

Analisis Faktor Risiko Fenotipe Molekuler ER, PR dan HER2 pada Kanker Payudara di Surakarta

Yuni Prastyo Kurniati*, Yusuf Alam Romadhon.

¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Departemen Ilmu Kedokteran Keluarga dan Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran

Abstrak

Keywords:

Kanker, Payudara, Fenotipe molekuler, Faktor risiko, HER2

Sekitar 18 juta penduduk dunia mengidap kanker di tahun 2018. Kanker payudara adalah kanker ganas penyebab utama kematian pada wanita. Fenotipe molekuler kanker ini merupakan pengkategorian berdasarkan ekspresi reseptor hormonal dan human epidermal growth factor receptor 2. Di seluruh dunia, masih minim penelitian yang menguji faktor risiko dari 3 fenotipe molekuler tersebut. Pemahaman yang baik mengenai faktor risiko dapat membantu pengendalian penyakit secara lebih efektif. Menganalisis faktor risiko dari aspek biologis dan pekerjaan terhadap terjadinya tipe fenotipe molekuler ER, PR dan HER2 kanker payudara Invasif jenis No Special Type. Penelitian ini berdesain potong lintang, melibatkan 128 responden. Responden adalah penderita kanker payudara yang telah dianalisis fenotipe molekulernya dengan pemeriksaan imuno-histopatologi. Faktor-faktor risiko yang dianalisis meliputi: indeks masa tubuh, status klimakterium, lama pendidikan formal, pekerjaan dan status pernikahan. Analisis risiko dihitung dengan menggunakan penghitungan odd ratio. Pekerjaan non ibu rumah tangga berisiko untuk menderita kanker payudara berfenotipe molekuler HER2 positif (OR=2.417; 95%CI=1.173 – 4.981; p=0.017), pekerjaan non rumah tangga protektif untuk menderita kanker payudara berfenotipe triple negative (OR=0.077; 95%CI=0.010 – 0.602; p=0.015). Pekerjaan non ibu rumah tangga merupakan faktor risiko kanker payudara bertipe molekuler HER2+, dan faktor protektif untuk tipe triple negatif.

1. PENDAHULUAN

Sekitar 18 juta penduduk dunia mengidap kanker di tahun 2018 dan kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering didiagnosis, setelah kanker paru (1)(2). Kanker payudara adalah kanker ganas penyebab utama kematian pada wanita dengan lebih dari 1.000.000 kasus terjadi di seluruh dunia setiap tahunnya. Kanker payudara merupakan penyakit dengan prevalensi kedua tertinggi di Indonesia pada tahun 2013. (3) Di Indonesia, penyakit kanker payudara merupakan kanker dengan frekuensi tertinggi pada perempuan, dan 70% pasien datang dalam keadaan terlambat (4). Berdasarkan

estimasi, jumlah penderita kanker serviks dan kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur (3). Deteksi dini mempunyai peran penting dalam penurunan keganasan kanker dan mortalitas akibat kanker payudara (5). Selain itu kesadaran mengenai keterhubungan antara faktor risiko keluarga dan faktor risiko lainnya seperti konsumsi alkohol penting dalam membantu memodifikasi perilaku berisiko (6). Lebih lanjut kesadaran akan risiko kanker payudara juga meningkatkan kesadaran untuk melakukan deteksi dini secara mandiri (7). Karena itu bagi profesional kesehatan, bukti

kesadaran akan faktor-faktor risiko merupakan hal penting, untuk meningkatkan efektivitas program pencegahan kanker payudara sedini mungkin (8).

Ditinjau dari biomolekuler, kanker payudara merupakan penyakit akibat mutasi gen yang dipicu oleh multifaktor seperti faktor diet, faktor lingkungan, dan faktor keturunan yang dikenal sebagai faktor risiko. Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)), riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS densitas tinggi pada mamografi), menarche dini (< 12 tahun) atau menstruasi lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada dan faktor lingkungan. (9)

Para ahli telah menepakati bahwa subtype molekul utama kanker payudara, didefinisikan oleh pola ekspresi gen atau ekspresi penanda tumor sendi, memiliki fitur biologis yang unik dan juga menunjukkan profil klinis dan hasil yang berbeda. Subtype molecular berdasarkan ekspresi penanda termasuk: tumor *triple negatif* (TN) yang tidak memiliki ekspresi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan HER2-neu (HER2) dan tumpang tindih secara luas dengan fenotipe seperti basal; HER2-overexpressing tumor (H2E) yang merupakan ER /HER2 β ; tumor luminal B yaitu ER β atau PR β /HER2 β ; dan tumor luminal A yang ER β atau PR β / HER2 . Tumor TN dan H2E terkenal memiliki prognosis yang lebih buruk daripada subtype A dan luminal B yang lebih umum. (10).

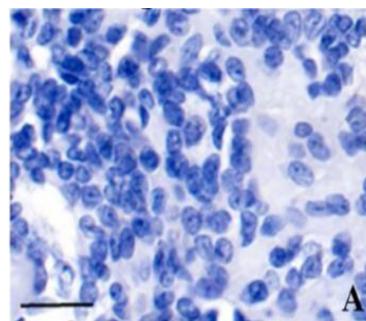
Fenotipe molekul kanker payudara merupakan pengkategorian kanker payudara berdasarkan ekspresi reseptor hormonal dan human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Pembagian kategori ini penting untuk penatalaksanaan kanker payudara dalam seting klinis. Dalam seting layanan primer, pemahaman faktor risiko fenotipe molekul juga penting untuk meningkatkan efektivitas program pencegahan kanker payudara ini sedini mungkin. Diantara faktor risiko yang telah diketahui dari studi metaanalisis populasi wanita China meliputi faktor reproduksi seperti tidak pernah melahirkan,

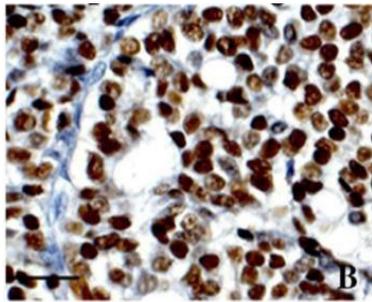
usia pertama melahirkan lebih tua dan tidak pernah menyusui untuk tipe luminal A dan B, tetapi tidak untuk jenis ER, PR, dan Triple negative (11). Lebih lanjut tipe luminal ini merupakan faktor risiko untuk terjadinya metastasis jauh (12). Sementara keberadaan reseptor estrogen maupun progesterone merupakan faktor protektif terhadap keganasan kedua primer dari kanker payudara (13).

Hingga kini, masih terbatas studi yang menguji peran pekerjaan sebagai faktor risiko dari fenotipe molekul kanker payudara. Bukti risiko ini akan memberikan pemahaman dalam pencegahan kanker payudara berdasarkan subtype molekul di layanan primer dengan lebih efektif. Penelitian ini dimaksudkan untuk menganalisis variabel body mass index, status klimakterium, jenis pekerjaan ibu rumah tangga/bukan, serta status pernikahan sebagai risiko fenotipe molekul kanker payudara.

2. METODE

Penelitian ini berdesain potong lintang, menganalisis variabel dari data rekam medik di Rumah Sakit Swasta di Surakarta. Data yang diambil dari rekam medik adalah usia, berat badan dan tinggi badan, pendidikan, pekerjaan, status pernikahan, status klimakterium [menopause atau belum] dan data dari hasil pemeriksaan imuno-histo-kimia dari laboratorium patologi anatomi. Waktu pelaksanaan pada periode waktu satu tahun penelitian di tahun 2018. Data subyek penelitian dikelompokkan dan skala variabel adalah ordinal, sehingga dianalisis secara bivariat dengan menggunakan uji Chi Square dengan dibantu *software SPSS for windows* edisi 22. Sampel yang digunakan adalah semua rekam medis histopatologi pasien kanker payudara tipe NST yang dilengkapi dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia ER, PR dan HER2





Gambar 1. Contoh Penilaian Fenotipe Molekuler pada Pemeriksaan Immunohistokimia (3)
A. Hasil Negatif
B. Hasil Positif

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 128 subyek penelitian berhasil didapatkan dalam penelitian ini. Karakteristik subyek penelitian meliputi: rerata umur 50.63 tahun, indeks masa tubuh 23, 86, sebagian besar dalam kategori normal (70.3%), separuh lebih berpendidikan formal lebih dari 9 tahun pendidikan dasar (57,8%) dan dengan pekerjaan ibu rumah tangga (58,6%), sebagian besar menikah (95,3%) dan hampir tiga perempatnya sudah mengalami menopause (Tabel 1). Fenotipe molekuler yang dimiliki subyek penelitian meliputi: dua pertiga lebih memiliki reseptor estrogen (+) dan reseptor progesterone (+), lebih dari separuh HER2 (-) dan sebagian kecil triple negatif [12,5%] (Tabel 1).

Pada analisis bivariat didapatkan bahwa pekerjaan ibu rumah tangga merupakan faktor risiko terjadinya fenotipe HER2 (+) dengan nilai OR 2.417 (p=0.017), sekaligus merupakan faktor protektif terhadap fenotipe triple negative dengan nilai OR 0.077 (p=0.015) (Tabel 2). Faktor lainnya seperti indeks masa tubuh, status klimakterium, tingkat pendidikan dan status pernikahan tidak secara bermakna sebagai faktor risiko maupun faktor protektif terhadap fenotipe molekuler tertentu (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Frekuensi (%) / rerata (SD; min – max) (n = 128)
Usia (tahun)	50.63 (10.72; 25 – 82)
BMI (kg/m ²)	23.86 (4.49; 14.67 – 43.56)
• > normal	38 (29.7 %)
• ≤ normal	90 (70.3 %)
Pendidikan	
• ≤ 9 tahun	54 (42.2 %)
• > 9 tahun	74 (57.8 %)
Pekerjaan	
• Ibu Rumah Tangga	75 (58.6 %)
• Non Ibu Rumah Tangga	53 (41.4 %)
Status Pernikahan	
• Nikah	122 (95.3 %)
• Cerai	6 (4.7 %)
Status menopause	
• Menopause	94 (73.4 %)
• Belum menopause	34 (26.6 %)
Fenotipe molekuler	
Estrogen Receptor	
• ER positif	90 (70.3 %)
• ER negatif	38 (29.7 %)
Progesteron Receptor	
• PR positif	99 (77.3 %)
• PR negatif	29 (22.7 %)
Human Epithelial growth factor Receptor-2	
• HER2 positif	54 (42.2 %)
• HER2 negatif	74 (57.8 %)
ER- PR- HER2- / Triple negative	
Triple negative	16 (12.5 %)
Non triple negative	112 (87.5 %)

Tabel 2. Analisis bivariat Faktor risiko fenotipe molekuler Kanker Payudara

Faktor risiko	Variabel fenotipe molekuler							
	HER2 positif		ER positif		PR positif		Triple negative	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
	5	1.2 – 21.5	5	0.8 – 31.2	5	0.5 – 6.5	5	0.1 – 1.2
	C	C	C	C	C	C	C	C

	I	I	I	I
BM	0.5	0.6	1.0	0.5
I	08	153	286	408
(Ref	(p=	(p	(p	(p=
: ≤	0.3	=0.	=0.	0.3
nor	13)	33	85	13)
mal)	1.	6)	1.	7)
	8	5	6	8
	9	5	6	9
	6	6	6	6
Stat	1.2	0.8	1.1	0.4
us	50	543	379	408
klim	(p=	(p	(p	(p=
akte	0.5	=0.	=0.	0.1
riu	86)	69	73	04)
m	2.	2)	1.	7)
(Ref	7	9	0	2
:	8	6	7	0
belu	9	4	4	1
m				
men				
opa				
use)				
Pen	1.4	1.8	1.8	0.3
didi	45	796	852	788
kan	(p=	(p	(p	(p=
(Ref	0.3	=0.	=0.	0.0
> 9	14)	11	17	86)
tahu	2.	7)	4.	0)
n)	9	2	4	4
	6	1	6	4
	0	8	7	4
Pek	2.4	1.9	1.1	0.0
erja	17	119	898	577
an	(p=	(p	(p	(p=
(Ref	0.0	=0.	=0.	0.0
Ibu	17)	09	67	15)
Ru	*	4.	4.	1)
mah	9	6)	1	2.
Tan	8	3	6	*
gga)	1	5	1	0.
Pern	0.7	0.4	0.5	0.
ikah	18	102	768	0
an	(p=	(p	(p	(p=
(Ref	0.6	=0.	=0.	0.9
Nik	93)	27	52	9
ah)	3.	9)	0	7)
	7	9	2	3.
	0	0	7	2
	4		2	

*significant

Immunohistochemistry sekarang menjadi metodologi standar di laboratorium patologi di seluruh dunia dan dapat digunakan untuk memberikan informasi substansial sehubungan dengan diagnosis, prediksi terapeutik dan prognosis kanker payudara. (14) Berdasarkan identifikasi genom manusia dan analisis ekspresi gen pada kanker payudara, informasi lebih rinci tentang biologi tumor telah terdeteksi dalam 15 tahun terakhir. Taksonomi molekul masing-masing menggambarkan subtype kanker payudara yang kegunaan klinisnya dibahas secara kritis. Meskipun profil ekspresi gen secara komersial tersedia dan mampu menganalisis karakteristik tumor, metode ini tidak mungkin diadopsi secara luas ke dalam diagnostik rutin saat ini karena biayanya cukup tinggi dan kurangnya bukti dari percobaan prospektif. (15)

Pada pemeriksaan imunohistokimia dapat diketahui nilai beberapa reseptor kanker payudara yaitu: estrogen, progesteron dan protein HER2/*neu*. Reseptor-reseptor ini dapat digunakan sebagai biomarker untuk prognostik dan prediktif spesifik pada pasien dengan kanker payudara. Reseptor estrogen merupakan salah satu faktor prognosis dan factor prediktif utama yang diperiksa pada kanker payudara. Reseptor estrogen diekspresikan secara berlebihan pada sekitar 70% dari kanker payudara yang dikenal sebagai *Estrogen Receptor Positive* (ER positif). Status reseptor estrogen digunakan untuk menentukan sensitifitas lesi kanker payudara terhadap terapi anti estrogen dan untuk menilai sensitifitas kemoterapi preventif pada wanita yang memiliki risiko tinggi kanker payudara. (9)

Bersama dengan reseptor estrogen (ER), HER-2 adalah gen penting untuk pengobatan penargetan molekul kanker payudara. Kasus kanker payudara dengan ekspresi berlebihan HER-2, sebagaimana ditentukan oleh imunohistochemistry atau amplifikasi gen oleh fluoresensi dalam hibridisasi situ (FISH) menunjukkan tingkat respons yang tinggi terhadap terapi yang ditargetkan HER-2. (16)

HER2 (juga dikenal sebagai erbB-2 atau neu), proto-onkogen dengan lokasi kromosom 17q21, mengkodekan glikoprotein transmembran (p185) dengan aktivitas kinase selosin. Protein ini adalah anggota keluarga

reseptor faktor pertumbuhan epidermal yang mengontrol berbagai fungsi seluler, termasuk proliferasi sel. Perubahan HER2 (juga dikenal sebagai proto-onkogen erbB-2 atau neu) telah berimplikasi pada karsinogenesis dan prognosis kanker payudara.(17) Protein HER ini adalah anggota kedua dari keluarga kinase selosin tipe 1, juga dikenal sebagai c-erbB-2 dan neu. Tipe ini adalah oncoprotein yang sering terekspresikan dalam 20% kanker payudara primer invasif. Ada korelasi yang baik antara amplifikasi gen dan overexpression mRNA dan protein. HER2 adalah sebagai penanda untuk pasien yang dapat mengambil manfaat dari Herceptin™, yang merupakan antibodi monoklonal yang diarahkan terhadap protein. (14). Reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia tipe2 (HER-2) muncul sebagai biomarker molekuler pada kanker payudara, sama pentingnya dengan estrogen-reseptor (ER). Terletak di kromosom 17q21.1 dan merupakan anggota keluarga reseptor faktor pertumbuhan tipe I. Pada kanker payudara, HER-2 diekspresikan secara berlebihan pada 20%–30% tumor primer. Perilaku klinis kanker payudara manusia yang terkait dengan gen ini awalnya ditunjukkan pada tahun 1987. Menurut laporan awal, amplifikasi gen HER-2 dapat secara independen memprediksi waktu penyakit kambuh dan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien kanker payudara. Dengan demikian, gen ini dianggap sebagai salah satu faktor prognostik untuk kanker payudara. (17)

Faktor pekerjaan dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Banyak riset menyebutkan bahwa pekerjaan shift malam berpengaruh pada peningkatan risiko kanker payudara pada berbagai kelompok pekerjaan. Studi dari Erdem menyampaikan bahwa intensitas kerja malam hari seorang perawat wanita yang telah bekerja selama lebih dari 5 tahun, dalam jadwal lebih dari enam malam berturut-turut, mengalami peningkatan secara signifikan untuk berisiko terkena kanker ini. Definisi dari Pekerjaan shift malam adalah pekerjaan yang berlangsung antara pukul 24.00 sampai dengan pukul 06.00. Pekerjaan shift malam ini akan berpengaruh pada peningkatan risiko karena bekerja pada malam hari akan berakibat terjadinya gangguan ritme

sikardian. Sementara gangguan ritme biologis yang dialami seseorang secara intens akan berpotensi sebagai faktor risiko dari kanker payudara. Penelitian lain juga mengungkapkan hubungan antara kerja shift malam dan morbiditas kanker payudara. Paparan cahaya di malam hari dapat menekan puncak produksi melatonin dan jam sirkadian utama, mengakibatkan terjadinya gangguan tidur yang dapat memberi efek negatif pada sistem kekebalan tubuh. Peningkatan penggunaan penerangan listrik di malam hari dapat mengubah homeostasis melatonin dan menstimuli terjadinya penyakit tersebut. Melatonin berperan dalam hal inisiasi, promosi dan pengembangan tumor. Selanjutnya, melatonin akan mengubah respons terhadap estrogen: i) Mengeluarkan efek anti-estrogenik yaitu interaksinya dengan reseptor estrogen α (ER α); ii) menetralkan efek estradiol pada tahap proliferasi sel kanker payudara, *invasiveness* dan aktivitas telomerase; iii) menurunkan ekspresi faktor pertumbuhan protein dan proto-onkogen yang distimulasi oleh estrogen; dan iv) menekan *human epidermal growth factor receptor 2*. Paparan cahaya di malam hari mengganggu produksi melatonin, hormon yang mengatur waktu tidur. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa melatonin juga dapat menghambat pertumbuhan kanker dan mencegah kanker yang baru berkembang. *International Agency for Research on Cancer* (2007) memberikan temuan bahwa pergeseran jam kerja, terutama pada malam hari, bersifat karsinogenik bagi manusia. (3)

Temuan utama dalam penelitian ini adalah bahwa hanya faktor pekerjaan saja [pekerjaan non rumah tangga] yang merupakan faktor risiko sekaligus faktor protektif terhadap fenotipe molekuler HER2 positif dan triple negatif secara berurutan. Dari banyak literatur penelitian yang mengkaitkan faktor-faktor risiko dengan kejadian kanker payudara, masih sangat terbatas yang mengaitkan hal tersebut secara spesifik dengan fenotipe molekuler. Sebagai contoh metaanalisis pada subyek penelitian orang Asia, didapatkan bahwa faktor risiko kanker payudara secara umum meliputi: usia lebih lanjut, riwayat keluarga adanya kanker payudara, menarche lebih dini, menopause lebih akhir, indeks masa tubuh berlebih/obese,

terpapar rokok, dan diet tinggi lemak (18). Penelitian lain yang melibatkan 4,898,880 wanita yang berusia 40–74 tahun di Korea mendapatkan bahwa usia lanjut, usia menopause lebih akhir, adanya riwayat keluarga yang menderita kanker payudara, indeks masa tubuh ≥ 25 kg/m² dan perokok merupakan faktor risiko terjadinya kanker payudara. Sementara penggunaan terapi sulih hormon, kontrasepsi oral, dan konsumsi alkohol tidak berpengaruh (19). Pada populasi orang eropa, secara relatif identic mengaitkan interaksi antara faktor risiko klasik kanker payudara dan faktor gaya hidup sehat dengan ekspresi genetic kanker payudara, mendapatkan kesimpulan gaya hidup sehat melemahkan pengaruh faktor risiko klasik tersebut terhadap faktor genetic dalam mengekspresikan kanker payudara (20). Penelitian lainnya mulai mengaitkan fenotipe molekuler yakni ER(+) dan (ER-) dengan faktor risiko klasik kanker payudara sebagaimana dua penelitian yang telah disebutkan sebelumnya, tetapi menguji pengaruh keterlibatan polimorfisme 313-SNP PRS, yang meningkatkan risiko masing-masing fenotipe tersebut, walaupun minimal dan heterogen (21). Penelitian yang melibatkan 1321 kasus kanker payudara invasif dan menganalisis faktor risiko fenotipe molekuler kanker payudara, mendapatkan bahwa faktor risiko triple negatif meliputi riwayat keluarga dengan OR 1.83 (95% *confidence interval* (CI) 1.13–2.97), pendidikan lebih tinggi OR 1.78 (95% CI 1.03–3.07), dan menarache akhir dengan OR 1.69 (95% CI 1.02–2.81) (22). Penelitian di Meksiko yang juga mengaitkan beberapa faktor risiko dengan fenotipe molekuler pada 509 kasus, mendapatkan bahwa reseptor hormonal positif / HER2- berasosiasi positif dengan usia saat hamil dan menopause, dan negatif dengan usia saat menarache, paritas dan menyusui. Triple negatif berasosiasi negatif dengan paritas dan menyusui (23). Secara umum dapat dikatakan bahwa temuan utama dari penelitian ini, menunjukkan keunikan yang berbeda dengan beberapa penelitian yang menarget faktor risiko dari fenotipe molekuler kanker payudara.

4. KESIMPULAN

Pekerjaan non ibu rumah tangga merupakan faktor risiko kanker bertipe molekuler HER2+, dan faktor protektif untuk tipe triple negatif.

REFERENSI

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;0(0):1–41.
- [2]. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. World Health Organization. 2020.
- [3]. Kurniati YP, Nafiah I. Fenotipe Estrogen Reseptor Berdasarkan Usia dan Pekerjaan Pada Kanker Payudara Invasif. In: The 10th University Research Colloquium 2019 Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Gombong. 2019. p. 709–15.
- [4]. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2018 [Indonesia Health Profile 2018]. 2019. 207 p.
- [5]. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30.
- [6]. Khushalani JS, Qin J, Ekwueme DU, White A. Awareness of breast cancer risk related to a positive family history and alcohol consumption among women aged 15–44 years in United States. *Prev Med Reports.* 2020;17(December 2019):101029.
- [7]. Moey S-F, Mardhiah Abdul Mutalib A, Che Mohamed N, Saidin N. The relationship of socio-demographic characteristics and knowledge of breast cancer on stage of behavioral adoption of breast self-examination. *AIMS Public Heal.* 2020;7(3):620–33.
- [8]. Gupta R, Gupta S, Mehrotra R, Sodhani P. Risk factors of breast cancer and breast self-examination in early detection: Systematic review of

- awareness among Indian women in community and health care professionals. *J Public Heal (United Kingdom)*. 2020;42(1):118–31.
- [9]. Sari SE, Harahap WA, Saputra D. Pengaruh Faktor Risiko Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen Pada Penderita Kanker Payudara Di Kota Padang. *J Kesehat Andalas*. 2018;7(4):461.
- [10]. Chen L, Li CI, Tang MC, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, et al. Reproductive Factors and Risk of Luminal , Breast Cancer Among Multiethnic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(9):1297–305.
- [11]. Wang JM, Wang J, Zhao HG, Liu TT, Wang FY. Reproductive Risk Factors Associated with Breast Cancer Molecular Subtypes among Young Women in Northern China. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
- [12]. Anwar SL, Avanti WS, Nugroho AC, Choridah L, Dwianingsih EK, Harahap WA, et al. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: A hospital-based study in Indonesia. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):1–16.
- [13]. Li Z, Wang K, Shi Y, Zhang X, Wen J. Incidence of second primary malignancy after breast cancer and related risk factors—Is breast-conserving surgery safe? A nested case-control study. *Int J Cancer*. 2020;146(2):352–62.
- [14]. Walker RA, Kilpatrick R. Immunohistochemistry and Breast Cancer. In: *Immunohistochemistry and Breast Cancer*. 2003. p. 1–10.
- [15]. Inwald EC, Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Zeman F, Hofsta'dter F, Gerstenhauer M, et al. 4-IHC classification of breast cancer subtypes in a large cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;
- [16]. Ishikawa T, Ichikawa Y, Shimizu D, Sasaki T, Tanabe M, Chishima T, et al. The role of HER-2 in Breast Cancer. *J Surg Sci*. 2014;2(1):4–9.
- [17]. Xie D, Shu XO, Deng Z, Wen WQ, Creek KE, Dai Q, et al. Population-based, case-control study of HER2 genetic polymorphism and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(5):412–7.
- [18]. Youn HJ, Han W. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: Focus on risk factors. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2020;21(4):867–80.
- [19]. Park B, Lim SE, Ahn H, Yoon J, Choi YS. Heterogenous effect of risk factors on breast cancer across the breast density categories in a korean screening population. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
- [20]. Arthur RS, Wang T, Xue X, Kamensky V, Rohan TE. Genetic factors, adherence to healthy lifestyle behavior, and risk of invasive breast cancer among women in the UK biobank. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(9):893–901.
- [21]. Kapoor PM, Mavaddat N, Choudhury PP, Wilcox AN, Lindström S, Behrens S, et al. Combined Associations of a Polygenic Risk Score and Classical Risk Factors With Breast Cancer Risk. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2020;113:329–37.
- [22]. Pizzato M, Carioli G, Rosso S, Zanetti R, La Vecchia C. The impact of selected risk factors among breast cancer molecular subtypes: a case-only study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(1):213–20.
- [23]. Rojas-Lima E, Gamboa-Loira B, Cebrián ME, Rothenberg SJ, López-Carrillo L. A cumulative index of exposure to endogenous estrogens and breast cancer by molecular subtypes in northern Mexican women. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(3):791–800.