

PERAN ESTROGEN DAN PROGESTERON TERHADAP KANKER PAYUDARA

Erna Suparman
Eddy Suparman

Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: ernasuparman@yahoo.com

Abstract: Sex steroid hormones estrogen and progesterone are the main compounds in hormone replacement therapy (HRT). Due to the Woman's Health Initiative report 2002, the use of these compounds was controversial. It was reported that these hormones increased the risks of stroke, coronary heart disease, venous thromboembolism, and breast cancer, especially if they were used for a long period of time. The role of sex steroid hormones in inducing or promoting breast malignancy is still not clearly understood. Hypothetically, the polymorphism in receptors and steroidogenesis in breast tissues are involved in promoting the proliferation of breast cells that may trigger carcinogenesis. Although there is a significant benefit in administration of HRT for the menopausal women, there are also probable risks due to this therapy. After prolonged debates and controversies about HRT, it is accepted that there is a significant increase in breast cancers due to the use of combined HRT after 3-4 years. Due to the adverse outcome, the use of hormone therapy must start from the lowest dose and for the shortest period of time.

Keywords: hormone replacement therapy, estrogen, progesterone, breast cancer

Abstrak: Hormon seks steroid estrogen dan progesteron merupakan kandungan utama dari terapi sulih hormone (TSH). Penggunaan kedua hormon tersebut mendatangkan kontroversi setelah *Woman's Health Initiative* pada tahun 2002 melaporkan peningkatan risiko *stroke*, penyakit jantung koroner, *venous thromboembolism* dan kanker payudara terutama pada penggunaan jangka panjang. Peran hormon steroid seks dalam meningkatkan keganasan payudara belum jelas dipahami. Secara hipotetik, polimorfisme pada reseptor dan kemampuan steroidogenesis dari jaringan payudara berperan dalam meningkatkan proliferasi sel-sel payudara dan memicu karsinogenesis. Meskipun terdapat keuntungan bermakna dari penggunaan TSH pada wanita menopause, namun terdapat juga kemungkinan risiko yang perlu dipertimbangkan. Setelah melalui berbagai perdebatan dan kontroversi mengenai TSH, disepakati bahwa terdapat peningkatan bermakna dari keganasan payudara setelah 3-4 tahun menggunakan TSH kombinasi. Oleh karena efek samping tersebut maka penggunaan TSH harus dimulai dengan dosis yang serendah mungkin dengan durasi pemakaian yang sesingkat-singkatnya.

Kata kunci: terapi sulih hormon, estrogen, progesteron, kanker payudara

Salah satu dilema pada masa pasca menopause ialah penggunaan terapi sulih hormon (TSH).¹ Awalnya, pada wanita pasca menopause TSH digunakan untuk meringankan berbagai keluhan yang berhubungan dengan penurunan kadar

hormon estrogen yaitu keluhan vasomotor pada masa perimenopause. Dalam dekade terakhir ini, TSH yang semula hanya untuk jangka pendek, telah digunakan untuk jangka panjang sebagai terapi preventif terhadap berbagai kemungkinan penyakit

yang berhubungan dengan penurunan kadar hormon steroid seks pada masa menopause. Sebagai contoh: disabilitas jangka panjang akibat osteoporosis bisa dicegah dengan menggunakan estrogen dan progestin. Dampak jangka panjang penggunaan TSH hingga saat ini masih dalam tahap dokumentasi dan penelitian. Beberapa data uji klinis jangka panjang menunjukkan bahwa TSH ternyata tidak bermanfaat dalam mencegah terjadinya kejadian kardiovaskular. Selain itu, penggunaan TSH jangka panjang ternyata berdampak terhadap meningkatnya risiko kanker payudara.²

Pada 25 tahun terakhir insiden kanker payudara meningkat secara bermakna di seluruh dunia. Peningkatan tertinggi terutama ditemukan di negara Barat; hal ini dikarenakan oleh perubahan pola reproduksi, perubahan pola hidup, dan penurunan aktifitas. Studi epidemiologis menunjukkan banyak faktor risiko yang terlibat dalam perkembangan kanker payudara pada wanita, namun denominator yang tersering digunakan ialah kadar dan durasi paparan estrogen endogen maupun eksogen. Sebagai contoh: *menarche* dini, nuliparitas, atau menopause yang terlambat, akan meningkatkan paparan seumur hidup terhadap estrogen. Selain itu, obesitas dan penggunaan TSH akan meningkatkan kadar estrogen pada wanita pasca menopause. Estrogen yang dihasilkan oleh jaringan adiposa wanita pasca menopause yang obes akan mengonversi androgen menjadi estrogen.³

TERAPI SULIH HORMON

Pada tahun 2000, hampir 40% wanita pascamenopause berusia 50-74 tahun telah menggunakan TSH meskipun dampak jangka panjang mengenai penggunaan TSH masih dalam perdebatan.^{1,2,4} Pemberian TSH ditujukan untuk mengatasi depleksi hormon seks steroid akibat kemunduran fungsi ovarium.² Hormon seks steroid yang berperan ialah estrogen dan progesteron; keduanya dihasilkan oleh sel-sel granulosa folikel yang telah dirangsang pertumbuhannya

oleh *folicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteotropic hormone* (LH).⁵

Estrogen endogen terdapat dalam 3 bentuk dengan potensi yang berbeda-beda; secara berurut, potensi terkuat yaitu estradiol, kemudian estron dan estriol. Estradiol merupakan jenis estrogen yang ditemukan paling banyak dalam tubuh wanita usia reproduksi, diikuti oleh estron dan estriol yang hanya dihasilkan akibat konversi androgen oleh jaringan plasenta selama kehamilan. Progesteron sendiri merupakan hormon seks steroid yang banyak berperan dalam mempersiapkan kondisi uterus untuk terjadinya kehamilan.⁶

Seperti halnya hormon-hormon lainnya, estrogen dan progesteron bekerja melalui berikatan dengan reseptornya pada organ target. Reseptor estrogen banyak ditemukan pada membran inti sel target sedangkan reseptor progesteron banyak ditemukan dalam sitoplasma sel target. Reseptor estrogen terdiri dari 2 subunit yang diduga memiliki peran yang berbeda dalam fertilitas, yaitu subunit *estrogen receptor α* (ER α) dan *estrogen receptor β* (ER β).^{6,7} Aktivasi kedua jenis reseptor ini menyebabkan transkripsi gen tertentu yang merupakan elemen estrogen spesifik. Mutasi ER akan mengakibatkan ekspresi sel target yang berbeda dari seharusnya dan dapat menjadi predisposisi keganasan.⁸ Aktivasi ER menyebabkan transkripsi gen tertentu yang kemudian akan menghasilkan *messenger RNA* (mRNA) untuk sintesis protein tertentu.⁷

Progesteron masuk ke dalam sel melalui proses difusi. Terdapat 2 jenis reseptor progesteron, yaitu *progesteron receptor A* (PRA) dan *progesteron receptor B* (PRB). Kedua reseptor ini menyebabkan transkripsi gen tertentu yang mempunyai ekspresi spesifik terhadap estrogen. Diduga bahwa PRA menghambat efek PRB, dan inhibisi tersebut ternyata meluas hingga memengaruhi estrogen.⁷ Dampak inhibisi PRA terhadap seks steroid dimanfaatkan untuk melawan efek proliferasi endometrial oleh estrogen pada penggunaan TSH.⁹

Saat ini dipasaran terdapat berbagai macam terapi hormon berdasarkan kandungan dan dosis yang berbeda-beda, yaitu yang terdiri dari estrogen saja, progesteron saja, serta kombinasi estrogen dan progesteron. Bervariasinya kombinasi dan dosis memberikan tantangan tersendiri bagi klinisi dan pasien dalam mempertimbangkan jenis TSH yang paling sesuai dan aman. Para klinisi juga harus memberikan informasi lengkap mengenai keuntungan dan risiko penggunaan TSH. Beberapa studi acak terkontrol terakhir telah menunjukkan keuntungan dan kerugian definitif dari penggunaan TSH.¹⁰

Keuntungan terapi sulih hormon

Penggunaan TSH berefek jelas dalam meringankan keluhan vasomotor dan keluhan urogenital yang berhubungan dengan menopause. Estrogen dalam TSH dapat meringankan keluhan-keluhan tersebut, bahkan lebih baik daripada penggunaan antidepresan dan fitoestrogen.¹ Penggunaan estrogen transdermal yang melewati metabolisme oleh hepar juga dapat mengatasi keluhan urogenital dengan hasil yang memuaskan.⁴

Dalam mengatasi osteoporosis, penggunaan TSH baik yang mengandung estrogen dan progestin, maupun yang hanya mengandung estrogen, terbukti dapat meningkatkan densitas mineral tulang. Penggunaan TSH pada pasca menopause dapat meningkatkan densitas mineral tulang belakang sebesar 4-6%, dan tulang panggul sebanyak 2-3%. Peningkatan densitas mineral tulang akan berlangsung terus menerus selama TSH masih diberikan.¹¹ Pemberian estrogen juga dapat mengurangi insidensi fraktur vertebra hingga 50-80% serta fraktur pelvik dan tulang perifer hingga 25-30%, namun hasil penelitian tidak menunjukkan terdapatnya perbedaan pada penambahan preparat progesteron pada TSH yang digunakan.¹¹

Risiko terapi sulih hormon

Bila hanya digunakan estrogen saja sebagai TSH atau *unopposed estrogen*

selama 10 tahun atau lebih dilaporkan terjadi peningkatan risiko kanker endometrium sebesar 10 kali lipat. Hasil penelitian menunjukkan terjadinya hiperplasia endometrial atipik pada 24% wanita yang menggunakan estrogen saja selama 3 tahun, dibandingkan placebo yang hanya 1% saja. Penggunaan progesteron secara bermakna menghilangkan faktor risiko tersebut.^{1,10}

Sebuah hasil meta analisis yang mencakup 12 studi menemukan bahwa penggunaan estrogen meningkatkan risiko terbentuknya *venous thromboembolisme* (VTE) sebesar 2 kali lipat. Peningkatan ini terjadi terutama pada wanita yang menggunakan estrogen dan progestin dibanding yang hanya menggunakan estrogen saja.¹ Risiko VTE juga semakin meningkat seiring dengan meningkatnya indeks massa tubuh (IMT) dimana pada kelompok yang obes ditemukan peningkatan risiko tersebut sampai 3 kali lipat. Hingga saat ini belum ada studi yang menyarankan keamanan penggunaan TSH pada wanita dengan faktor risiko untuk terjadinya VTE dan penyakit jantung koroner.¹⁰

Pada tahun 1992, Institut Kesehatan Nasional Amerika Serikat menugaskan *Women's Health Initiative* (WHI) untuk melakukan penelitian mengenai kesehatan pada wanita pascamenopause. Studi tersebut berlangsung secara nasional dan berakhir pada tahun 2007. Salah satu hal yang diteliti oleh WHI ialah dampak pemberian TSH pada wanita pascamenopause dengan masa studi selama 10 tahun. TSH yang diberikan ialah yang mengandung estrogen dan progestin dengan melibatkan lebih dari 16.000 peserta penelitian, serta yang mengandung hanya estrogen saja dengan melibatkan lebih dari 10.000 peserta penelitian.² Pada Juli 2002, WHI secara resmi menghentikan penelitian mengenai pemberian estrogen dan progestin pada pasca menopause setelah pemberian selama 5 tahun karena ternyata secara statistik telah ditemukan adanya peningkatan kejadian kanker payudara invasif dan penyakit

kardiovaskuler secara bermakna. Pada tahun 2004 penelitian pada subjek yang menggunakan estrogen saja secara resmi juga dihentikan. Hal ini berhubungan dengan beberapa simpulan dari studi yang sementara berjalan, yaitu: terjadi peningkatan risiko serangan *stroke* seperti pada kelompok yang menggunakan estrogen dan progestin, kecenderungan peningkatan risiko dimensia atau gangguan fungsi kognitif, peningkatan risiko kanker payudara, tidak terjadi peningkatan atau bahkan penurunan risiko penyakit jantung koroner, serta menurunnya risiko fraktur pelvik.²

Peningkatan risiko kanker payudara pada pengguna maupun riwayat penggunaan estrogen sebagai TSH pernah dilaporkan sebelumnya. Risiko tersebut berhubungan dengan lama penggunaan TSH, tetapi tidak berhubungan dengan dosis TSH.¹ Meskipun demikian, hasil-hasil penelitian mengenai kanker payudara dan TSH masih kontroversial dan menimbulkan perdebatan di kalangan medis.²

KANKER PAYUDARA

Walaupun hasil studi epidemiologi menunjukkan banyak faktor yang meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara pada wanita, denominator dari faktor risiko yang paling sering digunakan ialah kadar dan durasi paparan estrogen endogen maupun eksogen.³ Paparan terhadap seks steroid berperan penting dalam terjadinya kanker payudara pada pascamenopause.^{11,12} Beberapa bulan sebelum WHI melaporkan hasil studinya yang kontroversial pada tahun 2002, *The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group* melaporkan bahwa kadar hormon endogen pada wanita pascamenopause berhubungan erat dengan kanker payudara.¹³

Di negara maju, meskipun jumlah kasus payudara meningkat secara global, namun angka kematian akibat kanker payudara ditemukan semakin menurun. Hal ini disebabkan oleh semakin meningkatnya kesadaran para wanita untuk melakukan *screening* dan mamografi sehingga

semakin banyak kasus kanker payudara yang ditemukan pada stadium dini yang dengan penanganan bedah dan terapi kuratif lainnya menghasilkan angka keselamatan yang lebih tinggi, terutama pada wanita berusia muda. Pembedahan saat ini dianggap sebagai penanganan primer untuk kanker payudara. *American Cancer Society* (ACS) tahun 2008 memperkirakan bahwa di seluruh dunia ditemukan 1,4 juta kasus kanker payudara invasif setiap tahunnya.³

Faktor risiko dan patogenesis

Mutasi pada gen *breast cancer 1* (BRCA1) dan *breast cancer 2* (BRCA2) bertanggung jawab terhadap 3-8% kasus kanker payudara. Kedua gen ini dipercaya berperan sebagai *tumor suppressor genes* yang berperan dalam mempertahankan integritas DNA dan regulasi transkripsi DNA. Secara spesifik, mutasi gen BRCA1 ditemukan pada 7% keluarga dengan kanker payudara multipel dan 40% pada kanker payudara dan kanker ovarium. Kanker payudara pada karier dengan mutasi BRCA1 memiliki kecenderungan ditemukan pada stadium lanjut. Demikian juga kanker yang ditemukan pada individu dengan reseptor estrogen negatif, reseptor progesteron negatif, dan *human epidermal growth factor-2* (HER2) negatif (biasa disebut subtype basal), cenderung pada stadium lanjut.³

Jaringan payudara memiliki reseptor terhadap seks steroid yaitu reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor androgen (AR).^{3,14} Tumor payudara yang memiliki ER dan PR bersifat lebih indolen daripada tumor lain yang tidak memiliki ER dan PR; oleh karena itu pemeriksaan ER dan PR perlu dilakukan secara rutin oleh ahli patologi.³ Pernyataan ini tidak didukung oleh *North American Menopause Society* (NAMS) (2012) yang menyebutkan bahwa kanker payudara pada pengguna TSH kombinasi sering telah mengalami penyebaran limfatik.¹⁰

Penelitian Suzuki et al.¹⁴ menunjukkan

bahwa jaringan kanker payudara menghasilkan estrogen dan androgen secara intrakrin. Upaya untuk menghentikan produksi seks steroid *in situ* pada jaringan kanker berdampak positif terhadap prognosis pasien. Terdapat peningkatan bermakna kadar estradiol sebanyak 2,3 kali lebih tinggi pada jaringan tumor bila dibandingkan jaringan yang secara morfologi dinyatakan sehat serta terdapat hubungan antara enzim aromatase (CYP19) dengan derajat tumor dan kadar ER. Walaupun mRNA pengkode aromatase lebih banyak ditemukan pada jaringan tumor dibandingkan jaringan normal, peran aromatase terhadap pertumbuhan tumor belum jelas.¹⁴

Adanya polimorfisme pada gen pengkode reseptor estrogen dan reseptor progesteron merupakan predisposisi kanker payudara. Variasi genetik pada reseptor seks steroid dalam jaringan payudara akan menimbulkan derajat proliferasi yang berbeda dengan jaringan payudara yang normal.⁸ Keberadaan estrogen dan metabolitnya serta reseptor estrogen pada jaringan payudara mungkin berperan dalam timbulnya jaringan kanker pada payudara. Beberapa enzim seperti CYP1A1, CYP1B1, dan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase (17 β -HSD) dapat merangsang timbulnya sel kanker. CYP1A1 berperan dalam memetabolisme lingkungan karsinogen (contohnya ialah hidrokarbon aromatik polisiklik) dan memiliki aktifitas tinggi terhadap substrat 17 β -estradiol. CYP1A1 akan membentuk 2-hidroksisteron dan 4-hidroksisteron dari estron.^{8,14} Berlawanan dengan CYP1A1, CYP1B1 secara dominan mengatalisis pembentukan katekol estrogen yang berpotensi karsinogenik, terutama 4-hidroksi estrogen. Terbentuknya 4-hidroksi katekol estrogen dalam proses karsinogenesis menunjukkan peran CYP1B1. CYP19A1 adalah gen yang mengkode enzim aromatase. Enzim ini berperan mengatalisis C19 androgen menjadi C18 estrogen. Kompleks reseptor estrogen dan estrogen akan menstimulasi pertumbuhan jaringan epitel payudara dan memiliki efek secara lokal. Polimorfisme

pada salah satu dari gen pengkode enzim ataupun pada reseptor estrogen akan mengakibatkan perubahan milieu payudara dan berpotensi menimbulkan keganasan.⁸ Onland-Moret et al.¹² meneliti polimorfisme pada CYP17A1 dan CYP17A2, dan melaporkan peran CYP17A2 dalam steroidogenesis. Enzim yang berperan dalam steroidogenesis akan meningkatkan paparan jaringan payudara terhadap seks steroid dan merupakan predisposisi terjadinya keganasan.

Tingginya kadar estrogen pada jaringan payudara wanita pascamenopause seringkali dianggap berasal dari tingginya *uptake* dari hormon dalam sirkulasi. Selain itu, *uptake* juga berasal dari sintesis dan metabolisme lokal steroid pada jaringan payudara. Sejumlah enzim yang berperan dalam metabolisme hormon seks steroid (aromatase, sulfatase, sulfotransferase, 17-hidroksisteroid dehidrogenase) diekspresikan dan fungsional pada jaringan payudara normal maupun yang mengalami neoplasia.¹⁵

Faktor risiko lain terhadap kanker payudara ialah ras. Ras hispanik memiliki kecenderungan lebih tinggi dibandingkan ras kulit hitam (12,7% vs 9,98%). Pada kelompok Asia dan Kepulauan Pasifik ditemukan angka kejadian sebesar 1,5%.³

Faktor-faktor yang meningkatkan jumlah siklus menstruasi juga dianggap meningkatkan risiko kanker payudara. Hal ini mungkin diakibatkan oleh meningkatnya jumlah paparan terhadap estrogen endogen.¹² Beberapa faktor yang berperan antara lain nuliparitas, kehamilan pertama pada usia di atas 30 tahun, *menarche* sebelum usia 13 tahun (risiko meningkat hingga 2 kali), menopause setelah berusia lebih dari 50 tahun, dan tidak menyusui. Sebaliknya, pada wanita dengan riwayat *menarche* terlambat, anovulasi, menopause dini (spontan atau akibat tindakan tertentu), terdapat penurunan risiko terhadap kanker payudara yang diakibatkan turunnya kadar estrogen endogen dengan kata lain paparan estrogen.³

Angka kematian akibat kanker payudara ditemukan menurun hingga 24%

pada wanita berusia 40-79 tahun. Angka harapan hidup 5 tahun pada kanker payudara berhubungan dengan meningkatnya stadium tumor sebagai berikut: Stadium 0: 99-100%; Stadium I: 95-100%; Stadium II: 86%; Stadium III: 57%; dan Stadium IV: 20%.³

HUBUNGAN TERAPI SULIH HORMON DAN KANKER PAYUDARA

Salah satu faktor risiko terhadap kanker payudara yang dipelajari secara luas ialah peran hormon eksogen baik yang berasal dari kontrasepsi oral maupun TSH.³ Selain peran hormon eksogen, paparan terhadap hormon endogen yang berkepanjangan juga menjadi salah satu faktor risiko kanker payudara.⁴

Speroff (2005)² mengumpulkan beberapa penelitian mengenai hubungan kanker payudara dengan pemberian estrogen dan progestin pada wanita pasca menopause. Terdapat 11 penelitian yang melaporkan peningkatan bermakna terhadap risiko kanker payudara dengan kisaran peningkatan 1,24-4,6 kali lipat. Speroff juga menemukan 14 penelitian lainnya yang menyebutkan terdapatnya peningkatan risiko kanker payudara sebesar 0,75-4,4 kali pada pengguna estrogen dan progestin pasca menopause tetapi secara statistik tidak bermakna.

Bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa terdapat peningkatan resiko diantara pengguna pil kontrasepsi oral. Risiko meningkat hingga 1,24 kali lebih tinggi pada penggunaan diatas 10 tahun sedangkan progesteron saja tidak meningkatkan risiko kanker payudara.³

Data epidemiologi secara konsisten menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara dan mortalitas pada penggunaan TSH pascamenopause. Risiko akan meningkat sebesar 1,35 kali lebih tinggi pada penggunaan TSH selama 5 tahun. Risiko ini juga sangat tergantung pada lama paparan terhadap sumber hormon tersebut.³

TSH kombinasi akan meningkatkan proliferasi sel-sel payudara dan menimbulkan keluhan nyeri pada payudara. Hipotesis

lain mengenai peran hormon eksogen terhadap kanker payudara ialah terangsangnya lesi keganasan yang telah ada dan tidak terdiagnosis sebelumnya oleh penggunaan hormon tersebut. Tidak terdiagnosisnya lesi tersebut dikarenakan meningkatnya densitas payudara pada mamografi saat menggunakan TSH kombinasi, atau karena lesi yang terlalu kecil untuk dapat ditemukan melalui palpasi maupun teknik pencitraan.¹⁰ Estrogen dikenal berperan penting dalam proliferasi dari jaringan payudara.¹³

Kanker payudara yang ditemukan pada pengguna TSH kombinasi lebih sering ditemukan mengalami penyebaran ke kelenjar limfatik.³ Terjadinya penyebaran menunjukkan terdapatnya kesulitan untuk mendiagnosis kanker payudara melalui pemeriksaan mamografi pada pengguna TSH kombinasi. Hal ini karena TSH kombinasi menimbulkan perubahan densitas jaringan payudara pada mamografi sehingga menyulitkan penegakan diagnosis kanker payudara.¹⁰ Menurut WHI, penggunaan TSH kombinasi berhubungan dengan meningkatnya angka mortalitas. WHI juga menyatakan bahwa penggunaan TSH kombinasi atau estrogen saja lebih berisiko daripada manfaatnya, terutama pada wanita yang berusia di atas 65 tahun.³ Penelitian WHI tersebut dikonfirmasi oleh penelitian lain pada Breast Cancer Symposium, Desember 2008, di San Antonio dimana ditemukan pada penggunaan TSH kombinasi selama 5,6 tahun terdapat peningkatan risiko kanker payudara sebesar 26%.¹⁶

Secara keseluruhan, laporan WHI mengenai penggunaan TSH pada masa menopause awal akan menurunkan angka kejadian penyakit jantung, *stroke*, VTE dan osteoporosis, namun meningkatkan risiko kanker payudara secara bermakna bila TSH kombinasi digunakan lebih dari 3-5 tahun.¹⁰ Pengguna jangka panjang TSH estrogen mengalami peningkatan risiko kanker payudara secara bermakna sebesar 1,24 kali untuk penggunaan 10-14 tahun dan lebih dari 1,56 kali pada penggunaan >15 tahun.¹⁰

Tabel 1. Faktor risiko dan besarnya risiko relatif terhadap kanker payudara²

Faktor risiko	Perkiraan risiko relatif
Usia lanjut	>4
Riwayat keluarga	
•Riwayat keluarga dengan kanker ovarium <50 thn	>5 >2
•Keluarga derajat pertama (One first-degree relative)	>2
•2 atau lebih keluarga (ibu, saudara perempuan kandung)	
Riwayat penyakit	
•Riwayat tumor payudara	3-4
•Mutasi gen BRCA1/BRCA2	>4
•Biopsi dengan hiperplasia atipikal	4-5 8-10
•Biopsi dengan LCIS atau DCIS	
Riwayat reproduksi	2
•Menarche dini (<12 y)	1,5-2
•Menopause lanjut	2
•Hamil pertama pada usia >30tahun/nuliparitas	1,5-2
Penggunaan estrogen/progesteron	TSH 1,25
Sedang menggunakan atau riwayat menggunakan kontrasepsi oral	1,25

DCIS: *Ductal carcinoma in situ*; LCIS: *Lobular carcinoma in situ*

Risiko terhadap kanker payudara menurun bila penggunaan TSH dihentikan. Dikatakan bahwa setelah 5 tahun pasca penggunaan TSH, maka risiko terhadap kanker payudara kembali seperti pada kelompok kontrol. Penelitian lain menyebutkan bahwa hal tersebut telah ditemukan setelah 2 tahun pasca penggunaan TSH.¹⁶ Saat ini penggunaan TSH masih dianjurkan untuk wanita menopause, namun dengan pertimbangan yang berbeda untuk tiap individu dengan memperhatikan faktor-faktor risiko yang ditemukan, seperti risiko penyakit jantung, *stroke*, VTE, dan kanker payudara.^{17,18}

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Keterlibatan dari proses steroidogenesis hingga polimorfisme dari reseptor

estrogen dan progesteron diduga berperan dalam pembentukan jaringan tumor. Risiko kanker payudara meningkat pada pemakaian TSH kombinasi selama 3-4 tahun. Pada wanita yang membutuhkan TSH, maka penggunaan dengan dosis yang serendah mungkin dan durasi yang sesingkat-singkatnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Manson JE, Bassuk SS.** The menopausal transition and postmenopausal hormone therapy. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, et al., editors. *Harrison's Endocrinology (Second Edition)*. New York: The McGraw-Hills Companies, 2010; p. 207-15.
2. **Speroff L, Fritz MA.** Postmenopausal hormone therapy. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility (Seventh Edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. **Stopeck AT, Downey L, Lang J, Thompson PA, Harris J, Gohel MS, et al.** Breast cancer. 2012 [updated June 13th 2012; cited 2012 July 13]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview>.
4. **Hadad G, Williams DB.** Treatment of the menopausal. In: Lewis V, editor. *Reproductive Endocrinology and Infertility*. Austin: Landes Bioscience, 2007; p. 107-19.
5. **Speroff L, Fritz MA.** Reproductive physiology. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility (Seventh Edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
6. **Halvorson LM.** Reproductive endocrinology. In: Schorge JO, Schaeffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. *Williams Gynecology*: New York: McGraw-Hill Medical Publishers; 2008.
7. **Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY.** Implantation, embryogenesis and placental development. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. *Williams Obstetrics (Twenty third Edition)*. New York: The McGraw-Hills Companies,

- 2010; p. 36-77.
8. **Crandall CJ, Sehl ME, Crawford SL, Gold EB, Habel LA, Butler LM, et al.** Sex steroid metabolism and mammographic density in pre- and early perimenopausal women. *Breast Cancer Research*. 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630952>
 9. **Bradshaw KD.** The mature woman. In: Schorge JO, Schaeffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Cunningham FG, editors. *Williams Gynecology*. New York: The McGraw-Hills Companies, 2008.
 10. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *North American Menopause Society*; 2012. p. 257-71. Available from: <http://www.menopause.org/docs/default-document-library/psht12.pdf>
 11. **Lindsay R, Cosman F.** Osteoporosis. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology (Second Edition)*. New York: The McGraw-Hills Companies, 2008; p. 443-60.
 12. **Onland-Moret NC, Gils CHv, Roest M, Grobbee DE, Peeters PHM.** Cyp17, urinary sex steroid and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005;14:815-20.
 13. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous Sex Hormones And Breast Cancer In Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *Journal of The National Cancer Institute*. 2002;94(8):606-12. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/94/8/606.full>
 14. **Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, et al.** Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12:701-20.
 15. **Falk RT, Genzsch E, Stanczyk FZ, Brinton LA, Garcia-Closas M, Ioffe OB, et al.** Measurement of sex steroid hormones in breast adipocytes: methods and implications. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008;17:1891-5.
 16. **Mulcahy N.** Breast cancer risk declines quickly after stopping hormone therapy. WHI data in *NEJM*. *New England Journal Medicine*. 2009;360:573-87.
 17. **Stuenkel CA, Gass MLS, Manson JE, Lobo RA, Pal L, Rebar RW, et al.** A decade after the Women's Health initiative the experts do agree. *Fertility and Sterility*. 2012;98(2):313-4.
 18. **Manson JE.** Menopausal HT: 15 top medical organizations endorse new consensus statement. *Medscape*; 2012 [updated 13 July 2012; cited 2012 21 July]; Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/767206_print.