K, Jiang J, Zou T, dkk. Comparison of Clinicopathological Features and Treatments between Young (<40Years) and Older (>40 Years) Female Breast Cancer Patients in West China: A Retrospective, Multicenter, Case Only Study. *PLoS ONE.* 2016; 11(3): 1-7
9. Krishnatreya M, Katak AC, Sharma JD, Nandy P, Talukdar A, Gogoi G, dkk. Descriptive Epidemiology of Common Female Cancers in the North East India – a Hospital Based Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(24): 10735-10738
10. Akinyemiju TF, Pisu M, Waterbor JW. Socioeconomic status and incidence of breast cancer by hormone receptor subtype. *SpringerPlus.* 2016; 4:508
11. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144: 1-10
12. Ambrosone CB, Zirpoli G, Hong CC, dkk. 2015. Important Role of Menarche in Development of Estrogen Receptor–Negative Breast Cancer in African American Women. *JNCI Natl Cancer Inst.* 2015; 107(9): 1-10
13. Karim SM, Baeshen W, Neamatullah SN, Bin B. 2015. Oral Contraceptives, Abortion and Breast Cancer Risk: a Case Control Study in Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (9): 3957-3960
14. Chollet-Hinton L, Anders CK, Tse CK, dkk. Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina Breast Cancer Study: a case-control study. *Breast cancer research.* 2016; 18:79