



Hasil Pengobatan Adjuvan *Tamoxifen* pada Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Muhammad Fadhil,¹ Wirsma Arif Harahap,² Dewi Rusnita³

¹ Profesi Dokter; ² Bagian Bedah Divisi Bedah Onkologi; ³ Bagian Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak pada perempuan di dunia. Pada beberapa dekade terakhir, pengobatan adjuvan tamoxifen banyak digunakan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi *disease-free survival*, *survival rate*, dan efek samping pengobatan tamoxifen. Penelitian deskriptif retrospektif pada bulan September hingga Desember 2016 di RSUP Dr. M. Djamil Padang menggunakan data sekunder 100 sampel dari rekam medik bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dan data primer melalui wawancara. Analisis dilakukan secara univariat dan metode Kaplan-Meier. Hasil penelitian ini didapatkan kelompok usia terbanyak adalah 50-59 tahun dengan rata-rata 52,3 tahun. *Disease-free survival* 5 tahun adalah 0,727 dan *survival rate* 5 tahun adalah 0,777. Efek samping paling banyak adalah *hot flush* (65%). Terdapat hubungan antara efek samping pengobatan tamoxifen dan *disease free survival* dengan nilai $p=0,001$ ($p < 0,05$) kekuatan hubungan sedang ($r=0,376$).

Kata kunci: *Disease-free survival*, efek samping, *survival rate*, tamoxifen

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer among women worldwide. For the last few decades, adjuvant tamoxifen is the most preferred therapy. This research aims to evaluate the disease-free survival, survival rate, and side effects of tamoxifen therapy. This retrospective descriptive research was conducted in September until December 2016 at Dr. M. Djamil Padang Hospital using 100 secondary data samples from medical records of Surgical Oncology Dept., Dr. M. Djamil Padang Hospital and primary data through interviews. Univariate analysis and Kaplan-Meier method are used. The result shows that the largest age group is 50-59 years old with average 52.3 years old. The 5-year disease-free survival is 0.727 and 5-year survival rate is 0.777, the most frequent side effect is hot flush (65%). There is medium strength of the relationship ($r = 0.376$) between side effects of tamoxifen treatment with disease-free survival ($p = 0.001 < 0.05$). **Muhammad Fadhil, Wirsma Arif Harahap, Dewi Rusnita. Result of Adjuvant Tamoxifen Treatment among Breast Cancer Patients in Dr. M. Djamil Hospital, Padang**

Keywords: Disease-free survival, side effect, survival rate, tamoxifen

PENDAHULUAN

Pada tahun 2018, tercatat sekitar 2,1 juta kasus baru kanker payudara dan 6,8 juta perempuan hidup dengan kanker payudara yang telah didiagnosis dalam 5 tahun sebelumnya.¹ Angka tersebut menempatkan kanker payudara di urutan dua kanker paling banyak di dunia setelah kanker paru dan merupakan kanker paling banyak pada perempuan di dunia.^{1,2} Angka kejadian kanker payudara bervariasi di berbagai wilayah dunia. Angka yang lebih rendah didapatkan di negara Asia seperti India 17 per 100.000, Jepang 30-40 per 100.000, dan di Afrika Tengah 27 per 100.000. Angka yang lebih besar didapatkan di negara barat seperti Inggris 126 per 100.000, dan Amerika Serikat 130 per 100.000. Angka

kematian kanker payudara menempati urutan kelima kematian akibat kanker yang jumlahnya mencapai 626.679 kematian, di mana 52.846 kematian berada di negara dengan *human development index*/HDI rendah dan 184.041 kematian di negara dengan HDI tinggi.¹

Di Indonesia, angka kejadian kanker payudara sebesar 42,1 per 100.000, menempati posisi pertama kanker terbanyak pada perempuan diikuti kanker serviks (23,4 per 100.000). Akan tetapi, berdasarkan laporan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS), kanker payudara berada pada posisi pertama untuk kanker dengan rawat inap (28,7%). Di Sumatera Barat, angka kejadian kanker payudara 0,8 per 1000, lebih tinggi dibandingkan angka kejadian

Indonesia, menempatkan Sumatera Barat di posisi ketiga di Indonesia setelah Yogyakarta dan Kalimantan Timur.⁴

Di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang yang merupakan rumah sakit rujukan untuk Sumatera bagian Tengah, kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak ditemukan.⁵ Kasus kanker payudara menduduki posisi terbanyak pasien yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada rentang awal tahun 2013.⁶ Pada tahun 2013, tercatat 253 penderita kanker payudara yang teregistrasi di Divisi Bedah Tumor RSUP Dr. M. Djamil Padang. Usia rata-rata penderita adalah 47 tahun. Kebanyakan pasien (77,2%) berada pada stadium lanjut (stadium IIIB dan



IV) dan sebagian kecil pasien (22,8%) berada pada stadium dini (stadium I dan II).⁵

Tatalaksana pengobatan kanker payudara beragam, meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi biologis. Pemilihan tatalaksana didasarkan pada stadium dan derajat kanker, status reseptor hormonal, keadaan pasien, dan tujuan pengobatan. Pembedahan merupakan tatalaksana utama untuk pasien kanker payudara stadium I sampai III, sementara radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi biologi merupakan tatalaksana tambahan (adjuvan) untuk pasien stadium lanjut, dan atau atas indikasi tertentu.⁷

Beberapa tahun belakangan, terapi hormonal banyak digunakan untuk pasien kanker payudara dengan status reseptor hormon positif (ER+ dan/ atau PR+). Di dunia, kanker payudara dengan reseptor hormon positif hampir mencapai 75% dari semua kanker payudara.⁸ Prinsip umum kerja terapi hormonal adjuvan ini adalah menekan hormon estrogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker payudara. Terapi hormonal meliputi ablasi ovarium, obat *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), dan *Aromatase Inhibitor* (AI).⁹

Tamoxifen (salah satu jenis SERM) merupakan standar pengobatan hormonal adjuvan.⁸ Obat ini terutama diberikan pada pasien kanker

payudara dengan status *Estrogen-Receptor positive* (ER+). Tamoxifen bekerja sebagai anti-estrogen dengan memblokir hormon estrogen pada reseptor sel-sel kanker payudara, tetapi bersifat estrogenik di jaringan lain (SERM).¹⁰ Manfaat utama tamoxifen sebagai terapi hormonal adjuvan kanker payudara adalah menurunkan risiko kekambuhan (lokoregional ataupun kontralateral), memperlambat atau menghentikan metastasis, dengan demikian dapat meningkatkan harapan hidup pasien, dan menurunkan risiko kanker payudara pada perempuan dengan risiko tinggi.⁹ Efek samping pengobatan yang paling umum yaitu *hot flush*, selain itu penyakit vaskuler: *stroke* dan tromboemboli bahkan kanker endometrium.¹¹

Pada wanita premenopause, tamoxifen biasanya diresepkan selama 5 tahun (durasi standar), pada wanita postmenopause dilanjutkan dengan jenis pengobatan hormonal lain pada tahun kedua/ ketiga sampai tahun kelima. Selama pengobatan selalu dilakukan evaluasi efektivitas/hasil pengobatan. Prinsip evaluasi berkaitan dengan manfaat utama tamoxifen meliputi *disease-free interval*, *survival rate*, dan efek samping atau dampak pengobatan pada pasien.¹²

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang pada

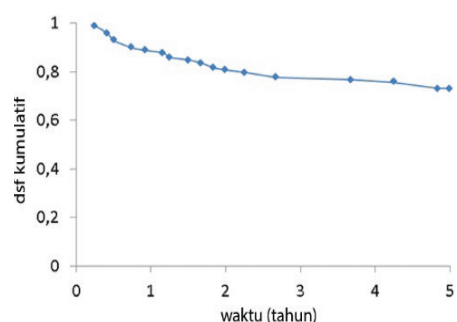
19 September-9 Desember 2016 untuk mengevaluasi hasil pengobatan adjuvan tamoxifen. Penelitian ini adalah deskriptif retrospektif dengan data sekunder 100 sampel dari rekam medik bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang untuk mengetahui distribusi frekuensi kejadian kanker payudara, *disease-free survival*, serta *survival rate* dan data primer 100 sampel yang sama melalui wawancara untuk mengetahui efek samping.

HASIL

Data Penelitian dan Analisis Data

Distribusi terbanyak penderita kanker payudara dengan pengobatan adjuvan tamoxifen adalah kelompok usia 50-59 (34 orang) diikuti kelompok usia 40-49 tahun. Pekerjaan sebagai Ibu Rumah Tangga/ Tidak Bekerja (48%) merupakan mayoritas diikuti Pegawai Negeri Sipil (PNS) (45%). Tingkat pendidikan terbanyak Diploma/Sarjana (38%). Sebagian penderita tidak diketahui tingkat pendidikannya (Tabel 1).

Pada 100 pasien dengan pengobatan tamoxifen, hingga akhir tahun pertama ada 11 pasien mengalami kekambuhan sehingga didapatkan kesintasan untuk *disease-free survival* <1 tahun yaitu 0,876. Berikutnya pada periode tahun 1-2, sebanyak 8 pasien mengalami kekambuhan dari 89 pasien tanpa kekambuhan tahun sebelumnya, didapatkan *disease-free survival* tahun 1-2 yaitu 0,901. Pada periode berikutnya, tahun 2-5, sebanyak 6 pasien kambuh dari 81 pasien tanpa kekambuhan di periode sebelumnya, didapatkan *disease-free survival* periode 2-5 yaitu 0,92. Tersisa 75 pasien bertahan tanpa kekambuhan selama 5 tahun pengobatan adjuvan tamoxifen, *disease free survival* 5 tahun adalah 0,727. Pada penelitian ini, *follow-up* kekambuhan pasien hanya sampai batas 5 tahun. (Tabel 2 – gambar 1)



Gambar 1. Grafik hasil pengobatan adjuvan tamoxifen dalam hal *disease-free survival* 5 tahun

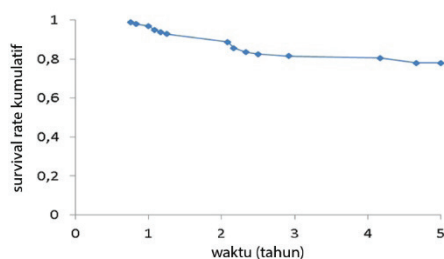
Tabel 1. Distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik penderita (n=100)

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia Saat Diagnosis		
<30	0	0%
30-39	9	9%
40-49	32	32%
50-59	34	34%
≥60	25	25%
Rerata usia	52,3	
Pekerjaan		
PNS	45	45%
Pegawai swasta	3	3%
Wiraswasta	2	2%
Petani / Nelayan	2	2%
Ibu rumah tangga/tidak bekerja	48	48%
Pendidikan Terakhir		
SD	1	1%
SMP	3	3%
SMA	35	35%
Diploma/Sarjana	38	38%
Pasca-sarjana	4	4%
Tidak diketahui	19	19%

HASIL PENELITIAN



Dari 100 pasien dengan pengobatan tamoxifen, hingga akhir tahun pertama 3 pasien mengalami kematian sehingga didapatkan kesintasan untuk *survival* <1 tahun 0,969. Berikutnya pada periode tahun 1-2 ada 4 pasien meninggal dunia dari 97 pasien hidup dari tahun sebelumnya, *disease-free survival* tahun 1-2 adalah 0,957. Tersisa 80 pasien yang bertahan hidup setelah 5 tahun pengobatan adjuvan tamoxifen dengan *survival-rate* 5 tahun adalah 0,777. Peneliti hanya memfollow-up kematian pasien sampai batas 5 tahun. (tabel 3 – gambar 2)



Gambar 2. Grafik hasil pengobatan adjuvan tamoxifen dalam hal *disease-free survival* untuk 5 tahun

Efek samping pengobatan yang paling banyak dikeluhkan adalah *hot flush* (65%), kulit kering (63%), mudah lelah (62%), *mood swing*, dan nyeri tulang/sendi (masing-masing 60%). Selanjutnya, rambut rontok

(53%), depresi (51%), gangguan libido (37%), konstipasi (37%), nyeri kepala (37%), dan mual (35%). Tidak didapatkan kejadian *stroke*, tromboemboli dan kanker endometrium. Sebagian kecil pasien juga mengeluhkan efek samping tambahan seperti gangguan siklus menstruasi (2%), pusing (1%), mata berat (1%), dan kesemutan (2%). Seorang pasien minimal mengeluhkan 2 efek samping pengobatan. (Tabel 1)

Terdapat hubungan antara efek samping pengobatan tamoxifen dengan *disease free survival* dengan nilai $p=0,001$ ($p < 0,05$) dan memiliki kekuatan hubungan sedang ($r=0,376$) (Tabel 5).

Pada penelitian ini didapatkan kelompok usia terbanyak adalah 50-59 tahun. Dengan metode analisis *survival* Kaplan Meier didapatkan *disease-free survival* 5 tahun adalah 0,727 dan *survival rate* 5 tahun adalah 0,777. Efek samping yang paling banyak dikeluhkan adalah *hot-flush* 65% diikuti kulit kering (63%), mudah lelah (62%), mood swing dan nyeri tulang/sendi (masing-masing 60%).

Selanjutnya, rambut rontok (53%), depresi (51%), gangguan libido (37%), konstipasi (37%), dan nyeri kepala (37%) dan mual (35%). Tidak didapatkan kejadian *stroke*, tromboemboli,

dan kanker endometrium. Sebagian kecil pasien juga mengeluhkan gangguan siklus menstruasi (2%), pusing (1%), mata berat (1%), dan kesemutan (2%).

PEMBAHASAN

Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah 50-59 tahun, sedangkan di Kelantan, Malaysia, usia 41-45 tahun (59,9%) dan Tiongkok usia 40-69 tahun.^{13,14} Banyaknya penderita kanker payudara yang berada pada kelompok usia 40-49 dan 50-59 dapat berkaitan dengan masa perimenopause saat kadar estrogen dan progesteron sirkulasi dikaitkan dengan faktor risiko kanker payudara.¹⁵

Dari segi pekerjaan, ibu rumah tangga dan PNS adalah golongan dominan (48% - 45%). Di Serawak Malaysia dan di RS Pringadi Medan, ibu rumah tangga juga dominan (66,95% - 55,56%).^{16,17} Kelompok pekerjaan dikaitkan dengan stres psikologi bersifat kronik yang menginduksi produksi kortisol yang juga berefek sinergis dengan estrogen di payudara.¹⁸

Dari segi pendidikan terakhir, kelompok terbanyak adalah SLTA dan Diploma Sarjana (38%, 35%). Serupa dengan Moorman, *et al*, yang mendapatkan 81,9% berpendidikan SLTA ke atas.¹⁹

Disease-free survival untuk 5 tahun pada penelitian ini adalah 0,727. Hampir serupa dengan hasil penelitian Li Heng Yang, dkk. (2012) di Taiwan pada 1260 sampel pasien kanker payudara dengan berbagai status reseptor hormon yang diberi adjuvan tamoxifen untuk 5 tahun yang mendapatkan *disease-free interval* 0,730.²⁰ Brewster, *et al*, (2008) dari 1037 pasien kanker payudara berbagai stadium dan tipe reseptor hormon dengan pengobatan adjuvan tamoxifen mendapatkan *disease-free survival* 5 tahun adalah 0,847.²¹ Penelitian Gu, *et al*, tahun 2012 di Cina dari 240 pasien kanker payudara stadium dini dan reseptor hormon positif mendapatkan *disease-free survival* 5 tahun dengan pengobatan adjuvan tamoxifen sebesar 0,907.²²

Survival rate 5 tahun pada penelitian ini adalah 0,777. Berbeda dengan hasil Li Heng Yang, *et al*, (2012) di Taiwan yang mendapatkan *survival rate* 5 tahun sebesar 0,845.²⁰ Penelitian

Tabel 3. Gambaran efek samping pengobatan tamoxifen

Efek samping	Frekuensi	Persentase
	(n)	(%)
Mual	35	35
Konstipasi	37	37
<i>Hot flush</i>	65	65
<i>Mood swings</i>	60	60
Depresi	51	51
Rambut rontok	52	53
Kulit kering	64	63
Mudah lelah	63	62
Nyeri kepala	36	37
Gangguan libido	37	37
Nyeri tulang	60	60
Gangguan siklus menstruasi	2	2
Pusing	1	1
Mata berat	1	1
Kesemutan	2	2

Tabel 4. Hubungan efek samping pengobatan tamoxifen dengan *disease-free survival*

Variabel	r	p value
Efek Samping Tamoxifen dengan <i>Disease-free Survival</i>	0,376	0,001



Tabel 2. Gambaran hasil pengobatan adjuvan tamoxifen berdasarkan *survival rate*

Pengamatan (tahun)	Jumlah Pasien dengan Risiko Kematian	Jumlah Kematian pada saat t	Death-rate pada saat t	Kesintasan (sr)	Kesintasan Kumulatif (sr)
T	Rt	Dt	$qt=dt/rt$	$pt=1-qt$	$st=p, xp, dst$
<1	97	3	0,031	0,969	0,969
1-2	93	4	0,04	0,957	0,927
2-5	80	13	0,16	0,836	0,777
>5	80	-	-	-	0,777

Gu, *et al*, tahun 2012 di Cina pada 240 penderita kanker payudara pre-menopause dan reseptor hormon positif mendapatkan *survival-rate* 5 tahun dengan pengobatan adjuvan tamoxifen yang lebih baik, yakni 0,984.²²

Efek samping tamoxifen timbul karena sifat selektif reseptor obat ini. Suatu jaringan bersifat antagonis estrogen sementara jaringan lain agonis estrogen. Howell, *et al*, (2005) pada 3094 penderita kanker payudara dengan pengobatan adjuvan tamoxifen juga mendapatkan efek samping yang paling banyak dikeluhkan adalah *hot flush* (1264 atau 40,9%) diikuti mual muntah (384 atau 12,4%), mudah lelah (544 atau 17,6%), nyeri sendi (911 atau 29,4 %); juga didapatkan kejadian *stroke* (88 atau 2,8%), tromboemboli (214 atau 6,9%), dan kanker endometrium (17 atau 0,8%). Efek samping lain yaitu fraktur (237 atau 7,7%), katarak (213 atau 6,9%), cairan abnormal per vagina, dan kekeringan mukosa vagina (725 atau 23%).²³ Penelitian Gu, *et al*, (2012) di Cina pada 240 pasien dengan pengobatan adjuvan tamoxifen, efek samping yang paling banyak dikeluhkan juga *hot flush* dan berkeringat (115, 48%), diikuti cairan abnormal pervagina (15, 6,25%), depresi (17, 7,08%), kelainan kulit seperti gatal dan ruam (34, 14,47%).²²

Fontein, *et al*, (2013) meneliti hubungan

efek samping tamoxifen [dalam penelitian ini disekuensialkan dengan *exemestane* (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational/TEAM*)] terhadap *survival outcome* pada 4631 pasien kanker payudara selama 5 tahun. Penelitian ini membagi efek samping menjadi 3 kelompok spesifik yaitu *Vasomotor symptoms* (VMSs) meliputi *hot flush* dan *night sweats*, *Musculoskeletal Adverse Event* (MSAEs) *arthralgia*, *arthritis*, *arthrosis*, *myalgia* dan *bone pain*, *vulvovaginal symptoms* (VVSs) meliputi *vaginal dryness*, *vaginal discharge*, *dyspareunia*, gangguan endometrium, dan libido. Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara efek samping pengobatan dan DFS. Kelompok pasien dengan keluhan 3 kelompok spesifik tersebut memiliki DFS yang lebih baik (untuk VMSs; *multivariate* HR 0,731 [95% CI, 0,618 - 0,866], $p < 0,001$; MSAEs; *multivariate* HR 0,826 [95% CI 0,694 - 0,982], $p < 0,30$, dan untuk VVSs; *multivariate* HR 0,769 [95% CI 0,585 - 1,01] $p < 0,58$; *overall* HR 0,735 [95% CI 0,632 - 0,855 dengan $p < 0,001$).²⁴

Hadji, *et al*, meneliti hubungan antara efek samping tamoxifen (dalam hal ini juga disekuensialkan dengan *exemestane/TEAM*) dengan efek samping pengobatan yang juga membagi 3 kelompok artralgia/mialgia, patah tulang, dan *menopausal symptoms* meliputi *hot flush*, insomnia, ansietas, agitasi, depresi, serta gejala-gejala konststitusi; *difficulties*

sleeping, *disorder of sleep*, *sleeping disturbances*, *sleeplessness*, *trouble with sleep*, dan *worsening sleep disturbance*. Pasien yang telah mendapat tamoxifen di awal telah mengalami tiga besar efek samping ini. Terdapat hubungan artralgia/mialgia dan gejala menopause dengan DFS pada penelitian ini (HR (95% CI) 1,7 (1,1-2,5), $p=0,02$). Sedangkan kejadian patah tulang tidak dihubungkan secara statistik dengan DFS dalam penelitian ini.²⁵

SIMPULAN

Penderita kanker payudara dengan pengobatan adjuvan tamoxifen terbanyak berusia 50-59 tahun (34 orang), IRT dan PNS (45% - 43%), dengan pendidikan terakhir Diploma/Sarjana (38 orang). *Disease-free survival* 5 tahun 0,727 dengan *survival rate* 5 tahun 0,777. *Hot flush* (65%) adalah efek samping yang paling banyak dikeluhkan. Terdapat hubungan antara efek samping pengobatan tamoxifen dengan *disease free survival* ($p=0,001$) dan memiliki kekuatan hubungan sedang ($r=0,376$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Wirisma Arif Harahap, Sp.B(K)Onk dan dr. Dewi Rusnita, M.Sc, atas bimbingan, bantuan, dan motivasi dalam penelitian ini serta semua pihak lainnya yang telah memberikan kontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Breast. Globocan 2018 [Internet]. 2019. Available from: gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf
- Breast cancer. WHO [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- Globocan. Breast cancer; Estimated incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. 2011.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil riskesdas [Internet] 2013. Available from: <http://www.depkes.go.id/resource/download/general/pokok2%20hasil%20riskesdas%202013.pdf>. 2011.
- Harahap WA. Metilasi promotor gen BRCA1 dan hubungannya dengan faktor prognostik pada kanker payudara sporadik premenopausal etnis Minang. [Disertasi]. 2013.
- Febriada M. Kasus kanker payudara, terbanyak di RSUP M Djamil Padang. Liputan 6 [Internet] 2013 April 4 [cited 2016 October 12]. Available from: <http://health.liputan6.com/read/552632kasus-kanker-payudara-terbanyak-di-rsup-m-djamil-padang>.
- Manuaba TW, Haryono SJ, Sukasah C, Swantari NM, Bisono. Payudara. In: Sjamsuhidajat R, Karnadihardja W, PTheddeus P, editors. Buku ajar ilmu bedah Sjamsuhidajat-De Jong. 3rd ed. Jakarta: EGC; 2011 .p. 471-97
- Khambri D. Peran terapi hormonal pada kanker payudara. Maj Kedokt Andalas 2015; 38:64-73

HASIL PENELITIAN



9. American Cancer Society. Breast cancer fact and figures [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2013>
10. Jordan VC. Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drugs Discovery*. 2003;2:205-13
11. Suherman SK. Estrogen dan progesterin, agonis dan antagonisnya. In: Gan S, Gunawan, editors. *Farmakologi dan terapi*. 5th Ed. Jakarta: Balai Penerbit: FKUI; 2012.
12. Schultink A, De Vries HM, Zwart W, Linn SC, Beijnen JH, Huitema ADR. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:797-810
13. Norsa'adah B, Rusli BN, Imran AK, Naing I, Winn T. Risk factors of breast cancer in women in Klantan Malaysia. *Sing Med J*. 2005;46(120):698-705
14. Li J, Huang Y, Zhang BN, Fan JH, Huang R, Zhang P, et al. Body mass index and breast cancer defined by biological receptor status in pre-menopausal and post-menopausal women: A multicenter study in China. *Plos One*. 2014;9(1):1-9.
15. Prawirohardjo S, Wiknjastro H, Sumaparja S, Saifuddin AB. *Ilmu kandungan edisi 3*. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2011
16. Situmorang ML. *Karakteristik penderita kanker payudara yang dirawat inap di RSU Dr. Pringadi Medan tahun 2009-2010 [Skripsi]*. Universitas Sumatera Utara; 2102.
17. Veno J. Housewives form majority of breast cancer sufferers. *Borneo Post* [Internet]. 2016 October 24 [cited 2016 Dec 27]. Available from: www.theborneopost.com/2016/10/24/housewives-form-majority-of-breast-cancer-sufferers/
18. Antanova L, Aronson K, Mueller CR. Stress and breast cancer: From epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Res*. 2011;13:2008
19. Moorman PG, Jones BA, Milikan RC, Hall IJ, Newman B. Race, anthropometric factors and stage at diagnosis of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2011;153(3):284-91
20. Yang Li Heng, Hsin Shun Tseng, Che Lin, Li Sheng Chen, Shou Tung Chen, Shou Jen Kuo, et al. Survival benefit of tamoxifen in estrogen receptor-negative and progesterone receptor positive low grade breast cancer patients. *J Breast Ca* 2012;295: 288
21. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau SW, Santa Maria CA, Banu Arun, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1179-83
22. Ran Gu, Jia Weijuan, Zeng Yunjie, Rao Nanyan, Hu Yue, Li Shunrong, et al. A comparison of survival outcomes and side effects of toremifene or tamoxifen therapy in premenopausal estrogen and progesterone positive breast cancer patients: A retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2012;12:161
23. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF. Results of ATAC (arimidex, tamoxifen, alone opr ot combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2
24. Fonteijn, Duveken BY, Seynaeve C, Hille ETM, van de Water W, Putter H, et al. Specific adverse events predict survival benefit in patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: An international tamoxifen exemestane adjuvant multinational trial analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:2257-64
25. Hadji P, Kieback DG, Tams J, Hasenburger A, Ziller M. Correlation of treatment-emergent adverse events and clinical response, to endocrine therapy in early breast cancer: A retrospective analysis of the German cohort TEAM. *Ann Oncol*. 2012;23: 2566-72