

Fenotipe Estrogen Reseptor Berdasarkan Usia dan Pekerjaan Pada Kanker Payudara Invasif

Yuni Prastyo Kurniati^{1*}, Imin Nafiah²

^{1,2}Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email: ypk134@ums.ac.id

Abstrak

Keywords:
ER, NST,
Pekerjaan,
Usia

Pendahuluan: Kanker payudara Invasif tipe NST merupakan jenis yang paling banyak ditemukan. Faktor pekerjaan dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara, diantaranya adalah buruh dan petani. Immunohistokimia adalah pemeriksaan yang diperlukan untuk memastikan klasifikasi molekuler kanker payudara. Tujuan: Mengetahui hubungan usia dan pekerjaan dengan fenotipe ER pada pasien kanker payudara invasif. Metode: penelitian analitik observasional dengan desain cross sectional. Sampel dari semua rekam medis pasien kanker payudara tipe NST dengan hasil imunohistokimia ER. Teknik Purposive Sampling mendapatkan 61 sampel dengan menggunakan analisis data Chi-Square. Hasil: IHC ER terbanyak negatif, sebanyak 54,1%. Usia responden terbanyak berada pada level Post-menopause (69,0%). Distribusi pekerjaan terbanyak adalah jenis pekerjaan mungkin berisiko (65,7%). Terdapat hubungan antara usia dengan status IHC ER dan terdapat hubungan pekerjaan dengan status IHC ER, masing-masing dengan nilai p sama yakni 0.001. Kesimpulan: Terdapat hubungan antara usia dan pekerjaan dengan fenotipe molekuler ER pada kanker payudara invasif tipe NST.

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah kanker ganas penyebab utama kematian pada wanita, dengan lebih dari 1.000.000 kasus terjadi di seluruh dunia setiap tahunnya. (Rosai, 2011). Penyakit kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi kedua tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, dengan jumlah kanker payudara sebesar 0,5%. Berdasarkan estimasi, jumlah penderita kanker serviks dan kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Kanker payudara *Invasive* tipe NST dahulu dikenal sebagai karsinoma duktal invasif, dimana kelompok ini merupakan jenis kanker payudara invasif paling banyak ditemukan. Sekitar 70 – 80% kasus termasuk ke dalam kategori *Invasive ductal*

carcinoma, diikuti dengan *Invasive lobular carcinoma* sekitar 5 – 15% (Rahmatya *et al.*, 2015). Tipe ini tidak mudah didefinisikan karena mewakili kelompok kanker heterogen yang tidak memiliki karakteristik yang khas untuk dimasukkan dalam tipe histologis tertentu, seperti karsinoma lobular atau tubular (WHO, 2012).

Peningkatan angka insidensi kanker payudara diyakini berkaitan dengan semakin bertambah banyaknya faktor risiko (Priyatin *dkk.*, 2013). Kariagina memberikan temuan bahwa faktor reproduksi, seperti menarche usia dini, kehamilan pertama pada usia dini, menopause yang terlambat, dan terapi hormon menopause jangka panjang secara signifikan dapat meningkatkan atau menurunkan risiko kanker payudara (Kariagina *et al.*, 2010). Faktor risiko utama terkait dengan faktor keturunan dan paparan

seumur hidup terhadap estrogen. Faktor lingkungan atau gaya hidup merupakan faktor lain penyebab kanker payudara (Kumar *et al.*, 2015). Selain itu terdapat pula pengaruh beberapa faktor risiko terhadap tingkat keparahan kanker payudara antara lain status pekerjaan, riwayat menyusui, penggunaan alat kontrasepsi hormonal, konsumsi alkohol, riwayat kanker payudara, riwayat radiasi pengion, usia melahirkan anak pertama, status menarche, serta usia *menopause* (Sagita, 2013).

Sekitar 48% insiden kanker payudara terjadi pada perempuan berusia lebih dari 65 tahun dan 30% pada perempuan berusia lebih dari 70 tahun (Rahmatya *et al.*, 2015). Sulistiyowati memberikan data bahwa lebih dari sebagian penderita kanker payudara berusia 41-55 tahun (Sulistiyowati, 2012). Umur atau usia tua lebih berisiko terkena kanker payudara daripada usia muda. Semakin tua seseorang akan semakin berpotensi terkena kanker payudara, karena pada usia lanjut biasanya sering terjadi penurunan daya tahan tubuh sehingga orang tersebut akan mudah terkena suatu penyakit diantaranya adalah kanker payudara, terutama terjadi pada wanita yang berusia 40-60 tahun. Risiko terjadinya kanker payudara bertambah sebanding dengan pertambahan usia karena pengaruh paparan hormonal (estrogen) yang lama serta paparan faktor risiko lain yang memerlukan waktu lama untuk dapat menginduksi terjadinya kanker payudara (Sulistiyowati, 2012). Hanya sekitar sepertiga kasus yang terdiagnosis pada perempuan *premenopause*. Namun, kanker payudara yang terdiagnosis pada usia muda tersebut menunjukkan gambaran klinikopatologi yang lebih agresif dengan angka harapan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih tua (Rahmatya *et al.*, 2015).

Faktor pekerjaan dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pekerjaan shift malam berpengaruh pada peningkatan risiko kanker payudara di berbagai kelompok pekerjaan (Erdem *et al.*, 2017). Erdem menyampaikan bahwa intensitas kerja malam hari pada perawat wanita yang telah bekerja selama lebih dari 5

tahun, dalam jadwal lebih dari enam malam berturut-turut, mengalami peningkatan terkena risiko kanker payudara. Pekerjaan shift malam ini diartikan sebagai pekerjaan yang berlangsung antara pukul 24.00 sampai dengan pukul 06.00 (Erdem *et al.*, 2017). Pekerjaan shift malam akan berpengaruh pada peningkatan risiko kanker payudara, karena bekerja pada malam hari akan melibatkan gangguan ritme sirkadian sehingga berpotensi menjadi faktor risiko dari kanker payudara (Erdem *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya mengungkapkan mengenai 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. Meningkatnya penggunaan penerangan listrik di malam hari dapat mengubah homeostasis melatonin dan berkontribusi pada kanker payudara (Fenga, 2016). Melatonin dapat bertindak dalam inisiasi, promosi dan pengembangan tumor. Selanjutnya, melatonin bertindak sebagai pengubah respons terhadap estrogen: i) Mengeluarkan efek anti-estrogenik dengan interaksi dengan reseptor estrogen α (ER α); ii) menetralkan efek estradiol pada 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* (Fenga, 2016). 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. Berdasarkan hasil penelitian *International Agency for Research on Cancer* (2007) menyimpulkan bahwa pergeseran jam kerja, terutama pada malam hari, bersifat karsinogenik bagi manusia (ACS, 2015).

Sejumlah penelitian klinis dan eksperimental telah menetapkan bahwa hasil klinis pengobatan untuk kanker payudara bergantung pada ekspresi penanda prediktif biologis seperti estrogen receptor (ER). Kanker payudara ER-negatif lebih agresif

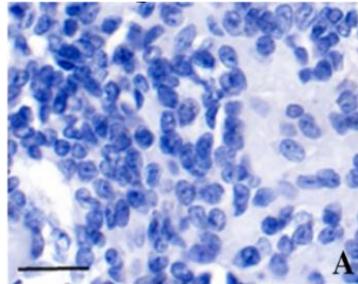
secara klinis dibandingkan dengan kanker payudara ER-positif, dan prognosinya buruk karena kurangnya terapi hormon receptor (Hong *et al.*, 2017). Pada penelitian lain sekitar 80% kanker payudara diklasifikasikan sebagai ER positif dan berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik dan respon yang lebih besar terhadap terapi hormonal. Kanker dengan ER positif menggunakan hormon steroid dan estradiol sebagai stimulan pertumbuhan utama mereka, oleh karena itu ER merupakan target langsung terapi endokrin (Lopes *et al.*, 2016). Estrogen eksogen mampu merangsang proliferasi sel epitel *mammary* dan pertumbuhan kanker. Sinyal ER sangat penting untuk meningkatkan pertumbuhan kanker. Sel epitel mammae yang memiliki transformasi onkogenik berasal dari sel negatif ER, sel negatif ER ini dapat secara bertahap mengatasi sel positif ER di sekitarnya. Sel positif ER dapat berkontribusi pada transformasi sel ER negatif onkogenik dengan memberikan stimulasi pensinyalan miogenik. Sel-sel positif ER sendiri

mengalami transformasi onkogenik dan dideferensiasi, yang mengakibatkan hilangnya ekspresi ER (Wang & Di, 2014).

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Data yang digunakan adalah rekam medis sejak November hingga Desember 2017. Sampel yang digunakan adalah semua rekam medis pasien kanker payudara tipe NST yang dilengkapi dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia ER. Teknik sampling yang digunakan pada penelitian ini adalah Purposive Sampling yang mendapatkan sebanyak 61 sampel. Metode penelitian ini menggunakan uji Chi-Square. Hasil pemeriksaan ekspresi ER yang dilakukan oleh ahli Patologi Anatomi yang didapat dari rekam medis. Hasil positif adalah jika sitoplasma tercat coklat dan dilakukan penghitungan pada 10 lapang pandang besar /LPB (Kurniati, 2016).

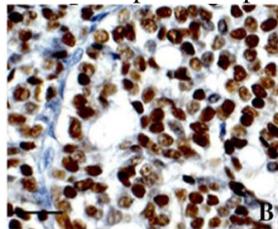
Contoh Penilaian Ekspresi ER Negatif



(Turczyk *et al.*, 2017)

Dinyatakan negatif jika terdapat gambar seperti di atas.

Contoh Penilaian Ekspresi ER positif



(Turczyk *et al.*, 2017)

Dinyatakan positif jika terdapat gambar seperti di atas.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Berdasarkan data sampel yang telah didapatkan, hasil penelitian demografik dan

karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel yang disajikan sebagai berikut :

Karakteristik sampel berdasarkan fenotipe	molekuler ER		
	ER(+) n (%)	ER(-) n (%)	<i>p.val</i> <i>ue</i> ER
USIA			
Post menopause	9(31,0)	20(69,0)	0,001
Menopause			
Pre menopause	5(45,5)	6(54,5)	
	14(66,7)	7(33,3)	
PEKERJAA			
N	23(65,7)	12(34,3)	0,001
Mungkin Berisiko			
Berisiko Tinggi	5(19,2)	21(80,8)	

(Data Primer, 2017)

Data tersebut didapatkan bahwa usia terbanyak pasien kanker payudara yaitu pada wanita post menopause sebanyak 29 sampel, dimana sejumlah 20 sampel (69,0 %) sampel memiliki fenotipe molekul ER negatif. Hasil penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa 58% kejadian kanker payudara terjadi pada wanita dengan usia post menopause (Lamiri *et al*, 2015). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa risiko kanker payudara meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Lumintang, *et al* 2015). Tabel juga menunjukkan karakteristik pekerjaan bahwa kategori terbanyak dari sampel penelitian ini adalah pekerjaan yang mungkin berisiko, yaitu sebanyak 35 sampel. Sejumlah 23 sampel (65,7%) dengan pekerjaan yang mungkin berisiko memiliki fenotipe molekul terbanayk pada ER positif. Jenis pekerjaan yang termasuk di dalam kategori mungkin berisiko yaitu Ibu Rumah Tangga (IRT). Hal ini sesuai dengan penelitian Karima *et al* (2013) didapatkan bahwa sebagian besar pasien kanker payudara memiliki pekerjaan sebagai IRT, yaitu sebanyak 82,9%.

B. Analisis Bivariat

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fenotipe molekul ER negatif terbanyak berada pada kategori usia post menopause, sebanyak 20 sampel (69,0%). Sementara pada fenotipe molekul ER positif terbanyak pada usia pre menopause yaitu 14 sampel (66,7)%. Hasil penelitian

kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan chi-square test, didapatkan nilai $p = 0,001$ ($p > 0,05$) yang berarti ada hubungan secara bermakna antara ekspresi *Estrogen Receptor* dengan usia.

Berdasarkan tabel dapat dilihat bahwa fenotipe molekul ER positif terbanyak pada kelompok pekerjaan yang mungkin berisiko, yaitu 23 sampel (65,7%). Dilihat dari jenis pekerjaan yang berisiko tinggi didapatkan proporsi terbanyak pada fenotipe molekul ER negatif yaitu 21 sampel (80,8%). Hasil penelitian kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan chi-square test, didapatkan nilai $p = 0,001$ ($p > 0,05$) yang berarti ada hubungan secara bermakna antara ekspresi *Estrogen Receptor* dengan pekerjaan.

C. Pembahasan

Penelitian ini mendapatkan dua hasil, yaitu adanya hubungan yang signifikan antara usia dengan fenotipe molekul ER dengan hasil $p = 0,001$. Kedua, yaitu hubungan antara pekerjaan dengan fenotipe molekul ER memberikan hasil analisis statistik $p = 0,001$, yang berarti secara statistik terdapat hubungan yang juga bermakna. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian Payne SJ (2008) yang menyatakan bahwa sekitar duapertiga wanita penderita kanker payudara masuk pada usia menopause atau berumur kurang dari 50 tahun mempunyai ekspresi ER negatif, sementara sekitar 80% kanker payudara pada

wanita post menopause yaitu berusia lebih dari 50 tahun adalah ER positif. Hal ini disebabkan karena semakin bertambahnya usia seseorang maka paparan estrogen yang dialami akan lebih banyak. Tingginya kadar estrogen pada jaringan payudara wanita post menopause seringkali dianggap berasal dari tingginya *uptake* dari hormon dalam sirkulasi (Suparman, 2014). Pada penelitian lain menjelaskan bahwa peningkatan risiko terkena kanker payudara meningkat pada usia 30 tahun atau pada usia produktif yang kemudian meningkat dengan kecepatan yang lebih rendah. Peningkatan risiko ini terjadi karena pada usia tersebut wanita akan mengalami perubahan siklus menstruasi yang membuat mereka tidak berovulasi, atau tetap berovulasi namun tidak menghasilkan hormon progesteron yang mencukupi sehingga level hormon estrogen yang akan meningkat (Rukmi & Handayani, 2014). Risiko terjadinya kanker payudara bertambah sebanding dengan pertambahan usia karena pengaruh paparan hormonal (estrogen) yang lama serta paparan faktor risiko lain yang memerlukan waktu lama untuk dapat menginduksi terjadinya kanker payudara (Sulistiyowati, 2012).

Hasil penelitian yang menyebutkan bahwa jenis pekerjaan tertentu memiliki risiko terhadap kanker payudara, sesuai dengan penelitian Karima *et al*, (2013) yang menyebutkan bahwa jenis pekerjaan merupakan salah satu faktor sosial demografi yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Hal ini berkaitan dengan paparan estrogen lingkungan atau zat karsinogenik di lingkungannya. Salah satu studi menemukan bahwa terjadi peningkatan risiko di kalangan perempuan yang bekerja pada fasilitas sterilisasi komersial yang terpapar tingkat etilen dari tinggi oksida, dimana bahan kimia ini telah terbukti dapat menyebabkan kanker payudara pada hewan percobaan. Pekerjaan shift malam juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Pada sebagian besar penelitian, perawat yang bekerja di shift malam dan pramugari akan mengalami gangguan ritme sirkadian yang disebabkan oleh persimpangan beberapa zona waktu (ACS, 2015). Akibat gangguan ritme sirkadian tersebut maka terjadilah kerusakan DNA sehingga meningkatkan risiko

terjadinya kanker payudara (Erdem *et al.*, 2017). Sejumlah penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang terpajan *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), beberapa pelarut, pestisida, logam, industri kimia dan tekstil. Pertumbuhan risiko kanker payudara juga diamati pada wanita yang dipekerjakan di industri farmasi, produksi kosmetik, penata rambut, perawat, teknisi laboratorium, ahli kebersihan gigi dan produksi mobil (Pranjic *et al*, 2014). Keterbatasan dalam penelitian ini adalah belum terdapat data mengenai usia menarche dan menopause dari pasien.

4. KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara usia dengan fenotipe molekuler ER pada pasien *Invasive Breast Carcinoma Of No Special Type*, yang menunjukkan bahwa pasien NST usia muda memiliki ER positif yang lebih banyak. Terdapat hubungan antara pekerjaan dengan fenotipe molekuler ER pada pasien *Invasive Breast Carcinoma Of No Special Type*, yang menunjukkan bahwa pasien dengan pekerjaan yang berisiko tinggi memiliki ER negative yang lebih banyak.

Saran dalam penelitian ini adalah diperlukan keterlibatan faktor-faktor lain selain usia dan pekerjaan, serta analisis yang lebih komprehensif dengan protein-protein lain seperti PR dan HER2.

REFERENSI

- ACS, 2015. Breast cancer facts and figures. *Atlanta Georgia: American Cancer Society*.
- Agus A, A. D. 2013. Perbedaan successful aging pada lansia ditinjau dari jenis kelamin. *Skripsi*. i-109.
- Agustina, R. 2015. Peran derajat differensiasi histopatologik dan stadium klinis pada rekurensi kanker payudara. *Majority*.4(7). 129-134.
- Dewi, G. A. T., Hendrati, L. Y. 2013. Analisis risiko kanker payudara berdasar riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia menarche. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 3(1). 12-23.
- Depkes RI . 2009. Karakteristik Usia Menopous. Jakarta

- Ekenga, C. C., Parks, C. G., Sandler, D. P. 2015. A prospective study of occupational physical activity and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 26(12). 1-18.
- Erdem, J. S. Notø, H.D., Skare, O., Lie, J.A.S., Øverleir, M.P., Reszka, E., Peplowska, B., Zienolddiny, S. 2017. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. *Cancer Medicine*. 6(8). 1988-1997.
- Hong, O.Y., Noh, E.M., Jang, H.Y., Lee, Y.R., Lee, B.K., Jung, S.H., Kim, J.S., Youn, H.J. 2017. *Epigallocatechin gallate inhibits the growth of MDA-MB-231 breast cancer cells via inactivation of the β -catenin signaling pathway*. *Oncology Letters*. 442-446
- Indrati, R. 2005. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara wanita. *Tesis*. i-xxii.
- Indrati, R. 2010. Faktor-Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Kanker Payudara Wanita . (http://eprints.undip.ac.id/5248/1/Rini_Indrati.pdf, diakses tanggal 10 Januari 2018)
- Inwald, E. C., Koller, M., Schalke, M.K., Zeman, F., Hofstadter, F., Gerstenhauer, M., Brockhoff, G., Ortmann, O. 2015. 4-IHC classification of breast cancer subtypes in a large cohort of a clinical cancer registry: use in clinical routine for therapeutic decisions and its effect on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 647-658.
- Kariagina, A., Aupperlee, M. D., Haslam, S. Z. 2010. Progesterone receptor isoform functions in normal breast development and breast cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 18(1). 1-28.
- Karima, U. Q., Wahyono, T. Y. 2013. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Payudara Wanita di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2013. 1-20.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. InfoDATIN. *Stop Kanker*. 1-8.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. 2015. *Pathologic basis of disease*. 9th. Elsevier.
- Kurniati, Y.P. 2016. Ekspresi interferon gamma pada fibroadenoma mammae dan invasive breast carcinoma of no special type (pendekatan histopatologi). *Tesis*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
- Laamiri, F. Z., Bouayad, A., Hasswane, N., Ahid, S., Mrabet, M., Amina B. 2015. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups : Moroccan Data?. *OJOG*. 5: 79-87.
- Lumintang, L., M., Susanto, A., Gadri, R., Djatmiko, A. 2015. Profil Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya, 2014. *Indones J Cancer*. 105-10.
- Lopes, J., Arnosti, D., Trosko, J.E., Tai, M.H., Zuccari, D. 2016. Melatonin decreases estrogen receptor binding to estrogen response elements sites on the OCT4 gene in human breast cancer stem cells. www.impactjournals.com/Genes&Cancer. 7(5-6). 209-217.
- Notoatmodjo, S. 2012. Metodologi penelitian kesehatan. 2nd. Jakarta: Rineka Cipta.
- P, Shakila., Sridharan, P., Thiyagarajan, S. 2014. An assessment of women's awareness and symptoms in menopause (a study with reference to academic women's at sri lanka). *Journal of Business & Economic Policy*. 1(2). 115-124.
- Payandeh, M., Sadeghi, M., Sadeghi, E., Janbakhsh, A. 2017. Is there any concordance between of IHC with FISH in HER2-positive breast cancer patients?. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 11(1). 43-48.
- Payne, S. J. L., Bowen, R. L., Jones, J. L., Wells, C. A. 2008. *Predictive markers in breast cancer – the present*. London: Blackwell. 82-90.

- Pranjic, N., Gledo, I., Males-Bilic, L. 2014. The Most Common New Cases of Breast Cancer among the Housewives: The Some Carciogenic Determinant 7(2): 344-349.
- Priyatin, C., Ulfiana, E., Sumarni, S. 2013. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara di rsup dr. Kariadi Semarang. *Jurnal kebidanan*.2(5). 9-19.
- Rahmatya, A., Khambri, D., Mulyani, H. 2015. Hubungan usia dengan gambaran klinikopatologi kanker payudara di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Artikel Penelitian*.4(2). 478-484.
- Rahmawati, M. L. A. 2010. Hubungan antara usia dengan prevalensi dugaan mati mendadak. *Skripsi*. ii-1xvi.
- Reksoprodjo, R. A. S. 2010. Hubungan usia dengan tingkat pengetahuan tentang kanker payudara dan faktor risikonya di kompleks taman rempoa indah rw 02 pada bulan september tahun 2010. *Skripsi*. 1-43.
- Rosai, J. 2011. Surgical pathology. 10th. New York: Elsevier.
- Rukmi, D. K., Handayani, D. 2014. Faktor risiko kanker payudara pada wanita di RSUD Panembahan Senopati Bantul. *Media Ilmu Kesehatan*, vol 3,pp 3.
- Sagita, S. 2013. Analisis hubungan tingkat pendidikan pasien dengan kanker payudara stadium dini di instalasi rawat inap Rumah Sakit Ciptomangunkusumo Jakarta tahun 2012. *Skripsi*. 1-17.
- Sari, R. M. 2013. Hubungan pengetahuan dan sikap dengan resiko kanker payudara pada remaja putri MAN 2 Banda Aceh. *Skripsi*, pp. 1-84.
- Shokouh, T. Z., Ezatollah, A., Barand, P. 2015. Interrelationships between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR status and their associations with tumor grade and lymph node involvement in breast carcinoma subtypes. *Medicine*.94(32). 1-6.
- Slack, R.,Cherrie, J., Tongeren, M.V., Fortunato, L., Hutchings, S., Rushton, L. 2012. The burden of occupational cancer in Great Britain. 1st. London: HSE.
- Sulistiyowati, 2012. Stadium kanker payudara ditinjau dari usia dan paritas ibu di unit rawat jalan RSUD Dr. Soegiri Kabupaten Lamongan. 3(13). 9-15.
- Suparman, E. 2014. Peran Estrogen dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. *Jurnal Biomedik (JBM)*. Volume 6, Nomor 3, hlm. 141-148.
- Turczyk, L.,Kitowska, K., Mieszkowska, M., Mieczkowski, K., Czaplinska, D., Piasecka, D., Kordek, R., Skladanowski, A.C., Potemskis, P., Romanska, H.M., Sadej, R. 2017. FGFR2-driven signaling counteracts tamoxifen effect on ER α -positive breast cancer cells. *Neoplasia*.19(20). 791-804.
- Wang, L., Di, L.J. 2014. BRCA1 and estrogen/estrogen receptor in breast cancer: where they interact?. *International Journal of Biological Sciences*.10(5). 566-575.
- Weiderpass, E., Meo, M., Vainio, H. 2011. Risk factors for breast cancer,including occupational exposures. *Safety and Health at Work*.2(1), 1-8.
- WHO, 2012. WHO classification of tumours of the breast. 1-238.
- Wiguna, N. I. P.,Manuaba, I. T. W. 2012. Karakteristik pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah periode2003-2012. Denpasar.