

Hormone Replacement Therapy* pada Wanita Menopause Meningkatkan Risiko Terjadinya *Ductal Carcinoma In Situ

Akhlish Dzirkullah Ahmad,¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

Abstrak

Kanker payudara secara global paling sering terjadi pada perempuan. Kanker dapat terjadi karena adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. *Ductal carcinoma in situ* (DCIS) merupakan keganasan yang terjadi pada duktus payudara. Angka kasus baru kanker payudara menurut *American Cancer Society* pada tahun 2017 mencapai 252.710 pada wanita dan 2.470 kasus pada pria. Sebanyak 20-25% kasus baru tersebut menderita kanker payudara tipe duktal in situ. Terdapat berbagai faktor risiko yang dapat menyebabkan timbulnya DCIS termasuk diantaranya faktor demografi, reproduksi, biologi, kebiasaan dan usia. Menopause menjadi salah satu faktor risiko terjadinya DCIS karena tidak jarang wanita dengan menopause mengonsumsi *hormone replacement therapy* (HRT). HRT berisikan hormon estrogen dan progesteron. Penggunaan HRT dalam jangka waktu yang lama dapat memicu proliferasi sel-sel epitel menjadi tidak terkendali sehingga terjadi DCIS yang dapat berubah menjadi kanker payudara invasif.

Kata kunci: *Ductal Carcinoma In Situ*, *hormone replacement therapy*, menopause

Hormone Replacement Therapy in Menopausal Woman Increases The Risk of Ductal Carcinoma In Situ

Abstract

Breast cancer globally is most common in women. Cancer can occur due to uncontrolled cell growth. Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a malignancy that occurs in the breast duct. The number of new cases of breast cancer according to the American Cancer Society in 2017 reached 252,710 in women and 2,470 cases in men. Estimated to be around 20-25% of these new cases have ductal breast cancer in situ. There are various risk factors that can cause DCIS including demographic, reproductive, biological, habitual and age factors. Menopause becomes one of the risk factors for DCIS because sometimes women with menopause take hormone replacement therapy (HRT). HRT contains estrogen and progesterone. The use of HRT in long term can trigger proliferation of epithelial cells to become uncontrollable, so it can be turn into DCIS and develop into invasive breast cancer.

Keywords: Ductal Carcinoma In Situ, hormone replacement therapy, menopausal

Korespondensi: Akhlish Dzirkullah Ahmad, alamat Jl Gading Elok Barat 1 Blok CB 1 No. 15, Kelapa Gading Permai, Jakarta Utara, HP 081211696722, e-mail akhlish1103@gmail.com

Pendahuluan

Ductal carcinoma in situ (DCIS) adalah keganasan pada payudara akibat dari proliferasi sel-sel epitel yang mengalami keganasan di sistem ductal payudara. Insidensi kejadian DCIS meningkat seiring dengan peningkatan penggunaan mamografi untuk screening kanker payudara. Penyebab terjadinya kanker payudara masih belum bisa dijelaskan. Namun faktor genetik dan paparan terhadap hormon reproduksi merupakan faktor yang penting bagi terjadinya kanker payudara.^{1,2}

Progesteron bekerja sebagai agen mitogen dari jaringan payudara, sehingga penggunaan dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan proliferasi sel dan meningkatkan risiko terjadinya kanker

payudara. Pada wanita dengan menopause penggunaan *hormone replacement therapy* dengan estrogen dan progesteron meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Beberapa penelitian menemukan adanya hubungan antara pemberian hormon eksogen dengan tipe kanker payudara yang dialami secara histologis. Dari semua jenis kanker payudara, sebanyak 80% kanker payudara tipe *ductal* memiliki riwayat penggunaan hormon eksogen, sedangkan 15%nya adalah tipe lobular.³

Isi

Kanker payudara secara global paling sering terjadi pada perempuan. Kanker dapat terjadi karena adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Pada kanker payudara

pertumbuhan tersebut dapat terjadi pada duktus maupun lobus dari kelenjar payudara. *Ductal carcinoma in situ* (DCIS) merupakan keganasan yang terjadi pada duktus payudara. Angka kasus baru kanker payudara menurut *American Cancer Society* pada tahun 2017 mencapai 252.710 pada wanita dan 2.470 kasus pada pria. Sebanyak 20-25% kasus baru tersebut menderita kanker payudara tipe duktal in situ. Sedangkan jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker payudara tahun 2017 sebanyak 40.610 orang.⁴

Terdapat dua tipe kanker payudara yaitu *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS). DCIS merupakan jenis kanker yang paling sering karena menyerang 83% dari total kasus in situ yang didiagnosis selama kurun waktu 2010-2014. DCIS sebenarnya merupakan karsinoma yang non-invasif. Namun beberapa studi mengungkapkan sebanyak 14-53% dari pasien DCIS memiliki kemungkinan perburukan penyakit secara progresif menjadi kanker yang invasif dalam kurun waktu 10 tahun kedepan. Hal ini sering terjadi oleh karena pada DCIS sering kali mengalami salah diagnosis menjadi tumor jinak sehingga tatalaksana menjadi tidak adekuat.^{2,4}

Ductal carcinoma in situ tidak menimbulkan gejala yang signifikan sehingga sering tidak sengaja terdiagnosis melalui skrining kanker payudara menggunakan mamografi. Sering kali pasien DCIS yang tidak menjalani skrining datang ketika telah ada perburukan penyakit berupa adanya benjolan, luka dan discharge darah pada puting. Walaupun demikian beberapa kasus DCIS merupakan kasus yang non-invasif, oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut menggunakan biopsi untuk memastikan diagnosis. Kombinasi anatara biopsi dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat secara akurat membedakan DCIS tipe *high grade* dan *low grade*. Walaupun patogenesisnya masih belum banyak diketahui, pada DCIS ditemukan beberapa marker molekular seperti *estrogen receptor* (ER), kelebihan ekspresi *the human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) dan mutasi dari gen *p53 tumor suppressor*.²

Terdapat berbagai faktor risiko yang dapat menyebabkan timbulnya DCIS termasuk diantaranya faktor demografi, reproduksi, biologi, kebiasaan dan usia. Insidensi DCIS meningkat pada usia lebih dari 50 tahun dengan puncak insidensi tertinggi terjadi pada usia 65-69 tahun. Hal ini kemungkinan berhubungan erat dengan menopause. Pasien-pasien dengan menopause sering mendapatkan *hormone replacement therapy* (HRT). Menurut penelitian di United Kingdom melaporkan bahwa terdapat peningkatan risiko sebanyak 56% terjadinya DCIS pada wanita dengan HRT. Peningkatan pajanan terhadap estrogen baik itu oleh karena pemberian kontrasepsi hormonal, nuliparitas, usia menarche yang lebih muda, usia menopause yang lebih tua dan penggunaan HRT setelah menopause sangat berperan dalam peningkatan risiko terjadinya DCIS. Faktor genetik seperti adanya riwayat kanker payudara sebeumnya dikeluarga juga berkaitan dengan kejadian DCIS hal ini terjadi akibat dari adanya mutasi BRCA1 atau 2.⁵

Pada saat menopause terjadi penurunan hormon estrogen sehingga tidak jarang pasien mengalami gejala-gejala yang kurang nyaman terkait dengan sindrom postmenopausal. Pada saat menopause wanita mengalami berbagai keluhan mulai dari perubahan mood, gangguan tidur hingga mudah terserang berbagai penyakit seperti osteoporosis, aterosklerosis, penyakit jantung koroner dan penyakit-penyakit lainnya. Defisiensi estrogen juga dapat menyebabkan atrofi pada mukosa vagina sehingga vagina akan terasa kering, dyspareunia, gatal, stenosis pada vagina dan inkontinensia urin.⁶

Oleh karena itu tidak jarang pasien diberikan terapi hormon saat menopause yang berisikan estrogen dan progesteron. Hal ini dilakukan untuk menggantikan fungsi ovarium dalam menghasilkan hormon-hormon tersebut. HRT sudah mulai diberikan sejak tahun 1960. Selain digunakan sebagai terapi pengganti hormon untuk menopause, HRT juga digunakan sebagai pencegahan terjadinya osteoporosis. HRT banyak digunakan karena menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Penggunaan hormon

pengganti dari luar, tidak akan memberikan efek yang maksimal dibandingkan dengan hormon yang dihasilkan secara alami oleh tubuh, sehingga konsumsi HRT dalam jangka waktu yang lama perlu dilakukan pengawasan. Hal ini dikarenakan menurut berbagai penelitian, penggunaan HRT dalam jangka waktu yang lama sampai lebih dari 3 tahun dapat menimbulkan berbagai efek samping.⁷

Menurut penelitian yang dilakukan *The Women's Health Initiative* (WHI) menemukan bahwa penggunaan medroxyprogesterone acetate dan estrogen meningkatkan risiko kanker payudara. Paparan yang estrogen eksogen yang banyak dan lama dapat meningkatkan kejadian DCIS. Banyak studi meneliti tentang penggunaan kontrasepsi hormonal dan HRT dalam meningkatkan risiko kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal memiliki asosiasi yang lemah dengan peningkatan DCIS, dan kemungkinan terjadi DCIS juga berkurang apabila dibatasi penggunaannya. Namun pada penggunaan HRT dengan jangka waktu panjang pada perempuan menopause terutama dengan *Body Mass Index* yang melebihi normal memiliki hubungan yang sangat kuat dalam kejadian DCIS dan sangat berpotensi menyebabkan kanker payudara yang invasif. HRT menjadi faktor risiko terjadinya DCIS karena estrogen memiliki peran dalam meningkatkan mitosis sel. Potensi terjadinya kanker payudara invasif pada pengguna HRT akan semakin meningkat apabila pernah menjalani tindakan aspirasi ataupun biopsi pada lesi dan memiliki riwayat kanker payudara di keluarga. Hal ini dikarenakan epitel pada payudara menjadi lebih sensitif untuk mengalami proliferasi menjadi sel yang ganas.^{8,9}

Berdasarkan penelitian siegelman et,al, 2017 menyatakan bahwa penggunaan levonogestrel intrauterine yang dilakukan pada perimenopause tidak memberikan hasil yang signifikan, namun pada populasi yang menggunakan HRT terdapat peningkatan kasus DCIS yang akan berlanjut menjadi kanker payudara invasif dalam 3 tahun pertama. Oleh karena potensi penggunaan HRT dalam jangka waktu yang lama dapat

menimbulkan efek samping DCIS yang sangat mudah untuk berubah menjadi kanker payudara invasif, maka penggunaan sesuai indikasi yang tepat menjadi sangat penting untuk dilakukan.¹⁰

Ringkasan

Ductal carcinoma in situ (DCIS) merupakan keganasan yang terjadi pada duktus payudara. *Ductal carcinoma in situ* tidak memberikan gejala yang signifikan sehingga sering tidak sengaja terdiagnosis melalui skrining kanker payudara menggunakan mamografi. Menopause menjadi salah satu faktor risiko terjadinya DCIS karena tidak jarang wanita dengan menopause mengkonsumsi *hormone replacement therapy* (HRT). Penggunaan HRT dalam jangka waktu yang lama dapat memicu proliferasi sel-sel epitel menjadi tidak terkendali dan menimbulkan keganasan.

Simpulan

Penggunaan *hormone replacement therapy* dalam jangka waktu yang panjang perlu diawasi dengan ketat karena berisiko untuk meningkatkan kejadian *ductal carcinoma in situ*

DAFTAR PUSTAKA

1. Williams LA et,al. Risk factors for luminal a ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive breast cancer in the carolia breast cancer study. PLOS One. 2019:1-11
2. Vaidya Y et,al. Ductal carcinoma in situ of breast. Indian Journal Surg, Springer. 2013:1-6 .
3. Tuuli S et,al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nation wide cohort study. Tandfonline. 2015:1-5.
4. American Cancer Society. Breasts cancer: facts and figure 2017-2018. Atlanta:American Cancer Society;2017.
5. Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of breast : a surgical perspective.Hindawi Publishing Corporation International Journal of Surgical Oncology.2012:1-12.

6. Lobo RA. Hormone-replacement therap: curent thinking. Macnillan Publisher Limited part of Springer. 2016:1-11.
7. Agarwal et,al. Hormone replacement therapy: would it be possible to replicate a functional ovary?.*International Jurnal of Molecular Science*.2018:19:2-19.
8. Theberge et,al. The mammography screening detection of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer according to women's characteristic: is It the same?. *Breast Cancer Research and Treatment, Springer*.2018:1-11.
9. Luo J et,al. Effects of menopausal hormone therapy on ductal carcinoma in situ of breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2013:137:915-925
10. Siegelman N et,al. Does levonorgestrel-releasing intreuterine system increase breast cancer risk in perimenopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat*.2017:1-6.