



Tinjauan Pustaka

HUBUNGAN ANTARA HORMONE REPLACEMENT THERAPY DENGAN RISIKO KANKER PAYUDARA PADA WANITA PASCAMENOPAUSE

THE ASSOCIATION BETWEEN HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER RISK IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Devya Aulia^a, Indri Windarti^b, Risti Graharti^b, Putu Ristyaning Ayu Sangging^b

^aFakultas Kedokteran Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145

Histori Artikel

Diterima:
17 November 2025

Revisi:
10 Desember 2025

Terbit:
12 Desember 2025

Kata Kunci

Kanker payudara,
hormone
replacement therapy,
estrogen, progestin,
menopause

Keywords

Breast cancer,
hormone
replacement therapy,
estrogen, progestin,
menopause

*Korespondensi

Tel.: 082269403737
Email:
dyvaliaa@gmail.com

A B S T R A K

Kanker payudara adalah penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita, dengan insidensi global meningkat akibat faktor genetik, lingkungan, hormonal, dan gaya hidup, di mana estrogen dan progesteron mendorong proliferasi sel payudara melalui reseptor estrogen yang dapat memicu transformasi malignan. Pada wanita pascamenopause, penurunan estrogen diatasi dengan *Hormone Replacement Therapy* (HRT), yang meredakan gejala menopause dan mencegah osteoporosis, namun meningkatkan risiko kanker payudara. Kajian literatur ini meninjau hubungan HRT dengan risiko kanker payudara berdasarkan bukti epidemiologis, mekanisme biologis, dan temuan klinis. Metode yang digunakan adalah *narrative review* melalui pencarian artikel di PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar (2019–2025) dengan kata kunci “hormone replacement therapy”, “breast cancer risk”, dan “HRT breast cancer”, mencakup *randomized controlled trial* (RCT), kohort, atau studi prospektif. Hasil telah menunjukkan bahwa terapi estrogen tunggal menurunkan risiko kanker payudara 22% (*hazard ratio* [HR] 0.78; 95% *confidence interval* [CI] 0.65–0.93) pada wanita pascahisterektomi, sedangkan kombinasi estrogen–progestin meningkatkan risiko 28% (HR 1.28; 95% CI 1.13–1.45). Studi kohort mengonfirmasi peningkatan risiko pada penggunaan kombinasi lebih dari lima tahun, terutama pada wanita dengan indeks massa tubuh rendah dan densitas payudara tinggi. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan risiko terutama disebabkan oleh komponen progestin, sementara estrogen sendiri memiliki efek minimal. Stratifikasi risiko individu penting dalam mempertimbangkan manfaat dan risiko jangka panjang terapi HRT.

A B S T R A C T

Breast cancer is a leading cause of cancer-related mortality in women, with a globally increasing incidence influenced by genetic, environmental, hormonal, and lifestyle factors. Estrogen and progesterone promote breast cell proliferation through estrogen receptor activation, which may trigger malignant transformation. In postmenopausal women, declining estrogen levels are managed with Hormone Replacement Therapy (HRT), which alleviates menopausal symptoms and prevents osteoporosis but may increase breast cancer risk. This literature review examines the association between HRT and breast cancer risk based on epidemiological evidence, biological mechanisms, and clinical findings. A narrative review method was used by searching PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar (2019–2025) with the keywords “hormone replacement therapy,” “breast cancer risk,” and “HRT breast cancer,” including randomized controlled trials, cohort studies, and prospective studies. The review shows that estrogen-only therapy reduces breast cancer risk by 22% (hazard ratio [HR] 0.78; 95% confidence interval [CI] 0.65–0.93) in post-hysterectomy women, whereas combined estrogen–progestin therapy increases risk by 28% (HR 1.28; 95% CI 1.13–1.45). Cohort studies further confirm that long-term use of combined therapy (more than five years) elevates risk, particularly among women with low body mass index and high breast density. These findings indicate that the increased risk is primarily driven by the progestin component, while estrogen alone has minimal effect. Individual risk stratification is essential in evaluating the long-term benefits and potential risks of HRT.

DOI: <http://doi.org/10.30743/jkin.v14i2.1064>



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu tumor ganas yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita. Insidensinya terus meningkat dari tahun ke tahun, baik di negara maju maupun berkembang.^{1,2}

Menurut data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2022,³ jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 66.271 kasus (16,2%) dari total 408.661 kasus baru kanker di Indonesia. Kanker payudara merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, hormonal, dan gaya hidup. Sekitar 5–10% kasus kanker payudara berkaitan dengan mutasi genetik dan riwayat keluarga, sedangkan 20–30% kasus dipengaruhi oleh faktor yang dapat dimodifikasi, seperti jenis kelamin perempuan, usia lanjut, Riwayat keluarga (kanker payudara atau ovarium), mutasi genetik, ras/etnis, kehamilan dan menyusui, periode menstruasi dan menopause, kepadatan jaringan payudara, riwayat kanker payudara sebelumnya, penyakit payudara non-kanker, dan terapi radiasi sebelumnya.^{4,5}

Secara histopatologis, kanker payudara umumnya berasal dari sel-sel epitel duktus atau lobulus kelenjar payudara, yang kemudian dapat berkembang menjadi karsinoma duktal atau lobular, baik *in situ* maupun invasif.⁶ Hormon estrogen dan progesteron diketahui memiliki peran penting dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi jaringan payudara. Namun, paparan hormon-hormon ini dalam kadar tinggi atau dalam waktu yang lama

dapat meningkatkan risiko terjadinya transformasi malignan pada sel payudara.^{4,7}

Pada wanita menopause, penurunan kadar estrogen endogen menyebabkan berbagai gejala seperti *hot flashes*, gangguan tidur, dan penurunan kualitas hidup.⁸ Untuk mengatasi gejala tersebut, banyak wanita menggunakan terapi pengganti hormon (*hormone replacement therapy*/HRT), baik dalam bentuk estrogen tunggal maupun kombinasi estrogen dan progestin. Meskipun HRT bermanfaat dalam meredakan gejala menopause dan mencegah osteoporosis, sejumlah penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker payudara terutama pada penggunaan kombinasi *estrogen-plus-progestin* jangka panjang.⁷

Seiring dengan meningkatnya penggunaan HRT pada wanita pascamenopause, penting untuk mengevaluasi hubungan antara penggunaannya dengan risiko terjadinya kanker payudara berdasarkan bukti ilmiah terkini. Oleh karena itu, kajian literatur ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara HRT dengan risiko kanker payudara secara mendalam, dengan mengintegrasikan bukti epidemiologi, mekanisme biologis, dan temuan klinis dari studi terkini.

METODE

Artikel ini bertujuan untuk meninjau hubungan antara HRT dengan risiko kanker payudara. Metode penulisan yang digunakan adalah *narrative review* dengan mengulas artikel yang telah didapat dari pencarian secara komprehensif pada 3 basis data jurnal, yaitu *PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dari tahun 2019-2025, dengan menggunakan

kata kunci “*hormone replacement therapy*”, “*breast cancer risk*”, dan “*HRT breast cancer*”.

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelusuran artikel adalah artikel yang dapat diakses dalam bentuk abstrak atau *full text*, artikel dalam bahasa Inggris, menggunakan jenis studi *randomized controlled trial* (RCT), *cohort*, atau studi prospektif, dan publikasi dalam rentang waktu tahun 2019 hingga tahun 2025. Kriteria eksklusi dari pencarian adalah artikel berupa editorial, komentar, atau surat kepada editor, studi dengan populasi laki-laki atau kanker non-payudara, serta studi yang tidak mengukur *outcome* risiko kanker payudara, seperti insiden kanker payudara atau risiko relatif terkait HRT.

ISI

HORMON DAN PATOGENESIS KANKER PAYUDARA

Jenis kelamin perempuan merupakan salah satu faktor utama yang berhubungan dengan meningkatnya risiko kanker payudara, terutama karena pengaruh stimulasi hormonal. Tidak seperti laki-laki yang memiliki kadar estrogen yang rendah, wanita memiliki sel payudara yang sangat peka terhadap hormon, khususnya estrogen dan progesteron. Gangguan pada keseimbangan kedua hormon ini dapat memicu proliferasi sel yang tidak terkendali dan berpotensi menyebabkan transformasi ganas.⁴

Baik estrogen endogen maupun eksogen telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Estrogen endogen diproduksi secara alami oleh ovarium pada wanita premenopause.⁹ Sementara itu, sumber utama

estrogen eksogen berasal dari kontrasepsi oral dan HRT.⁵

Secara molekuler, estrogen bekerja melalui reseptor estrogen (ER α dan ER β) yang menstimulasi proliferasi sel epitel payudara dan meningkatkan laju pembelahan sel, yang pada akhirnya meningkatkan peluang terjadinya mutasi DNA. Metabolit estrogen juga dapat menghasilkan stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan DNA yang bersifat karsinogenik. Sementara itu, progesteron berperan dalam menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan yang mempercepat proliferasi jaringan payudara. Oleh karena itu, paparan estrogen atau progestin dalam jangka panjang, baik secara endogen maupun melalui terapi eksogen seperti HRT, dapat meningkatkan risiko transformasi malignan pada jaringan payudara.⁹

Beberapa bukti telah menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara estrogen dan kanker payudara. Penghambatan jalur sinyal estrogen melalui *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) seperti tamoxifen, degradasi reseptor estrogen (ER) dengan fulvestrant, serta penghambatan biosintesis estrogen menggunakan inhibitor aromatase, terbukti dapat menurunkan risiko kekambuhan maupun progresivitas pada pasien dengan kanker payudara ER-positif.^{10,11} Selain itu, kadar estrogen darah yang tinggi juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Proliferasi sel epitel payudara meningkat pada wanita pascamenopause yang mengonsumsi HRT mengandung estrogen, serta pada model hewan (tikus dan primata) yang diobati dengan estrogen, yang mendukung peran estrogen sebagai faktor onkogenik dalam

perkembangan kanker payudara. Dengan demikian, bukti terkini memperkuat peran onkogenik dan pendorong tumor (*tumor-promoting*) dari estrogen dalam risiko, kekambuhan, serta pertumbuhan kanker payudara.

HORMONAL THERAPY REPLACEMENT (HRT)

Hormonal Therapy Replacement (HRT) atau *menopausal hormone therapy (MHT)*, pertama kali dikembangkan secara komersial pada tahun 1941 dengan produk Premarin (berasal dari estrogen kuda terkonjugasi) dan mulai digunakan secara luas pada akhir tahun 1960-an untuk mengurangi gejala menopause seperti *hot flashes*, gangguan tidur, dan kekeringan vagina, serta mencegah osteoporosis akibat defisiensi estrogen pascamenopause.¹² Seiring waktu, HRT menjadi salah satu terapi yang paling banyak digunakan oleh wanita pascamenopause karena manfaatnya terhadap kualitas hidup.⁹

Terdapat dua bentuk utama HRT, yaitu terapi estrogen tunggal (*estrogen-alone therapy*) untuk wanita yang telah menjalani histerektomi, dan terapi kombinasi *estrogen-plus-progestin (combined HRT)* untuk wanita dengan uterus utuh guna mencegah hiperplasia endometrium.⁹ Namun, manfaat HRT harus dipertimbangkan dengan risiko efek samping jangka panjangnya, terutama peningkatan risiko kanker payudara.⁷

Salah satu penelitian penting yang menjadi dasar pemahaman ini adalah *Women's Health Initiative (WHI)* dengan uji klinis acak berskala besar di Amerika Serikat pada tahun

1990-an. Studi ini menunjukkan bahwa kombinasi *conjugated equine estrogen (CEE)* dan *medroxyprogesterone acetate (MPA)* meningkatkan risiko kanker payudara invasif secara signifikan pada wanita pascamenopause dengan uterus. Sebaliknya, pemberian CEE tunggal pada wanita pascahisterektomi justru menurunkan risiko kanker payudara invasif selama masa tindak lanjut yang panjang.^{9,13-15}

Sejak publikasi hasil uji WHI pada tahun 2002 dan 2004 yang mengungkapkan efek samping tersebut, terjadi penurunan penggunaan HRT secara global, dan di Amerika Serikat dilaporkan penurunan angka kejadian kanker payudara setelah pengurangan penggunaan HRT. Temuan ini menunjukkan bahwa risiko kanker payudara berkorelasi kuat dengan komposisi hormon yang digunakan, khususnya progestin sintetik seperti MPA.⁹

PENGGUNAAN HORMONAL THERAPY REPLACEMENT DAN RISIKO KANKER PAYUDARA PASCAMENOPAUSE

Hormonal Therapy Replacement (HRT) umumnya mengandung dosis estrogen yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrasepsi hormonal. Komponen progestin ditambahkan untuk menurunkan risiko hiperplasia endometrium pada wanita dengan uterus yang utuh. Oleh karena itu, terapi estrogen tunggal umumnya diberikan kepada wanita yang telah menjalani histerektomi.^{9,16}

Secara keseluruhan, sebagaimana dirangkum dalam Tabel 1, studi observasional awal mengenai HRT menunjukkan bahwa terapi estrogen tunggal (*estrogen-alone*) dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker

payudara yang relatif kecil dibandingkan dengan terapi kombinasi *estrogen-plus-progestin*, yang menunjukkan peningkatan risiko lebih besar pada wanita pascamenopause (usia ≥ 50 tahun) dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah menggunakan HRT.^{7,17}

Berbeda dengan hasil studi observasional, beberapa *placebo-controlled randomized controlled trials* (RCT), termasuk uji klinis besar *Women's Health Initiative* (WHI), menunjukkan bahwa terapi estrogen tunggal memiliki sedikit atau tidak ada efek terhadap peningkatan risiko kanker payudara pada wanita pascamenopause.^{16,18,19} Menariknya, hasil *follow-up* selama lebih dari 20 tahun dari studi oleh WHI menunjukkan bahwa penggunaan terapi estrogen tunggal secara signifikan dan berkelanjutan menurunkan risiko kanker payudara hingga 22% (range 21%–69%; HR 0.78; 95% CI 0.65–0.93; $p = 0.005$) serta menurunkan mortalitas akibat kanker payudara hingga 40% (HR 0.60; 95% CI 0.37–0.97; $p = 0.04$) pada wanita pascamenopause yang telah menjalani histerektomi.^{15,16,20} Sebaliknya, konsisten dengan hasil studi observasional, RCT WHI menegaskan bahwa HRT *estrogen-plus-progestin* meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 28% (range 22%–36%) (HR 1.28; 95% CI 1.13–1.45; $p < 0.001$).^{13,16}

Perbedaan hasil antara studi observasional dan *randomized controlled trial* (RCT) mengenai risiko kanker payudara akibat penggunaan terapi estrogen tunggal kemungkinan disebabkan oleh variasi risiko dasar (*baseline risk*) kanker payudara antara kelompok paparan dan kelompok kontrol pada

studi observasional. Dalam RCT, proses pengacakan (*randomization*) memastikan bahwa risiko awal kanker payudara relatif serupa antara kelompok yang menerima HRT estrogen saja dan kelompok plasebo. Sebaliknya, studi observasional yang tidak menggunakan pengacakan lebih rentan terhadap perbedaan risiko dasar antara pengguna HRT dan individu yang tidak pernah menggunakan HRT, sehingga dapat memengaruhi hasil estimasi risiko secara keseluruhan.^{9,21}

Apabila risiko sebenarnya dari penggunaan HRT estrogen tunggal sangat kecil atau bahkan tidak ada, maka perbedaan risiko dasar ini dapat memberikan dampak yang besar pada hasil penelitian.⁹ Berdasarkan perbandingan antara studi observasional dan RCT WHI, terlihat adanya perubahan pola risiko, di mana risiko kanker payudara untuk HRT estrogen tunggal dalam studi observasional adalah peningkatan sebesar 6%–37%, tetapi dalam RCT WHI justru menurun sebesar 22% (HR 0.78). Demikian pula, pada HRT *estrogen-plus-progestin*, peningkatan risiko dalam studi observasional adalah kisaran 17%–31%, tetapi dalam RCT meningkat menjadi 22%–36%. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh bias risiko dasar (*baseline risk*) dalam studi observasional, yang dieliminasi oleh pengacakan dalam RCT.^{15,16,20}

Temuan ini menunjukkan bahwa sebagian ketidakkonsistenan atau perbedaan hasil antarstudi observasional dan RCT kemungkinan berasal dari bias risiko dasar (*baseline risk*) pada kanker payudara antara paparan dan kelompok kontrol dalam studi

observasional non-acak. Ketika perbedaan risiko awal ini dieliminasi melalui pengacakan, hubungan lemah antara terapi estrogen tunggal dan peningkatan risiko kanker payudara tidak lagi tampak signifikan.⁹ Namun, bahkan setelah dilakukan pengacakan, HRT *estrogen-plus-progestin* tetap menunjukkan peningkatan

risiko kanker payudara yang bermakna secara statistik.¹⁶

Secara keseluruhan, bukti ini mendukung peran kausal progestin dalam meningkatkan risiko kanker payudara, sedangkan estrogen sendiri memiliki efek minimal terhadap kejadian kanker payudara pada wanita pascamenopause.⁹

Tabel 1. Hormonal Therapy Replacement (HRT) dan Risiko Kanker Payudara

Penulis, Tahun	Desain Penelitian	Populasi	Hasil Penelitian	Kesimpulan
Chlebowski <i>et al.</i> , 2020 (<i>JAMA: Womens's Health Initiative</i>) ¹⁶	<i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	27.347 wanita usia 50–79 tahun: 16.608 dengan uterus utuh (CEE+MPA) vs plasebo) dan 10.739 pascahisterektomi (CEE saja vs plasebo).	CEE saja menurunkan insidensi kanker payudara (HR 0.78; 95% CI 0.65–0.93; $p = 0.005$) dan mortalitasnya (HR 0.60; 95% CI 0.37–0.97; $p = 0.04$). Sedangkan CEE+MPA meningkatkan insidensi kanker payudara (HR 1.28; 95% CI 1.13–1.45; $p < 0.001$) tanpa meningkatkan mortalitas (HR 1.35; 95% CI 0.94–1.95; $p = 0.11$).	Estrogen tunggal (CEE) menurunkan risiko dan mortalitas kanker payudara pada wanita post histerektomi, sedangkan kombinasi CEE+MPA meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita dengan uterus utuh.
Vinogradova <i>et al.</i> , 2020 (<i>BMJ</i>) ⁷	<i>Nested Case-Control</i>	98.611 wanita usia 50–79 diagnostis utama kanker dan 457.498 kontrol.	Sebanyak 34% kasus dan 31% kontrol pernah menggunakan HRT. Risiko kanker payudara meningkat pada pengguna aktif (<5 tahun) dengan durasi ≥ 5 tahun, baik untuk estrogen tunggal (OR 1.15; 95% CI 1.09–1.21) maupun kombinasi estrogen–progestogen (OR 1.79; 95% CI 1.73–1.85). Risiko tertinggi pada noretisteron (OR 1.88) dan terendah pada didrogesteron (OR 1.24). Riwayat penggunaan >5 tahun hanya meningkatkan risiko pada kombinasi estrogen–progestogen (OR 1.16; 95% CI 1.11–1.21).	Risiko kanker payudara meningkat pada penggunaan kombinasi estrogen–progestogen jangka panjang. Estrogen tunggal relatif lebih aman, pada penggunaan singkat.
Støer <i>et al.</i> , 2024 (<i>British Prospective Cohort</i>)		1.275.783 wanita usia ≥ 45 tahun, diikuti sejak 2004	Terapi oral estrogen dengan progestin harian menunjukkan risiko tertinggi (HR 2.42; 95% CI 2.31–2.54). Risiko	Terapi <i>estrogen-plus-progestin</i> oral dan transdermal

<i>Journal of Cancer)</i> ²²	selama median 12,7 tahun.	spesifik obat bervariasi dari Clioquelle® (HR 1.63) hingga Kliogest® (HR 2.67). Estrogen vaginal tidak meningkatkan risiko kanker payudara. Risiko lebih kuat pada kanker luminal A (HR 1.97) dan kasus interval (HR 2.00). Risiko menurun dengan peningkatan BMI.	meningkatkan risiko kanker payudara, terutama tipe luminal A. Risiko bervariasi menurut jenis terapi, obat, subtipo molekuler, dan BMI.
<i>Yoo et al., Cohort 2020 (Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention)</i> ²³	4.558.376 wanita pascamenopause di Korea (2009–2014), median follow-up 5,35 tahun.	Sebanyak 15,3% (696.084) wanita menggunakan HRT menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara (HR 1.25; 95% CI 1.22–1.29) dibanding non-pengguna. Risiko meningkat seiring durasi: <2 tahun (HR 1.08), 2 –<5 tahun (HR 1.33), ≥5 tahun (HR 1.72). Risiko lebih tinggi pada wanita dengan tubuh kurus dan densitas payudara tinggi.	HRT meningkatkan risiko kanker payudara secara proporsional dengan lamanya penggunaan, terutama pada wanita dengan berat badan rendah dan densitas payudara tinggi. Stratifikasi risiko penting dalam pengambilan keputusan terapi HRT.
<i>Beral et al., Cohort 2019 Prospective (Lancet)</i> ²⁴	907.162 wanita pascamenopause tanpa kanker payudara saat rekrutmen, tindak lanjut 20 tahun (1998–2018).	Terdapat 7.086 kematian akibat kanker payudara (0.8%). Pengguna aktif MHT pada rekrutmen memiliki peningkatan signifikan dalam mortalitas kanker payudara ($p<0.0001$), terutama pada penggunaan jangka panjang (>5 tahun). Pengguna sebelumnya dengan durasi terapi jangka pendek (<5 tahun) tidak menunjukkan peningkatan risiko (RR 0.99), sedangkan individu dengan riwayat penggunaan jangka panjang menunjukkan peningkatan risiko yang signifikan (RR 1.24; 95% CI 1.12–1.38).	Risiko mortalitas akibat kanker payudara meningkat pada pengguna aktif maupun pada individu dengan riwayat penggunaan jangka panjang MHT, baik terapi estrogen tunggal maupun kombinasi estrogen-progestogen.

KESIMPULAN

Penggunaan *Hormone Replacement Therapy* (HRT) pada wanita pascamenopause memiliki hubungan yang jelas dengan peningkatan risiko kanker payudara, terutama pada terapi kombinasi *estrogen-plus-progestin*.

Risiko ini meningkat seiring durasi pemakaian, dengan efek yang paling nyata pada penggunaan jangka panjang. Sementara itu, penggunaan estrogen tunggal menunjukkan profil risiko yang lebih rendah dan bahkan dapat menurunkan kejadian kanker payudara pada wanita yang

telah menjalani histerektomi, sehingga pilihan jenis hormon menjadi aspek krusial dalam penilaian risiko.

Temuan dari studi observasional dan *randomized controlled trial* (RCT) sering kali berbeda, di mana studi observasional cenderung memperlihatkan peningkatan risiko yang lebih tinggi dibandingkan RCT. Perbedaan ini menekankan pentingnya memperhatikan bias risiko dasar, karakteristik populasi, serta variasi durasi dan jenis terapi. Selain itu, faktor individu seperti usia saat memulai HRT, status reseptor hormonal, riwayat keluarga, serta komorbiditas juga berperan dalam memodifikasi risiko kanker payudara.

Secara keseluruhan, hubungan antara HRT dan risiko kanker payudara bersifat kompleks dan dipengaruhi oleh banyak faktor. Oleh karena itu, keputusan penggunaan HRT pada wanita pascamenopause harus didasarkan pada evaluasi menyeluruh terhadap kebutuhan klinis, profil risiko individu, pilihan jenis hormon, serta durasi terapi yang direncanakan. Pendekatan yang bersifat personal ini penting untuk mencapai keseimbangan optimal antara manfaat HRT dalam mengurangi gejala menopause dan potensi risiko kanker payudara jangka panjang, sehingga penggunaan HRT tetap aman, terukur, dan sesuai indikasi.

DAFTAR REFERENSI

1. Ibekwe AM, Obeagu EI, Ibekwe CE, et al. Challenges of Exclusive Breastfeeding among Working Class Women in a Teaching Hospital South East, Nigeria. *J Pharm Res Int.* 2022;34(46A):1-10.
doi:10.9734/JPRI/2022/v34i46A36371
2. Obeagu EI, Babar Q, Vincent CCN, et al. Therapeutic Targets In Breast Cancer Signaling: A Review. *J Pharm Res Int.* 2021;33(56A):82-99.
doi:10.34894/VQ1DJ
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Published online August 15, 2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheet.pdf>
4. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4287.
doi:10.3390/CANCERS13174287
5. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387.
doi:10.7150/IJBS.21635
6. Waykar R, Kumarapillai S. Breast cancer histopathology, classification and clinical management: Current perspectives. *Bioinformation.* 2024;20(12):2069.
doi:10.6026/9732063002002069
7. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020;371:m3873.
doi:10.1136/BMJ.M3873
8. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA.* 2023;329(5):405-420.
doi:10.1001/JAMA.2022.24140
9. Kim J, Munster PN, Kim J, Oncol A. Estrogens and breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2024;36(2):134.
doi:10.1016/J.ANONC.2024.10.824
10. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1). doi:10.1038/S41572-019-0111-2
11. Cuzick J, Chu K, Keevil B, et al. Effect of baseline oestradiol serum concentration on the efficacy of anastrozole for preventing breast cancer in postmenopausal women at high risk: a

case-control study of the IBIS-II prevention trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):108-116. doi:10.1016/S1470-2045(23)00578-8

12. Kohn GE, Rodriguez KM, Hotaling J, Pastuszak AW. The History of Estrogen Therapy. *Sex Med Rev.* 2019;7(3):416. doi:10.1016/J.SXMR.2019.03.006

13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333. doi:10.1001/JAMA.288.3.321

14. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA.* 2004;291(1):47-53. doi:10.1001/JAMA.291.1.47

15. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701-1712. doi:10.1001/JAMA.291.14.1701

16. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020;324(4):369-380. doi:10.1001/JAMA.2020.9482

17. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *Lancet.* 2019;394(10204):1139. doi:10.1016/S0140-6736(19)32033-1

18. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchener H, Hannaford P. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG.* 2014;121(6):700-705. doi:10.1111/1471-0528.12598

19. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345(7881). doi:10.1136/BMJ.E6409

20. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):296. doi:10.1001/JAMAONCOL.2015.0494

21. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ Br Med J.* 1999;319(7205):312. doi:10.1136/BMJ.319.7205.312

22. Støer NC, Vangen S, Singh D, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: a population-based cohort study of 1.3 million women in Norway. *Br J Cancer.* 2024;131(1):126. doi:10.1038/S41416-024-02590-1

23. Yoo TK, Han K Do, Kim DH, Ahn J, Park WC, Chae BJ. Hormone Replacement Therapy, Breast Cancer Risk Factors, and Breast Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(7):1341-1347. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0038

24. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *Lancet (London, England).* 2019;394(10204):1139. doi:10.1016/S0140-6736(19)32033-1