

*Evidence-Based Case Report***Kontrasepsi Hormonal Berbasis Progesterin pada Perempuan dengan Riwayat Tumor Jinak Payudara****Omo A. Madjid, Raymond Surya,\* Harry P. Tantry, Dwiana Ocviyanti****Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo-Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta**

\*Korespondensi: raymond\_s130291@yahoo.co.id  
Diterima 29 November 2021; Disetujui 31 Agustus 2022  
<http://doi.org/10.23886/ejki.10.96.162>

**Abstrak**

Seorang perempuan berusia 38 tahun dengan G5P1A3 (AH1) dan riwayat abortus habitualis, memiliki riwayat tumor jinak payudara 12 tahun lalu dan sudah dilakukan eksisi dengan hasil patologi dinyatakan jinak. Saat ingin menggunakan kontrasepsi hormonal, tenaga kesehatan menolak karena pasien memiliki riwayat tumor jinak payudara. Evidence based case report ini bertujuan untuk menelaah pengaruh kontrasepsi hormonal berbasis progesterin pada perempuan dengan riwayat tumor payudara. Dilakukan pencarian melalui Pubmed®, Cochrane Library®, dan Google Scholar® menggunakan kata kunci atau Medical Subject Headings (MeSH). Didapatkan 3 buah artikel ulasan sistematik dan meta analisis berdasarkan penilaian validity, importance, and applicability (VIA). Sebuah ulasan sistematik dan meta analisis memperlihatkan tidak ada hubungan antara penggunaan progesterin dengan risiko kanker payudara. Hanya ada satu ulasan sistematik yang memperlihatkan hubungan penggunaan progesterin dengan risiko kanker payudara, namun studi tersebut memiliki heterogenitas tinggi. Kontrasepsi hormonal berbasis progesterin tidak memiliki pengaruh terhadap peningkatan kejadian kanker payudara dan tidak berhubungan dengan kejadian tumor jinak payudara.

**Kata kunci:** kontrasepsi berbasis progesterin, tumor jinak payudara, kanker payudara.

**Influence of Progesterin Contraception in Women with Breast Tumor History****Abstract**

A 38-year-old women with G5P1A3 and recurrent pregnancy loss coming with history of benign breast tumor 12 years ago and it had been excised with the result of benign. When patient would like to apply hormonal contraception, health care provider refused due to history of benign breast tumor. Searching was conducted through Pubmed®, Cochrane Library®, and Google Scholar® with keyword or medical subject headings (MeSH). There were three systematic review and meta-analysis articles reviewed based on validity, importance, and applicability (VIA). A systematic review and meta-analysis showed that there was no relationship between progesterin use and breast cancer risk. Only a systematic review stated the relationship between both of them; however, it showed high heterogeneity. Progesterin based contraception does not have an effect to the incidence of breast cancer and there is no relationship with benign breast tumor.

**Keywords:** progesterin based contraception, benign breast tumor, breast cancer.

## Pendahuluan

Tumor jinak payudara sering dijumpai dan menyebabkan stres psikologis sehingga dapat menurunkan kualitas hidup.<sup>1</sup>the influence of the anxiety as a personality characteristic (trait anxiety Perempuan dengan tumor jinak payudara yaitu *fibroadenoma mammae* (FAM) memiliki risiko 2-3 kali lipat untuk menderita kanker payudara.<sup>2</sup>sclerosing adenosis, epithelial calcifications, or papillary apocrine changes were classified as complex. The rate of subsequent breast cancer among the patients was compared with the rates in two control groups, women listed in the Connecticut Tumor Registry and women chosen from among the patients' sisters-in-law. RESULTS: The risk of invasive breast cancer was 2.17 times higher among the patients with fibroadenoma than among the controls (95 percent confidence interval, 1.5 to 3.2 Tumor FAM terjadi pada satu dari empat perempuan dan lebih dari 2/3 tumor jinak pada perempuan muda. Puncak FAM pada usia 20-30 tahun dan menurun pascamenopause.<sup>3</sup>Greenberg et al<sup>4</sup> melaporkan bahwa 60% tumor FAM dapat menghilang setelah usia 30 tahun.

Penyebab tumor FAM belum diketahui dengan pasti namun terdapat keterlibatan hormon dengan tumor FAM. Konsentrasi hormon estrogen (estron dan estradiol) lebih tinggi pada tumor FAM dibandingkan dengan kelenjar payudara sehat.<sup>5</sup> Peningkatan pajanan estrogen, menars terlalu dini, menopause terlalu tua, terapi estrogen pascamenopause jangka panjang, dan obesitas berkaitan dengan peningkatan insidens kanker payudara.<sup>6,7</sup>Data dari dua penelitian besar memperlihatkan bahwa perempuan pascamenopause dengan kadar estradiol tinggi meningkatkan risiko kanker payudara 2,58 kali lipat (interval kepercayaan 1,76-3,78). Berdasarkan hal tersebut keberadaan estradiol dianggap memiliki peran dalam perkembangan kanker payudara,<sup>7-9</sup>postmenopausal androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone (DHEA namun, keterlibatan kontrasepsi hormonal berbasis progesterin pada tumor FAM masih menjadi pertanyaan. Artikel ini membahas pengaruh kontrasepsi hormonal berbasis progesterin pada perempuan dengan riwayat tumor jinak payudara.

## Skenario Klinis

Seorang perempuan berusia 38 tahun datang dengan kematian mudigah pada G5P1A3 (AH1) hamil 7 minggu bekas seksio sesarea 1x dan

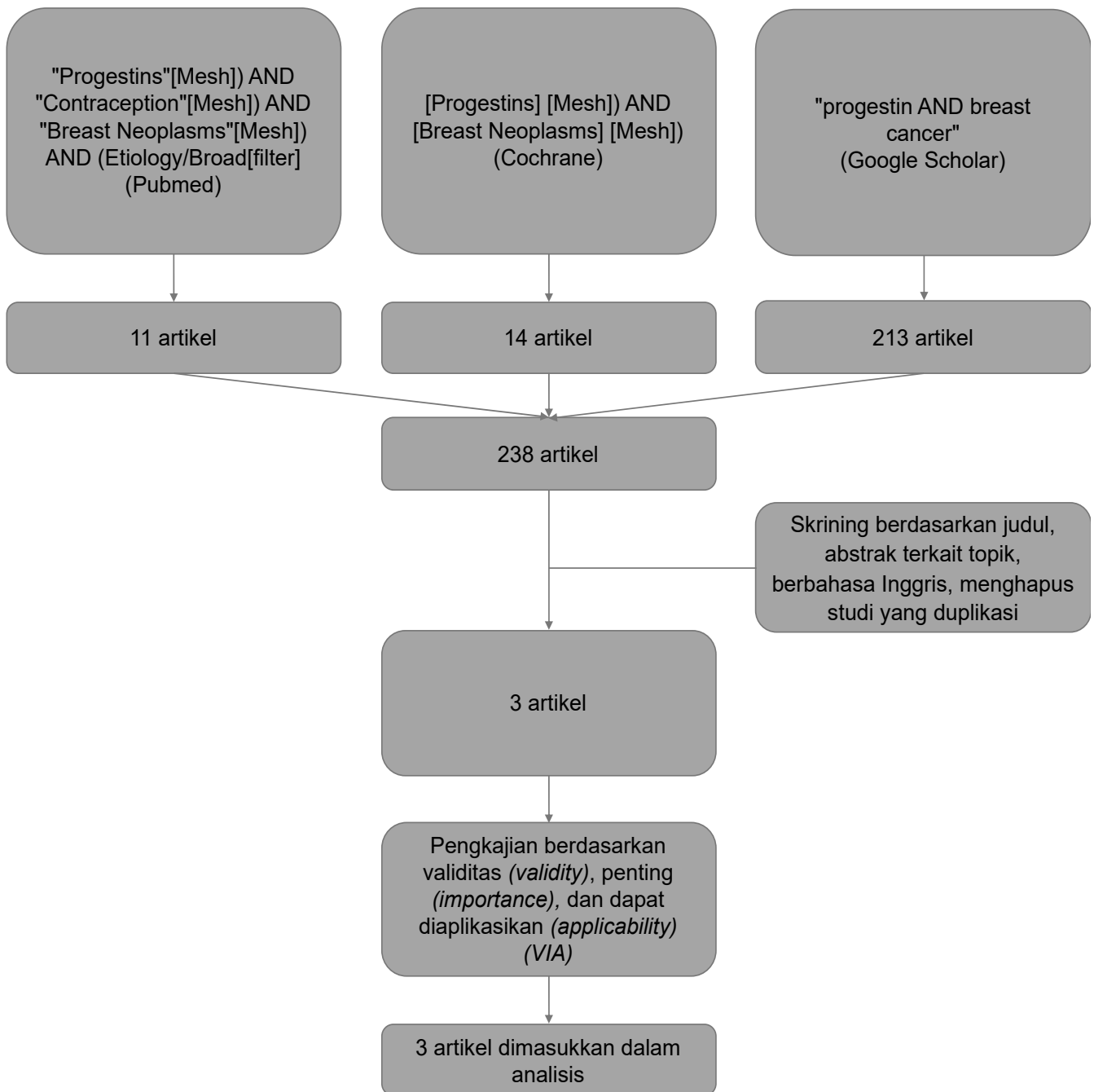
riwayat abortus habitualis. Terdapat riwayat tumor jinak payudara 12 tahun lalu dan sudah dilakukan eksisi dengan hasil patologi dinyatakan jinak. Pasien pernah menggunakan kontrasepsi (KB) suntik depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) dan pil KB oral kombinasi selama 3 tahun. Namun, saat pasien kembali ke tenaga kesehatan, pasien ditolak melanjutkan KB hormonal karena memiliki riwayat tumor jinak payudara. Dengan demikian, pasien tidak menggunakan kontrasepsi dan menjadi hamil.

## Rumusan Masalah

Dari uraian di atas, timbul sebuah pertanyaan apakah perempuan dengan riwayat tumor payudara jinak diperbolehkan menggunakan kontrasepsi hormonal berbasis progesterin?

## Strategi Pencarian

Untuk menelaah pengaruh kontrasepsi hormonal berbasis progesterin pada perempuan dengan riwayat tumor payudara, dilakukan pencarian melalui Pubmed®, Cochrane Library®, dan Google Scholar® menggunakan kata kunci atau *Medical Subject Headings* (MeSH) "Progesterins", "Contraception", dan "Breast Neoplasms". Hasil pencarian pada tanggal 10 November 2021 didapatkan 11 artikel dari Pubmed®, 14 artikel dari Cochrane Library®, dan 213 artikel dari Google Scholar®. Selanjutnya, artikel ditelaah berdasarkan abstrak sesuai pertanyaan klinis, ditulis dalam bahasa Inggris, ketersediaan artikel keseluruhan, dan menghilangkan artikel yang sama. Kriteria inklusi ialah studi sesuai dengan tingkat bukti tertinggi yaitu ulasan sistematis atau meta analisis, uji coba klinis acak, studi kohort atau kasus kontrol, studi dilakukan pada subjek manusia dengan fokus penggunaan kontrasepsi berbasis progesterin baik pil, susuk, atau spiral (*intrauterine device/ IUD*). Dilakukan eksklusi terhadap artikel yang tidak dapat diakses lengkap maupun berbahasa bukan bahasa Inggris atau Indonesia. Setelah melalui proses tersebut, didapatkan 3 artikel ulasan sistematis atau meta-analisis berdasarkan penilaian *validity, importance, and applicability* (VIA) yaitu artikel Samson et al<sup>10</sup>, Conz et al<sup>11</sup>especially if used over long periods. Our objective was to conduct a systematic review and meta-analysis of the literature on the risk of breast cancer development in women using the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Silva et al<sup>12</sup> Gambar 1 memperlihatkan strategi pencarian artikel.



Gambar 1. Strategi Pencarian Artikel

### Hasil Pencarian

Terdapat 3 artikel yang ditelaah berdasarkan kriteria VIA dari *Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford, 2010* yang terdiri atas artikel ulasan sistematis dan meta-analisis. Tabel.1 memperlihatkan validitas artikel yang dimasukkan dalam analisis dan Tabel 2 menunjukkan hasil analisis artikel. Dari ulasan

sistematis oleh Samson et al<sup>10</sup> dan meta-analisis oleh Silva, et al<sup>12</sup> menunjukkan bahwa tidak ada risiko peningkatan kanker payudara pada penggunaan kontrasepsi berbasis progestin. Sementara itu, ulasan sistematis oleh Conz, et al<sup>11</sup> menunjukkan ada hubungan risiko kanker payudara dan IUD levonogesterel dengan heterogenitas tinggi.

Tabel 1. Validitas Artikel dalam Analisis

| Studi                      | Jenis studi       | Pertanyaan terfokus | Studi sesuai | Kriteria inklusi   | Cukup valid                    | Kemiripan antar studi           |
|----------------------------|-------------------|---------------------|--------------|--|--------------------------------|---------------------------------|
| Samson et al <sup>10</sup> | Ulasan sistematis | Ya                  | Ya           | Studi kanker payudara yang dipublikasi setelah 1999, berbahasa Inggris atau Perancis | Ya (metode STROBE)             | Tidak disebutkan                |
| Conz et al <sup>11</sup>   | Ulasan sistematis | Ya                  | Ya           | Studi hubungan risiko kanker payudara dan IUD levonogestrel 52 mg                    | Ya (instrumen downs and black) | Heterogen (I <sup>2</sup> =78%) |
| Silva et al <sup>12</sup>  | Meta-analisis     | Ya                  | Ya           | Studi dibatasi hanya pada manusia tanpa melihat bahasa yang diterbitkan              | Ya (metode GRADE)              | Homogen (I <sup>2</sup> =0%)    |

Tabel 2. Hasil Analisis Artikel

| Studi                      | Hasil   | OR/ RR                              | 95% IK   |
|----------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Samson et al <sup>10</sup> | DMPA tidak berkaitan dengan peningkatan risiko kanker payudara.   | 0,9                                 | 0,7 – 1,2                                      |
|                            | Kontrasepsi IUD levonogestrel tidak menunjukkan perbedaan risiko kanker payudara.                             | -                                   | -  |
|                            | Kontrasepsi progestin oral (minipil) tidak meningkatkan risiko pada usia 30-39 tahun dan 40-49 tahun.         | 30-39: 1,7<br>40-49: 1,6            | 30-39: 0,8 - 3,7<br>40-49: 0,9 – 2,6           |
| Conz et al <sup>11</sup>   | Terdapat peningkatan risiko kanker payudara pada penggunaan IUD levonogestrel.                                | 1,16                                | 1,06-1,28                                      |
| Silva et al <sup>12</sup>  | Risiko kanker payudara tidak meningkat pada penggunaan IUD levonogestrel pada studi kohort dan kasus kontrol. | Kohort: 0,93<br>Kasus kontrol: 1,07 | Kohort: 0,84 -1,03<br>Kasus kontrol: 0,96-1,26 |

OR = *Odd ratio* RR = Risiko relatif IK = Interval kepercayaan

## Diskusi

Kontrasepsi berbasis progesterin yang beredar di Indonesia berbentuk pil (linestrenol – pil KB Andalan Laktasi® atau Exluton®), suntik (medroksi progesterone asetat - depo progesterin® atau depo provera®), implan (levonogestrel – Andalan®, Norplant®, Sino-implant 2®, Jadelle®, Implanon®), dan spiral (levonogestrel – Mirena®).

*International Agency for Research on Cancer* (IARC) menganalisis 8 studi kasus kontrol pada tahun 1986 - 1996 dan mengungkapkan tidak ada peningkatan risiko kanker payudara pada pengguna kontrasepsi progesterin (pil, suntik, implan) dibandingkan tanpa kontrasepsi progesterin.<sup>13</sup> Samson et al<sup>10</sup> melaporkan dari enam studi tidak ada hubungan antara penggunaan progesterin dengan risiko kanker payudara. Hanya satu studi yang memperlihatkan peningkatan risiko kanker payudara pada pengguna kontrasepsi progesterin  $\geq 4,5$  tahun. Conz et al<sup>11</sup> melaporkan IUD levonogestrel meningkatkan risiko kanker tanpa memandang usia dan indikasi. Efek pada

payudara lebih terlihat pada pengguna usia tua; namun, pada ulasan sistematis tersebut terdapat masalah metode (faktor perancu) sehingga hasil analisis menunjukkan heterogenitas yang tinggi. Silva et al<sup>12</sup> melaporkan IUD levonogestrel bukan faktor risiko kanker payudara dengan kualitas bukti menengah dan hasil yang homogen antarstudi.

Kontrasepsi hormonal tersering ialah pil KB kombinasi yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara hingga 15 tahun setelah penghentian penggunaan.<sup>14</sup> Studi *Women's Lifestyle and Health Study* yang melibatkan 100.000 partisipan memperlihatkan bahwa risiko kanker payudara meningkat pada penggunaan pil oral kontrasepsi kombinasi, namun tidak ada pengaruh pada penggunaan kontrasepsi berbasis progesterin.<sup>15</sup>

Mekanisme hubungan progesterin dengan kanker payudara cukup kompleks. Beberapa bukti menunjukkan bahwa progesterin dapat menghalangi enzim yang terlibat dalam pembentukan estrogen dan menyebabkan inaktivasi. Namun, perlu informasi lebih jauh mengenai durasi penggunaan dan dosis

progesterin.<sup>5</sup> Progesterin memengaruhi risiko kanker payudara berdasarkan lingkungan estrogen dan jenis progesterin; namun, masih banyak menimbulkan kontroversial karena studi dilakukan secara *in vitro*.<sup>16</sup> which include the classical progesterone receptor (PR

Kumle et al<sup>14</sup> melaporkan tidak ada peningkatan risiko kanker payudara pada pengguna pil progesterin. Data kolaboratif menunjukkan bahwa pengguna kontrasepsi oral kombinasi memiliki risiko kanker payudara 1,24 (95% IK 1,15-1,33).<sup>17</sup> Pada riwayat tumor jinak payudara, penggunaan progesterin tampak cukup menguntungkan untuk menjaga keseimbangan hormonal. Keadaan hiperestrogen relatif secara lokal pada jaringan payudara memiliki peran dalam perkembangan penyakit payudara. Namun, belum ada literatur yang mendukung penemuan tersebut terkait progesterin.<sup>18</sup> Dua studi mengonfirmasi keamanan penggunaan progesterin dengan penurunan risiko kanker payudara pada penyakit tumor jinak payudara.<sup>19</sup>

WHO *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (MEC)*, *the US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*, dan *the US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use* menyatakan tidak perlu skrining sebelum memulai pil kontrasepsi oral pada perempuan yang tidak menunjukkan gejala kanker payudara. Namun, pada perempuan dengan massa payudara, pil oral kombinasi dapat diberikan setelah pemeriksaan massa payudara dan terkonfirmasi tidak ada tanda keganasan.<sup>20-22</sup> *Fibrocystic changes (FCC)* bukan risiko kanker payudara namun, FAM dan papilloma mammae merupakan faktor risiko kanker payudara. FCC dan FAM ialah tumor jinak payudara tersering. Tidak ada hubungan antara tumor jinak payudara (FCC dan FMA) dengan penggunaan pil kontrasepsi oral; bahkan berdasarkan US MEC, tidak ada batasan konsumsi pil kontrasepsi oral pada pasien dengan tumor jinak payudara.<sup>21,22</sup>

### Kesimpulan

Kontrasepsi hormonal berbasis progesterin tidak memiliki pengaruh terhadap peningkatan kejadian kanker payudara dan tidak terdapat hubungan dengan kejadian tumor jinak payudara. Kekhawatiran tenaga medis terhadap kontrasepsi hormonal berbasis progesterin tanpa dilandasi pengetahuan yang baik akan meningkatkan *unmet need* pada perempuan yang membutuhkan kontrasepsi. Tingginya angka *unmet need* meningkatkan kehamilan yang tidak diinginkan.

### Daftar Pustaka

1. Keyzer-Dekker CMG, van Esch L, de Vries J, Ernst MF, Nieuwenhuijzen GAP, Roukema JA, et al. An abnormal screening mammogram causes more anxiety than a palpable lump in benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:253-8. doi: 10.1007/s10549-012-2025-5.
2. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med.* 1994;331:10-5. doi: 10.1056/NEJM199407073310103.
3. Berkey CS, Tamimi RM, Rosner B, Frazier AL, Colditz GA. Young women with family history of breast cancer and their risk factors for benign breast disease. *Cancer.* 2012;118:2796-803. doi: 10.1002/cncr.26519
4. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med.* 1998;13:640-5. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.cr188.x
5. Pasqualini JR. Progesterins and breast cancer. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2007;23 Suppl 1:32-41. DOI: 10.1080/09513590701585003
6. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166:1027-32. doi:10.1001/archinte.166.9.1027
7. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PHM, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:1071-82. DOI: 10.1677/erc.1.01038
8. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:606-16. DOI: 10.1093/jnci/94.8.606
9. Yue W, Wang J-P, Li Y, Fan P, Liu G, Zhang N, et al. Effects of estrogen on breast cancer development: role of estrogen receptor independent mechanisms. *J Int Cancer.* 2010;127:1748-57. doi: 10.1002/ijc.25207
10. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, et al. Progesterin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155:3-12. doi: 10.1007/s10549-015-3663-1
11. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Teixeira Dória M, Françoise Mauricette Derchain S, Rieira R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:970-82. <https://doi.org/10.1111/aogs.13817>

12. Silva FR, Grande AJ, Macedo ACL, Colonetti T, Rocha MC, Uggioni MLR, et al. Meta-Analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21(6): 497-508. doi: 10.1016/j.clbc.2021.03.013.
13. IARC. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy [Internet]. [diakses 6 November 2021]. Diunduh dari <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Hormonal-Contraception-And-Post-menopausal-Hormonal-Therapy-1999>
14. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's lifestyle and health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2002;11:1375-81. PMID: 12433714
15. Busund M, Bugge NS, Braaten T, Waaseth M, Rylander C, Lund E. Progesterin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: the Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer*. 2018;142:2293-302. DOI: 10.1002/ijc.31266
16. Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health Lond Engl*. 2008;4:151-62. doi: 10.1210/endrev/bnz001
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 1996;347:1713-27. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90806-5.
18. Grouthier V, Chakhtoura Z, Tejedor I, Badachi Y, Goffin V, Touraine P. Positive association between progestins and the evolution of multiple fibroadenomas in 72 women. *Endocr Connect*. 2020;9:570-7. DOI: 10.1530/EC-20-0012
19. Heilmann T, Leuschner I, Hilpert F, Kümper C, Strauss A, Mundhenke C, et al. Diagnosis and management of an unilateral giant fibroadenoma of the breast in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:235-7. doi: 10.1007/s00404-011-1923-9
20. Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27:451-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000212.
21. Curtis KM. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2016 [diakses 8 November 2021];65. Diunduh dari <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6503a1.htm>
22. Curtis KM. U.S. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2016 [diakses 8 November 2021]. Diunduh dari <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6504a1.htm>