

## Usia dan Paritas Tidak Berhubungan dengan Ekspresi Estrogen Reseptor (ER) dan Progesteron Reseptor (PR) pada Kanker Payudara Invasif *No Special Type* (NST) di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

## Age and Parity Are Not Related with Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PR) Expression in Invasive Breast Cancer of No Special Type (NST) at Abdul Wahab Sjahranie Hospital, Samarinda

Fauziah Putri Chatamy<sup>1,\*</sup>, Nurul Hasanah<sup>2</sup>, Hadi Irawiraman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman

<sup>2</sup>Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman

<sup>3</sup>Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman

\*Email Korespondensi: [fauziahchatamy7@gmail.com](mailto:fauziahchatamy7@gmail.com)

### Abstrak

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak ditemui pada perempuan serta menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada perempuan di seluruh dunia. Di Indonesia pada tahun 2020 terdapat kurang lebih 65.000 kasus baru, dengan perkiraan jumlah kasus dalam 5 tahun terakhir sejumlah 200.000 kasus. Status reseptor hormonal Estrogen Receptor (ER) dan Progesterone Receptor (PR) dipakai sebagai standar dalam menentukan prognosis dan prediksi terhadap respon dari suatu modalitas terapi tertentu pada kanker payudara invasif NST melalui pemeriksaan imunohistokimia. Faktor risiko terkait hormon yang mempengaruhi paparan estrogen dan progesteron diduga berkaitan dengan kanker payudara yang mengekspresikan ER/PR positif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan usia dan paritas dengan ekspresi ER/PR pada kanker payudara invasif NST. Penelitian ini merupakan studi analitik *cross sectional* dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari 82 sampel kanker payudara invasif NST di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda periode 2019-2020 dengan teknik *purposive sampling*. Analisis hubungan pada semua variabel menghasilkan nilai  $p > 0,05$ . Hubungan antara usia dan paritas dengan ekspresi ER/PR menghasilkan nilai  $p$  secara berurutan 0,344 dan 0,977. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia dan paritas dengan ekspresi ER/PR pada kanker payudara invasif NST di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

**Kata Kunci:** kanker payudara, ER, PR, imunohistokimia

## Abstract

Breast cancer is the most common cancer among women and one of the leading causes of morbidity and mortality for women worldwide. In Indonesia, there are approximately 65.000 of new cases in 2020, with an estimated number of cases in the last 5 years are 200.000 cases. Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PR) status used as a standard in determining prognosis and response to a therapeutic modality in invasive breast cancer of NST through immunohistochemistry examinations. Hormone-related factors affecting estrogen and progesterone exposure are thought to be associated with breast cancer expressing ER+/PR+. This study aims to examine the correlation between age and parity with ER/PR expression in invasive breast cancer of NST. This was a cross sectional analytical study using secondary data obtained from 82 samples at Abdul Wahab Sjahranie Hospital Samarinda in 2019-2020 period using purposive sampling. Correlation tests on every variable results a p-value higher than 0,05. Correlation between age and parity with ER/PR expression showed the p-values sequentially 0,344 and 0,977. There were no significant correlation between age and parity with the expression of ER/PR in invasive breast cancer of NST at Abdul Wahab Sjahranie Hospital, Samarinda.

**Keywords:** breast cancer, ER, PR, immunohistochemistry

---

**Submitted:** 07 September 2021

**Accepted:** 30 April 2022

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i2.868>

---

## 1 Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering terjadi pada wanita dan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada wanita di seluruh dunia [1]. Menurut data dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), terdapat 2 juta kasus baru kanker payudara di seluruh dunia pada tahun 2020 dan sekitar 680.000 kematian. Di Indonesia sendiri pada tahun 2020 terdapat kurang lebih 65.000 kasus baru, dengan perkiraan jumlah kasus dalam 5 tahun terakhir sejumlah 200.000 kasus [2]. Di kota Samarinda, antara tahun 2019 hingga 2020, terdapat 929 kasus kanker payudara di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dan hal ini menunjukkan terjadi peningkatan yang signifikan dalam 5 tahun terakhir dimana jumlah kasus kanker payudara di Samarinda pada tahun 2014 yaitu sebanyak 216 kasus [3].

Kanker payudara invasif *no special type* (NST) atau sebelumnya disebut karsinoma duktal invasif, adalah jenis kanker payudara invasif yang paling umum, terhitung sekitar 70–80% [4]. Jenis ini tidak mudah untuk didefinisikan karena mewakili kelompok kanker yang heterogen dan tidak memiliki

karakteristik khas dari jenis histologis tertentu [5]. Prognosis kanker payudara invasif NST lebih buruk daripada jenis invasif lainnya, terutama pada kanker yang tidak mengekspresikan reseptor hormon estrogen (ER) dan progesteron (PR). Reseptor ini berperan dalam mengetahui sensitivitas kanker payudara invasif NST terhadap terapi hormon sebagai faktor prediktif dan juga faktor prognostik [6-8].

Respon terhadap terapi hormon berhubungan dengan status ER dan PR. Secara umum, kanker payudara NST reseptor hormon positif cenderung memiliki prognosis yang baik. Hal ini karena dibandingkan dengan reseptor hormon negatif ER-PR-, terapi hormon tamoxifen lebih efektif dan responsif untuk kanker payudara NST reseptor hormon positif ER+/PR+, sehingga kanker reseptor hormon negatif memiliki prognosis yang lebih buruk [9-10].

Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa subtype reseptor hormon positif dan negatif mungkin memiliki faktor risiko yang berbeda [11]. Nulipara, usia tua saat melahirkan pertama, dan menarke dini berhubungan

dengan peningkatan risiko kanker ER+, tetapi tidak dengan kanker ER- [12]. Penelitian lain menunjukkan bahwa setiap persalinan dapat mengurangi risiko kanker ER+/PR+ sebesar 11% dan bahwa wanita yang lebih tua saat melahirkan pertama kali memiliki risiko lebih besar terkena kanker ER+/PR+ dibandingkan wanita yang melahirkan pertama kali di usia muda [13]. Dibandingkan dengan pasien berusia <40 tahun, pasien kanker payudara NST yang berusia >40 tahun memiliki prevalensi ER+ yang lebih tinggi. Hal ini dapat karena semakin tua usia seorang wanita (dengan asumsi usia menarke tidak terlalu variatif), semakin banyak estrogen yang terpapar [14]. Studi lain yang dilakukan di Bahrain juga menemukan bahwa wanita lanjut usia (>40 tahun) cenderung memiliki status ER+ (72,6%) dan menyimpulkan bahwa ada hubungan antara usia dengan status ER kanker payudara [15].

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda, salah satunya yang diperoleh dari Sari, Harahap dan Saputra [8] di Padang, tidak menemukan perbedaan ekspresi ER yang signifikan berdasarkan usia. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa persentase ekspresi ER+ pada wanita multipara lebih tinggi dibandingkan wanita yang belum pernah melahirkan atau nulipara. Sehingga hal ini menimbulkan keraguan dari peneliti apakah faktor usia dan paritas memiliki hubungan dengan ekspresi ER/PR. Penelitian ini juga belum pernah dilakukan sebelumnya, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti hubungan antara usia dan paritas dengan ekspresi ER/PR pada pasien kanker payudara invasif NST di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

## 2 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analisis observasional dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu mengambil data dalam satu waktu. Penelitian dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi dan instalasi rekam medis RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dari bulan Maret-April 2021. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 82 sampel. Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling*, yaitu mengambil sampel berdasarkan tujuan peneliti dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi

dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara invasif NST yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia ER dan PR. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah adanya catatan rekam medis yang tidak lengkap mengenai paritas, pasien kanker payudara laki-laki dan pasien yang disertai kanker pada organ lain yang bukan metastasis kanker payudara.

## 3 Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Payudara NST

Karakteristik	Frekuensi (%)
Usia	
<40 tahun	11 (13,4)
≥40 tahun	71 (86,6)
Paritas	
Nulipara	6 (7,3)
Multipara	76 (92,7)
Ekspresi ER/PR	
ER+/PR+	40 (48,8)
ER+/PR- atau ER-/PR+	13 (15,9)
ER-/PR-	29 (35,4)

Berdasarkan hasil penelitian yang ditunjukkan pada Tabel 1 menunjukkan distribusi karakteristik pasien kanker payudara invasif NST di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Usia pasien yang terbanyak didapatkan pada kelompok usia ≥40 tahun sebanyak 71 orang atau 86,6%. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Upadana dan Artha [16] yang menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kelompok usia <40 tahun, kelompok terbesar penderita kanker payudara invasif NST adalah pasien berusia ≥40 tahun, yaitu 47 pasien (78,3%). Data ini mirip dengan teori sebelumnya, yaitu sebanyak 75% wanita terkena kanker payudara pada kelompok usia di atas 50 tahun, hanya 5% wanita yang terkena kanker payudara pada kelompok usia di bawah 40 tahun [17]. Hal ini terjadi karena wanita pada usia tersebut akan mengalami perubahan siklus menstruasi yang mencegahnya berovulasi, atau terus berovulasi tetapi tidak dapat menghasilkan cukup progesteron, sehingga meningkatkan kadarestrogen [18].

Distribusi jumlah paritas pasien kanker payudara NST ditemukan paling banyak terjadi pada wanita multipara atau yang sudah pernah melahirkan lebih dari sekali yaitu sebanyak 76 orang dibandingkan wanita yang belum pernah

melahirkan sebanyak 6 orang. Hal ini bertentangan dengan temuan Lord *et al* [19] yang menemukan bahwa kelahiran lebih dari sekali memiliki efek protektif terhadap kejadian kanker payudara. Namun, efek perlindungan ini hanya berlaku untuk wanita yang melahirkan pertama kali di usia <25 tahun. Perbedaan ini juga dapat dipengaruhi oleh faktor eksternal, wanita yang memiliki anak lebih dari dua akan meningkatkan risiko kanker payudara jika tidak menyusui [18].

Distribusi ekspresi ER/PR dibagi menjadi 3, yaitu positif ganda (ER+/PR+), positif tunggal (ER+/PR- atau ER-/PR+) dan negatif ganda (ER-/PR-), hasilnya ditemukan distribusi ekspresi ER+/PR+ merupakan kelompok yang terbanyak yaitu sebanyak 40 orang, diikuti dengan kelompok ER-/PR- sebanyak 29 orang, dan terakhir kelompok positif tunggal (ER+/PR- atau ER-/PR+) sebanyak 13 orang. Distribusi karakteristik pasien kanker payudara invasif NST secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2. Uji Hipotesis Hubungan Usia dan Paritas dengan Ekspresi ER/PR

	Ekspresi ER/PR			Total	P
	ER+/PR+	ER+/PR- ER-/PR+	ER-/PR-		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Usia					
<40 tahun	7 (63,6)	3 (27,3)	1 (9,1)	11 (13,4)	0,344
≥40 tahun	33 (46,5)	10 (14,1)	28 (39,4)	71 (86,6)	
Paritas					
Nulipara	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	6 (7,3)	0,977
Multipara	36 (47,4)	12 (15,8)	28 (36,8)	76 (92,7)	

Berdasarkan hasil analisis hubungan usia dengan ekspresi ER/PR pada Tabel 2, nilai p penelitian ini adalah 0,344 ( $p > 0,05$ ), menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia dengan ekspresi ER/PR. Hasil ini mendukung penelitian Wijaya dan Manuaba [20], yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia dan status ER/PR ( $p = 0,742$ ). Penelitian Putri [14] yang dilakukan di Surakarta pada tahun 2018 juga menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara usia  $\geq 40$  tahun dan <40 tahun dengan status ER pada kanker payudara invasif NST ( $p = 0,297$ ).

Hubungan paritas dengan ekspresi ER/PR juga menunjukkan *p value* 0,977 ( $> 0,05$ ), sehingga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara frekuensi paritas dengan ekspresi ER/PR pada kanker payudara. Temuan ini sesuai dengan penelitian Lord *et al* [19] dimana uji heterogenitas paritas berdasarkan status ER/PR tidak signifikan secara statistik ( $p = 0,06$ ). Hal yang sama juga ditemukan oleh Tantoso dari Medan [21] pada tahun 2019, ia menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara frekuensi paritas dengan ekspresi ER/PR ( $p = 0,573$ ).

Di antara semua variabel penelitian, tidak dijumpai adanya hubungan faktor risiko kanker payudara dengan kejadian dan ekspresi ER/PR. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain perbedaan karakteristik populasi penelitian, variabel independen usia, paritas dan IMT yang dapat saling memengaruhi, atau faktor lain yang mempengaruhi ekspresi reseptor ER/PR pada kanker payudara NST seperti riwayat keluarga (mutasi BRCA1 dan BRCA2), riwayat menyusui, riwayat tumor jinak sebelumnya, merokok, paparan radiasi dan lainnya [22-23].

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan klinis antara kanker payudara berdasarkan ekspresi ER/PR. Sebaliknya, sebuah studi epidemiologi yang membandingkan faktor risiko kanker payudara reseptor positif dan negatif telah meninggalkan banyak kontroversi dan ketidakpastian [24]. Meskipun banyak faktor telah terbukti menyebabkan peningkatan kadar estrogen sistemik, hubungan antara kadar estrogen sistemik yang tinggi dan perkembangan kanker reseptor hormon positif belum dikonfirmasi. Selain itu, pengaruh faktor risiko terkait hormon terhadap kandungan hormon di payudara tidak jelas. Data yang terbatas

menunjukkan bahwa kadar hormon di payudara mungkin jauh melebihi kadar di serum, terutama pada wanita pasca menopause. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengukur kadar estrogen dan progesteron serta menentukan determinan kadar hormon tersebut pada jaringan payudara [12].

Kanker yang mengekspresikan reseptor hormon positif atau negatif memiliki penyebab yang berbeda dan perbedaan ini dapat terjadi pada tahap awal patogenesis sel tumor ini. Namun, klasifikasi yang berbeda ini tidak menjamin bahwa penyebabnya adalah karena paparan hormon [12]. Kanker ER+ dan ER- diekspresikan secara berbeda dalam banyak gen, yang tampaknya tidak terpengaruh oleh paparan hormon [25].

Mekanisme yang menjelaskan asal usul tumor ER+ dan ER- belum sepenuhnya dipahami. Ekspresi kedua jenis reseptor ini dapat dihasilkan dari dua jalur onkogenik independen yang berbeda, atau dihasilkan oleh jalur tunggal yang awalnya menghasilkan ER+ tetapi kemudian menjadi ER- hasil dari peristiwa epigenetik dan atau genetik [26]. Seperti yang dikatakan Hua *et al* [27], ekspresi ER pada kanker payudara sangat dinamis, bahkan pada kanker payudara ER+ ekspresi ER tidak selalu permanen. Progresi dari ER+ menjadi ER- biasanya melibatkan aktivasi sinyal *growth-promoting*, yang menyebabkan hilangnya ketergantungan estrogen dan resistensi terhadap anti-estrogen. Sebagian besar bukti yang tersedia dalam studi Allred *et al* [28] menunjukkan bahwa sebagian besar kanker payudara, termasuk kanker payudara ER-, berasal dari sel progenitor ER+ atau sel progenitor yang responsif terhadap estrogen melalui mekanisme epigenetik yang berpotensi reversibel.

#### 4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang Hubungan Usia dan Paritas dengan Ekspresi Protein Estrogen Reseptor (ER) dan Progesteron Reseptor (PR) pada Kanker Payudara Invasif *No Special Type* (NST) di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Tidak terdapat hubungan antara usia dengan ekspresi ER/PR pada kanker payudara NST
2. Tidak terdapat hubungan antara jumlah paritas dengan ekspresi ER/PR pada kanker payudara NST.

#### 5 Etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda No.295/KEPK-AWS/III/2021.

#### 6 Kontribusi Penulis

Fauziah Putri Chatamy berkontribusi dalam menyusun ide dan desain untuk penelitian, melakukan analisis dan menyusun naskah. Nurul Hasanah dan Hadi Irawiraman berkontribusi dalam koordinasi dan revisi naskah.

#### 7 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

#### 8 Daftar Pustaka

- [1] Becker, S., 2015. A historic and scientific review of breast cancer: The next global healthcare challenge. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131, S36-S39.
- [2] International Agency for Research on Cancer, 2020. GLOBOCAN 2020: Breast Cancer. *The Global Cancer Observatory*. Didapatkan dari <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>.
- [3] Noorhidayah, N., 2016. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Penyakit Kanker Payudara pada Pasien yang Dirawat di Ruang Kemoterapi Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Citra Keperawatan*, 3(1).
- [4] Rahmatya, A., Khambri, D., Mulyani, H., 2015. Hubungan usia dengan gambaran klinikopatologi kanker payudara di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Artikel Penelitian*. 4(2). 478-484.
- [5] World Health Organization, 2012. WHO classification of tumours of the breast. 1-238.
- [6] Windarti, I., 2014. Characteristic Of Breast Cancer In Young Women In H. Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung. *Juke Unila*, 4(07).
- [7] Ellis, I. O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R. W., & Elston, C. W., 1992.

- Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20(6), 479-489.
- [8] Sari, S. E., Harahap, W. A., & Saputra, D., 2018. Pengaruh faktor risiko terhadap ekspresi reseptor estrogen pada penderita kanker payudara di kota Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(4), 461-468.
- [9] Bae, S. Y., Kim, S., Lee, J. H., Lee, H. C., Lee, S. K., Kil, W. H., ... & Nam, S. J., 2015. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC cancer*, 15(1), 1-9.
- [10] Kurniati, Y. P., & Nafiah, I., 2019. Fenotipe Estrogen Reseptor Berdasarkan Usia dan Pekerjaan Pada Kanker Payudara Invasif. *Proceeding of The URECOL*, 709-715.
- [11] Abubakar, M., Chang-Claude, J., Ali, H. R., Chatterjee, N., Coulson, P., Daley, F., ... & Garcia-Closas, M., 2018. Etiology of hormone receptor positive breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation. *International journal of cancer*, 143(4), 746-757.
- [12] Althuis, M. D., Fergenbaum, J. H., Garcia-Closas, M., Brinton, L. A., Madigan, M. P., & Sherman, M. E., 2004. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(10), 1558-1568.
- [13] Ma, H., Bernstein, L., Ross, R. K., & Ursin, G., 2006. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison. *Breast Cancer Research*, 8(4), 1-10.
- [14] Putri, N. M. A., Kurniati, Y. P., & PA, S., 2018. Hubungan Antara Usia dan Body Mass Index (BMI) dengan Fenotipe Molekuler Estrogen Reseptor (ER) Pada Pasien Invasif Breast Carcinoma of No Special Type (NST) di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta (*Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta*).
- [15] Alzaman, A. S., Mughal, S. A., Alzaman, Y. S., & Alzaman, E. S., 2016. Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain. *Saudi medical journal*, 37(1), 37.
- [16] Upadana, I. N., & Artha, I. G. A., 2014. Hubungan Ekspresi Cyclooxygenase-2, Reseptor Estrogen dan Derajat Histologi Invasif Carcinoma of No Special Type Payudara. *Majalah Patologi Indonesia*, 23(3).
- [17] Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., Cornain, S., & Nasar, I. M., 2015. Buku ajar patologi Robbins Ed 9. Elsevier (Singapore).
- [18] Rukmi, D. K., & Handayani, D., 2014. Faktor risiko kanker payudara pada wanita di RSUD Panembahan Senopati Bantul. *Media Ilmu Kesehatan*, 3(3), 140-147.
- [19] Lord, S. J., Bernstein, L., Johnson, K. A., Malone, K. E., McDonald, J. A., Marchbanks, P. A., ... & Ursin, G., 2008. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(7), 1723-1730.
- [20] Wijaya, I. C. P., & Manuaba, I. B. T. W., 2017. Hubungan Subtipe Imunohistokimia Dengan Usia Pada Pasien Kanker Payudara Di Rsup Sanglah Kota Denpasar. *E-Jurnal Medika Udayana*, 6(3).
- [21] Tantoso, T., 2019. Hubungan Faktor Hormonal Terhadap Kejadian dan Gambaran Subtipe Molekuler Kanker Payudara pada Wanita Postmenopause. Skripsi.
- [22] Gunardi, H., & Kartini, D., 2019. Association between Obesity and Hormone Receptor Characteristics of Primary Breast Cancer at Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta, in 2017. *The New Ropanasuri Journal of Surgery*, 4(2), 3
- [23] Vogel, V. G., 2015. Epidemiology of Breast Cancer. Fifth Edition, The Breast. Fifth Edition. Elsevier Inc.
- [24] Habel, L. A., & Stanford, J. L., 1993. Hormone receptors and breast cancer. *Epidemiologic reviews*, 15(1), 209-219.
- [25] Gruvberger, S., Ringnér, M., Chen, Y., Panavally, S., Saal, L. H., Borg, Å., ... & Meltzer, P. S., 2001. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer research*, 61(16), 5979-5984.
- [26] Zhu, K., Bernard, L. J., Levine, R. S., & Williams, S. M., 1997. Estrogen receptor status of breast cancer: a marker of different stages of tumor or different entities of the disease? *Medical hypotheses*, 49(1), 69-75.
- [27] Hua, H., Zhang, H., Kong, Q., & Jiang, Y., 2018. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Experimental hematology & oncology*, 7(1), 1-11.
- [28] Allred, D. C., Brown, P., & Medina, D., 2004. The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer. *Breast cancer research*, 6(6), 1-6.