

GAMBARAN RISIKO HORMONAL PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSMH PALEMBANG

Areksueng Hutahaean¹, Nur Qodir², Mariatul Fadilah³, Mulawan Umar², Eddy Roflin³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

E-mail: dokterhakim@yahoo.com

ABSTRAK

Kanker payudara adalah penyakit multifaktorial. Sebagian besar faktor risiko kanker payudara merupakan faktor risiko hormonal yang berhubungan dengan lama paparan terhadap hormon estrogen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran faktor risiko hormonal pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif dengan desain potong-lintang. Sampel pada penelitian ini adalah rekam medis pasien kanker payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode Januari 2019 – Agustus 2020 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penelitian ini terdapat 97 pasien kanker payudara yang menjadi subjek penelitian. Sebagian besar subjek penelitian dengan usia *menarche* 12 – 14 tahun (72,2%), usia menopause 45 – 54 tahun (38,1%), usia kehamilan pertama 20 – 29 tahun (48,5%), jumlah paritas ≥ 3 kali (46,4%), pernah menyusui (76,3%), pernah menggunakan kontrasepsi hormonal (71,1%), tidak pernah menggunakan hormon menopause (96,9%), tidak pernah mengonsumsi alkohol (100%), dan tergolong status gizi normal (56,7%). Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menganalisis hubungan faktor risiko hormonal dengan kejadian kanker payudara.

Kata kunci : Kanker Payudara, Faktor Risiko Hormonal, Estrogen

ABSTRACT

Breast cancer is a multifactorial disease. Most of the breast cancer risk factors are hormonal risk factors that associated with the length of exposure to estrogen hormone. This study is aimed to know the description of hormonal risk factors of breast cancer patients in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. This study is a descriptive-observational study with cross-sectional design. Samples in this study are medical records of breast cancer patients in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang during January 2019 – August 2020 that meet the inclusion and exclusion criteria. In this study, 97 breast cancer patients were included as participant. Most of the participants had *menarche* at the age of 12 – 14 (72.2%), menopause at the age of 45 – 54 (38.1%), first pregnancy at the age of 20 – 29 (48.5%), parity ≥ 3 times (46.4%), breastfed (76.3%), used hormonal contraception (71.1%), not used any menopausal hormone (96.9%), not consumed alcohol (100%) and normal nutritional status (56.7%). Further research is needed to analyze the relationship between hormonal risk factors and the incidence of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, Hormonal Risk Factors, Estrogen

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah suatu kelompok penyakit yang ditandai dengan sel dan jaringan payudara yang membelah secara tidak terkendali sehingga membentuk sebuah benjolan atau massa di payudara. Sel kanker payudara dapat menekan pertumbuhan sel normal, menginvasi jaringan sekitar, dan menggunakan nutrien untuk mempercepat pertumbuhannya.^{1,2}

Pada tahun 2018, proporsi kejadian kanker payudara adalah sebesar 11,6% terhadap seluruh kejadian kanker di dunia.³ Oleh karena itu, kanker payudara menempati peringkat ke-2 kanker dengan kejadian terbanyak setelah kanker paru-paru.³ Selain itu, kanker payudara merupakan kanker dengan jumlah kejadian dan jumlah kematian paling banyak pada kelompok wanita.³⁻⁵ Pada tahun 2018, proporsi jumlah kejadian dan kematian akibat kanker payudara di Indonesia adalah sebanyak 42,1 per 100.000 penduduk dan 17,0 per 100.000 penduduk.³ Dengan demikian, data tersebut menunjukkan bahwa kanker payudara adalah penyebab morbiditas dan mortalitas utama di Indonesia.

Kanker payudara adalah penyakit multifaktorial sehingga kejadian kanker payudara melibatkan berbagai faktor. Sebagian besar faktor risiko kanker payudara yang telah diketahui adalah faktor risiko hormonal yang berhubungan dengan lama paparan terhadap hormon estrogen. Faktor risiko hormonal tersebut antara lain, *menarche* pada usia dini, menopause pada usia lanjut, primiparitas pada usia lanjut, nuliparitas, paritas yang sedikit, durasi menyusui yang pendek, penggunaan kontrasepsi hormonal, penggunaan hormon menopause, konsumsi alkohol, dan berat badan berlebih.^{3,6-8}

Penelitian ini menginvestigasi bagaimana gambaran faktor risiko hormonal pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Hasil penelitian mengenai faktor risiko hormonal, khususnya yang dapat dimodifikasi, dapat digunakan dalam upaya pencegahan penyakit kanker payudara di masyarakat khususnya pada tahap pencegahan primer. Oleh karena itu, penelitian ini dapat menjadi dasar dalam upaya promosi kesehatan mengenai kesadaran terhadap kanker payudara di masyarakat agar morbiditas dan mortalitas dari kanker payudara dapat ditekan.

1. BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional yang disajikan secara deskriptif dengan desain potong-lintang. Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2020 di

Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pengambilan sampel dilakukan berdasarkan prosedur *consecutive sampling* dengan jumlah sampel minimal adalah 97 sampel. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan nomor surat No.85/keprkrmh/2020.

Data yang diamati, yaitu usia, jenis kelamin, tempat tinggal, pekerjaan, berat badan, tinggi badan, stadium, jenis histopatologi, grading, subtype intrinsik, usia *menarche*, usia menopause, usia saat kehamilan pertama, jumlah paritas, menyusui, penggunaan kontrasepsi hormonal, penggunaan hormon menopause, dan konsumsi alkohol. Data penelitian yang telah dikumpulkan diolah dengan bantuan program aplikasi pengolahan data *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versi 16.0.

2. HASIL

Selama penelitian, didapatkan 97 pasien kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi sehingga dijadikan sebagai sampel atau subjek penelitian ini.

Pada Tabel 1 disajikan data tentang karakteristik demografi dari subjek penelitian. Median dan mean usia subjek penelitian ini adalah 48 tahun dan 49,6 tahun dengan rentang 31 – 69 tahun. Proporsi subjek penelitian yang berusia 51 – 60 tahun adalah yang tertinggi yaitu 37,1%. Seluruh subjek penelitian adalah perempuan. Terdapat 87 (89,7%) subjek penelitian yang tinggal di Sumatera Selatan. Proporsi subjek penelitian sebagai ibu rumah tangga (IRT) adalah yang tertinggi yaitu 67,0%.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi

Karakteristik Demografi		
Usia (tahun)	n	%
≤ 18	0	0
19 – 30	0	0
31 – 40	16	16,5
41 – 50	35	36,1
51 – 60	36	37,1
≥ 61	10	10,3
Total	97	100
Jenis Kelamin		
Jenis Kelamin	n	%
Laki-laki	0	0
Perempuan	97	100
Total	97	100
Tempat Tinggal		
Tempat Tinggal	n	%
Sumatera Selatan	87	89,7
Luar Sumatera Selatan	10	10,3

**GAMBARAN RISIKO HORMONAL PASIEN KANKER
PAYUDARA DI RSMH...**

Total	97	100
Pekerjaan	n	%
Guru	5	5,2
IRT	65	67,0
Karyawan Swasta	2	2,1
Petani	7	7,2
PNS	8	8,2
Wiraswasta	9	9,3
Tidak Bekerja	1	1,0
Total	97	100

Tabel 2 menunjukkan distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan karakteristik kanker. Proporsi subjek penelitian dengan stadium IIIB adalah yang tertinggi yaitu 55,7%. Terdapat 85 (87,6%) subjek penelitian yang termasuk dalam kategori karsinoma duktal invasif. Proporsi subjek penelitian yang termasuk dalam kategori *grade* III adalah yang tertinggi yaitu 71,1%. Selain itu, proporsi subjek penelitian yang termasuk dalam kategori *luminal* B adalah yang tertinggi yaitu 74,2%.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Kanker

Karakteristik Kanker		
Stadium	n	%
I	0	0
IIA	6	6,2
IIB	10	10,3
IIIA	6	6,2
IIIB	54	55,7
IIIC	2	2,1
IV	19	19,6
Total	97	100
Jenis Histopatologi	n	%
Karsinoma Duktal Invasif	85	87,6
Karsinoma Lobular Invasif	5	5,2
Karsinoma Tipe Lain	7	7,2
Total	97	100
Grading	n	%
I	3	3,1
II	25	25,8
III	69	71,1
Total	97	100
Subtipe Intrinsik	n	%
<i>Luminal</i> A	15	15,5
<i>Luminal</i> B	72	74,2
HER2 Positif	1	1,0
TNBC	9	9,3
Total	97	100

Data tentang usia *menarcho* dari subjek penelitian disajikan dalam Tabel 3. Median dan mean usia *menarcho* pada penelitian ini adalah 12

tahun dan 12,7 tahun dengan rentang 10 – 17 tahun. Proporsi subjek penelitian yang mengalami *menarcho* pada usia 12 – 14 tahun adalah yang tertinggi yaitu 72,2%.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia *Menarcho*

Usia Menarcho	n	%
≤ 11 tahun	17	17,5
12 – 14 tahun	70	72,2
≥ 15 tahun	10	10,3
Total	97	100

Pada Tabel 4 di bawah ini terlihat bahwa proporsi subjek penelitian yang belum mengalami menopause adalah yang tertinggi yaitu 42,3% sedangkan yang mengalami menopause pada usia 45 – 54 tahun adalah 38,1%. Median dan mean dari 56 subjek penelitian yang telah mengalami menopause adalah 50 tahun dan 49,6 tahun dengan rentang 40 – 59 tahun.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia Menopause

Usia Menopause	n	%
Belum Mengalami Menopause	41	42,3
≤ 44 tahun	7	7,2
45 – 54 tahun	37	38,1
≥ 55 tahun	12	12,4
Total	97	100

Median dan mean usia saat kehamilan pertama dari subjek penelitian adalah 27 tahun dengan rentang 16 – 44 tahun. Seperti terlihat pada Tabel 5, proporsi subjek penelitian yang mengalami kehamilan pertama pada usia 20 – 29 tahun adalah yang tertinggi yaitu 48,5%.

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia saat Kehamilan Pertama

Usia saat Kehamilan Pertama	n	%
Nuligravida	3	3,1
≤ 19 tahun	11	11,3
20 - 29 tahun	47	48,5
≥ 30 tahun	36	37,1
Total	97	100

Pada Tabel 6 disajikan data tentang jumlah paritas dari subjek penelitian. Proporsi subjek penelitian dengan jumlah paritas ≥ 3 kali adalah yang tertinggi yaitu 46,4%.

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Jumlah Paritas

Jumlah Paritas	n	%
Nulipara	3	3,1
1 kali	22	22,7
2 kali	27	27,8
≥ 3 kali	45	46,4
Total	97	100

Pada Tabel 7 disajikan data tentang menyusui dari subjek penelitian. Proporsi subjek penelitian yang pernah menyusui cukup tinggi yaitu 76,3%.

Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian
Tabel 7. Berdasarkan Menyusui

Menyusui	n	%
Tidak Pernah	23	23,7
Pernah	74	76,3
Total	97	100

Data penggunaan kontrasepsi hormonal dari subjek penelitian disajikan dalam Tabel 8. Terdapat 69 (71,1%) subjek penelitian yang pernah menggunakan kontrasepsi hormonal.

Tabel 8. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal

Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	n	%
Tidak Pernah	28	28,9
Pernah	69	71,1
Total	97	100

Penggunaan hormon menopause dari subjek penelitian dikategorikan dalam dua kategori yaitu tidak pernah menggunakan hormon menopause dan pernah menggunakan hormon menopause (lihat Tabel 9). Pada tabel tersebut terlihat bahwa proporsi subjek penelitian yang tidak pernah menggunakan hormon menopause sangat tinggi yaitu 96,9%.

Tabel 9. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Penggunaan Hormon Menopause

Penggunaan Hormon Menopause	n	%
Tidak Pernah	94	96,9
Pernah	3	3,1
Total	97	100

Seperti terlihat pada Tabel 10 di bawah ini, seluruh (100%) subjek penelitian tidak pernah mengonsumsi alkohol.

Tabel 10. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Konsumsi Alkohol

Konsumsi Alkohol	n	%
Tidak Pernah	97	100
Pernah	0	0
Total	97	100

Seperti terlihat pada Tabel 11, proporsi subjek penelitian yang tergolong status gizi normal adalah yang tertinggi yaitu 56,7%.

Tabel 11. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian Berdasarkan Status Gizi

Status Gizi	n	%
Kurus	3	3,1
Normal	55	56,7
<i>Overweight</i>	14	14,4
Obesitas	25	25,8
Total	97	100

3. PEMBAHASAN

Median dan mean dari usia subjek pada penelitian ini adalah 48 tahun dan 49,6 tahun dengan rentang 31 – 69 tahun dan proporsi subjek penelitian yang berusia 51 – 60 tahun adalah yang tertinggi. Seluruh (100%) subjek pada penelitian ini adalah perempuan. Penelitian sebelumnya oleh Ly dkk menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara pada laki-laki hanya kurang dari 1 per 100,000 laki-laki per tahun.⁹ Hal ini menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara pada laki-laki sangat jarang. Sebagian besar (89,7%) subjek penelitian tinggal di Sumatera Selatan. Hal ini dipengaruhi oleh karena RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang merupakan rumah sakit pusat rujukan di Sumatera Selatan sehingga sebagian besar pasien berasal dari Sumatera Selatan. Penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian sebagai ibu rumah tangga (IRT) adalah yang tertinggi yaitu 67,0%.

Penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian dengan stadium IIIB adalah yang tertinggi yaitu 55,7%. Banyaknya jumlah kejadian kanker payudara stadium lanjut di Indonesia disebabkan oleh karena kurangnya program *screening* dan akses yang buruk terhadap pengobatan sehingga sebagian besar pasien mencari pertolongan tenaga kesehatan saat sudah mengalami kanker payudara stadium lanjut.¹⁰ Jenis

histopatologi tumor payudara yang paling sering ditemukan adalah karsinoma duktal invasif.¹¹ Proporsi subjek penelitian yang termasuk dalam kategori *grade* III adalah yang tertinggi yaitu 71,1%. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian yang termasuk dalam kategori *luminal* B adalah yang tertinggi yaitu 74,2%. Berbagai penelitian yang diadakan di Asia Tenggara menunjukkan bahwa proporsi subtipe *luminal* B adalah yang tertinggi.¹² Pada penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa pasien yang mengalami kanker payudara dengan subtipe *luminal* B lebih sering ditemukan dengan *grade* III, stadium lanjut, dan ukuran tumor yang lebih besar.¹³

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa risiko kanker payudara meningkat pada wanita yang mengalami *menarche* pada usia yang lebih muda.^{14,15} Hal ini disebabkan oleh terjadinya siklus ovulasi yang lebih awal sehingga memperpanjang paparan terhadap hormon estrogen.^{14,15} Akan tetapi, median dan mean usia *menarche* pada penelitian ini adalah 12 tahun dan 12,7 tahun dengan rentang 10 – 17 tahun dan proporsi subjek penelitian yang mengalami *menarche* pada usia 12 – 14 tahun adalah yang tertinggi yaitu 72,2%. Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan bahwa puncak kejadian kanker payudara pada penelitian ini terjadi pada subjek penelitian dengan usia *menarche* yang normal (12 – 14 tahun).

Wanita yang mengalami menopause pada usia yang lebih tua akan mengalami siklus menstruasi yang lebih banyak sehingga memperpanjang paparan terhadap hormon estrogen dan meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara.^{15,16} Pada penelitian ini, median dan mean dari 56 subjek penelitian yang telah mengalami menopause adalah 50 tahun dan 49,6 tahun dengan rentang 40 – 59 tahun dan proporsi subjek penelitian yang mengalami menopause pada usia 45 – 54 tahun adalah 38,1%. Penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa puncak kejadian kanker payudara terjadi pada subjek penelitian dengan usia menopause normal (45 – 54 tahun).

Wanita yang mengalami kehamilan pertama pada usia ≥ 30 tahun akan meningkatkan risiko kejadian kanker payudara.¹⁷ Pada penelitian ini, median dan mean usia saat kehamilan pertama dari subjek penelitian adalah 27 tahun dengan rentang 16 – 44 tahun. Dari 97 subjek penelitian ini, ada 47 (48,5%) subjek penelitian yang mengalami kehamilan pertama pada usia 20 – 29 tahun dan 36 (37,1%) subjek penelitian yang mengalami

kehamilan pertama pada usia ≥ 30 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan dengan penelitian sebelumnya bahwa puncak dari kejadian kanker payudara pada penelitian ini terjadi pada subjek penelitian dengan usia kehamilan pertama 20 – 29 tahun.

Wanita dengan jumlah paritas lebih banyak akan menurunkan risiko kanker payudara.¹⁷ Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan dengan penelitian sebelumnya bahwa sebagian besar (96,9%) subjek penelitian pernah mengalami persalinan dan bahkan 46,4% dari subjek penelitian pernah mengalami persalinan ≥ 3 kali sedangkan proporsi subjek penelitian yang termasuk nulipara hanya 3,1%.

Menyusui menurunkan risiko kanker payudara karena mengurangi paparan terhadap hormon estrogen.¹⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan dengan penelitian sebelumnya bahwa sebagian besar (76,3%) subjek penelitian pernah menyusui sedangkan proporsi yang tidak pernah menyusui hanya 23,7%.

Penelitian ini menunjukkan bahwa dari 97 subjek penelitian, ada 69 (71,1%) subjek penelitian yang pernah menggunakan kontrasepsi hormonal sedangkan 28 (28,9%) subjek penelitian lainnya tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal. Penelitian sebelumnya oleh Muttaqien dan Umar juga menunjukkan hasil yang serupa bahwa 56,38% pasien kanker payudara pernah menggunakan kontrasepsi hormonal.¹⁸ Penelitian oleh Andini, Qodir, dan Azhar telah melakukan analisis hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kanker payudara dan menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara.¹⁹ Penelitian oleh Mørch dkk juga menunjukkan bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi dibanding wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal.²⁰

Penggunaan hormon menopause meningkatkan risiko kanker payudara.¹⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan dengan penelitian sebelumnya bahwa hampir seluruh (96,9%) subjek penelitian tidak pernah menggunakan hormon menopause dan yang pernah menggunakan hormon menopause hanya 3,1%.

Konsumsi alkohol dalam dosis yang tinggi meningkatkan risiko kanker payudara karena alkohol diketahui dapat meningkatkan kadar estrogen di dalam darah.^{8,21} Namun, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 97 subjek penelitian, seluruh (100%) subjek penelitian tidak pernah mengonsumsi alkohol.

Pada wanita yang mengalami obesitas terjadi peningkatan konversi prekursor androgenik menjadi estrogen melalui proses aromatisasi perifer pada jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan paparan terhadap estrogen yang meningkatkan risiko kanker payudara dan tingginya kadar insulin pada orang obesitas dapat menstimulasi pertumbuhan sel kanker.^{7,8,21} Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan dengan penelitian sebelumnya bahwa sebagian besar (56,7%) subjek penelitian tergolong status gizi normal.

SIMPULAN DAN SARAN

Gambaran faktor risiko hormonal dari sebagian besar subjek penelitian adalah usia *menarche* 12 – 14 tahun, usia menopause 45 – 54 tahun, usia saat kehamilan pertama 20 – 29 tahun, paritas ≥ 3 kali, pernah menyusui, pernah menggunakan kontrasepsi hormonal, tidak pernah menggunakan hormon menopause, tidak pernah mengonsumsi alkohol, dan tergolong status gizi normal. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menganalisis hubungan faktor risiko hormonal dengan kejadian kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Parsa Y, Mirmalek SA, Elham Kani F, Aidun A, Salimi-Tabatabaee SA, Yadollah-Damavandi S, et al. A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer Biology. *Electron physician* [Internet]. 2016 May 25 [cited 2020 Aug 7];8(5):2416–24. Available from: [/pmc/articles/PMC4930263/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC4930263/?report=abstract)
2. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020* [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2019 [cited 2020 Jul 11]. 1–31 p. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Jul 7];68(6):394–424. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
4. Lin L, Yan L, Liu Y, Yuan F, Li H, Ni J. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2020 Jul 7];12(1):96. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0783-9>
5. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study global burden o. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Jul 7];4(11):1553–68. Available from: <https://jamanetwork.com/>
6. 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 J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 8];15(8):3353–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24870721/>
7. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world [Internet]. Vol. 11, *Breast Cancer: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2019 [cited 2020 Jul 8]. p. 151–64. Available from: [/pmc/articles/PMC6462164/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24870721/)
8. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer [Internet]. Vol. 13, *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2017 [cited 2020 Jul 8]. p. 1387–97. Available from: [/pmc/articles/PMC5715522/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24870721/)
9. Ly D, Forman D, Ferlay J, Brinton LA, Cook MB. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2020 Nov 28];132(8):1918–26. Available from: [/pmc/articles/PMC3553266/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24870721/)
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Kemenkes: Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara...* - Google Scholar [Internet]. Jakarta; 2015 [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pedoman+Teknis+Pengendalian+Kanker+Payudara+dan+Kanker+Leher+Rahim,+Jakarta&publication_year=2010&
11. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Nov 30];8(1):23–31. Available

from:

- /pmc/articles/PMC4689326/?report=abstract
12. Paramita S, Raharjo EN, Niasari M, Azizah F, Hanifah NA. Luminal B is the most common intrinsic molecular subtypes of invasive ductal breast carcinoma patients in East Kalimantan, Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 28];20(8):2247–52. Available from: /pmc/articles/PMC6852838/?report=abstract
 13. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological features of Indonesian breast cancers with different molecular subtypes. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 8];15(15):6109–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124582/>
 14. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Nov 30];59(4):651–72. Available from: <http://journals.lww.com/00003081-201612000-00003>
 15. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Nov 30];13(11):1141–51. Available from: /pmc/articles/PMC3488186/?report=abstract
 16. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis [Internet]. Vol. 5, *Genes and Diseases*. Chongqing yi ke da xue, di 2 lin chuang xue yuan Bing du xing gan yan yan jiu suo; 2018 [cited 2020 Jul 11]. p. 77–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258937/>
 17. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: Exploring interaction effects. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 Jan 17 [cited 2020 Dec 1];92(1):167–75. Available from: /pmc/articles/PMC2361726/?report=abstract
 18. Muttaqien F, Umar M. Penggunaan Kontrasepsi Hormonal pada Penderita Kanker Payudara yang dirawat di RSUP Mohammad Hoesin Palembang. *Syifa' Med J Kedokt dan Kesehat* [Internet]. 2017 Mar 2 [cited 2020 Nov 29];7(2):122. Available from: <https://jurnal.um-palembang.ac.id/syifamedika/article/view/1373>
 19. Andini KT, Qodir N, Azhar MB. Hubungan Lama Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara pada Pasien di Poliklinik Bedah Onkologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada September – Oktober 2016. *Maj Kedokt Sriwij.* 2019 Jun 21;49(1):34–42.
 20. Mørch LS, kovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2020 Aug 14];377(23):2228–39. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700732>
 21. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2020 Jul 11]. p. 1–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096890/>