

Onkologi pada paruh baya dan periode setelahnya

*A. Gompel**, *R. J. Baber[†]*, *T. J. de Villiers[‡]*, *K-E. Huang***, *R. J. Santen^{††}*, *D. Shah^{‡‡}*, *P. Villaseca**** dan *S. Shapiro^{†††}*

*Unité de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris Descartes, Port-Royal/Cochin (APHP), Paris, France; [†]Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia; [‡]MediClinic Panorama and Department of Gynecology, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; **Department of Obstetrics and Gynecology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University School of Medicine, Kaohsiung, Taiwan; ^{††}Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health Sciences System, Charlottesville, Virginia, USA; ^{‡‡}Gynaecworld, The Center for Women's Health and Fertility, Mumbai, India; ***Departamento de Endocrinología, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^{†††}Department of Family Medicine and Public Health, University of Cape Town Medical School, Cape Town, South Africa

Kata kunci: KANKER PAYUDARA, KANKER PARU, KANKER KOLOREKTAL, KANKER SERVIKS, KANKER ENDOMETRIUM, KANKER OVARIUM, INSIDENS, MORTALITAS, MENOPAUSE

Correspondence: Professor A. Gompel, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpitaux Universitaires Cochin-Hôtel-Dieu-Broca, Université Paris Descartes, 53 Avenue de l'Observatoire, Paris 14, France

ABSTRAK

Awal dimulainya menopause menjadi saat yang tepat bagi seorang wanita untuk mengubah gaya hidup menjadi lebih sehat yang akan mempertahankan atau memperbaiki kesehatannya secara keseluruhan. Tulisan ini bertujuan untuk membantu wanita memahami risiko potensial, untuk menyemangati mereka mencari strategi preventif proaktif dengan memodifikasi beberapa perilaku dan menggunakan sumber daya kesehatan untuk menjalani penapisan. Kanker merupakan penyebab penting kematian tapi bukan penyebab utama mortalitas. Penyakit jantung/sirkulasi mewakili 35–40% penyebab kematian pada sebagian besar negara maju dan 20–25% wanita meninggal akibat kanker di Eropa Barat, Australasia, Amerika Utara, Asia Pasifik, Asia Timur dan Amerika Latin Selatan. Kanker payudara, kanker paru dan kanker kolorektal prevalen pada sebagian besar wilayah dunia. Kanker serviks masih menjadi tanda rendahnya akses ke pelayanan kesehatan. Strategi preventif (mengurangi konsumsi alkohol dan merokok, menurunkan berat badan, makan diet sehat dan melakukan aktivitas fisik) dan implementasi penapisan dapat membantu secara signifikan mengurangi insidens dan mortalitas kanker. Rasio mortalitas/insidens lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan wilayah berpendapatan tinggi serta pada subkelompok populasi di negara maju dengan tingkat sosioekonomi lebih rendah. Implementasi metode diagnostik dan manajemen kanker yang lebih baik berdasarkan sumber daya lokal akan membantu mengurangi angka mortalitas di negara berkembang dan harus dilakukan upaya untuk mengurangi ketidakadilan sosial dan memperbaiki akses ke pelayanan kesehatan untuk kelompok pendapatan-rendah. Sebagai kesimpulan, insidens kanker meningkat sebagai konsekuensi dari usia harapan hidup yang lebih panjang. Program kesehatan nasional wajib mengimplementasikan penapisan dan memperbaiki manajemen secara individual. Terakhir, melakukan edukasi kepada wanita sehingga mereka sadar terhadap perbaikan kesehatan, meminimalkan faktor risiko dan mengidentifikasi tanda perubahan pada kesehatan yang dapat menjadi tanda kanker, akan membantu mengurangi beban penyakit dan memperbaiki prognosis tumor yang terdeteksi pada stadium awal.

PENDAHULUAN

Awal menopause, dengan segala perubahan yang menyertai, seringkali merupakan waktu bagi wanita memperhatikan kesehatannya dan prihatin mengenai peluang terjadinya penyakit. Perhatian semacam ini dapat bertindak menjadi pemicu kuat untuk mengubah gaya hidup menjadi lebih sehat yang akan mempertahankan, atau memperbaiki, kesehatan secara umum.

Tuisan ini bertujuan untuk membantu wanita memahami risiko potensial, untuk menyemangati mereka untuk mencari strategi preventif proaktif dengan memodifikasi beberapa perilaku dan untuk menggunakan sumber daya kesehatan untuk menjalani penapisan. Penting untuk segera berkonsultasi kepada dokter ketika timbul gejala abnormal sehingga dapat tercapai prognosis yang lebih baik melalui diagnosis dini, terutama pada kasus kanker. Terdapat banyak miskonsepsi mengenai kanker dan informasi akurat mengenai faktor risiko, insidens dan mortalitas penting dalam memperbaiki pengetahuan wanita dan membantunya mencapai penuaan yang sehat. Kami bermaksud mendeskripsikan data epidemiologi tentang beberapa penyakit kanker yang timbul pada wanita berdasarkan wilayah dunia yang berbeda dan menjelaskan beberapa faktor risiko utama dan gejala klinis di wilayah-wilayah tersebut dalam rangka membantu wanita mengurangi faktor risiko dan meningkatkan usaha pencegahan.

Kemajuan manajemen sebagian besar penyakit, termasuk kanker, pada wilayah dunia di mana akses ke pelayanan kesehatan optimal telah membantu meningkatkan usia harapan hidup. Rerata usia harapan hidup perempuan saat lahir adalah 57,8 tahun pada negara pendapatan rendah, 69,3 tahun pada negara pendapatan menengah bawah, 74,4 tahun pada negara pendapatan menengah atas dan 82,4 tahun pada negara pendapatan tinggi¹.

Kanker merupakan penyebab penting kematian tapi bukan penyebab primer mortalitas. Penyakit jantung/sirkulasi mewakili 35–40% kasus kematian pada sebagian besar negara maju, 32–48% di Amerika Latin dan Karibia², mencapai puncak pada 70% di Eropa Timur, 60% di Eropa Tengah dan Asia Tengah³, dan 45% di Afrika Utara dan Timur Tengah³. Di Afrika daerah Sub-Sahara dan Oceania, kurang dari 20% wanita akan meninggal akibat penyakit jantung/sirkulasi³. Penyebab utama kematian di Afrika Sub-Sahara Selatan adalah HIV³. Kanker menyebabkan 8 juta kematian di seluruh dunia pada 2010, merepresentasikan 15,1% dari semua kematian di seluruh dunia untuk kedua jenis kelamin⁴. Pada wanita, 20–25% meninggal akibat kanker di Eropa Barat, Australasia, Amerika Utara, Asia Pasifik, Asia Timur dan Amerika Latin Selatan.

Penting untuk dipahami bahwa peningkatan insidens kanker berkaitan setidaknya secara parsial dengan peningkatan usia harapan hidup. Melihat pada angka mortalitas dan insidens yang dibakukan-usia (Gambar 1–6), jelas bahwa insidens lebih tinggi pada negara maju, sebagian besar oleh karena tersedianya prosedur penapisan dan diagnostik tapi juga karena mortalitas bervariasi dari satu wilayah dengan wilayah lainnya. Namun, terdapat beberapa perbedaan dalam rasio antara insidens dan mortalitas antara beberapa negara berbeda (Gambar 1–6). Kebijakan penapisan dan manajemen kanker bervariasi dari satu negara

dengan negara lain tergantung dari sumber daya yang tersedia dan kebijakan kesehatan. Peningkatan mortalitas biasanya diasosiasikan dengan rendahnya akses ke sistem pelayanan kesehatan dan perkembangan sosioekonomi yang rendah. Selain itu, ketersediaan pencatatan sangat bervariasi dan biasanya rendah atau tidak ada. Epidemiologi akurat diperlukan untuk mengumpulkan informasi yang tepat mengenai diagnosis dan mortalitas. Upaya terkini telah dilakukan untuk meningkatkan ketersediaan informasi mengenai frekuensi nyata penyakit³. Angka dan insidens yang dilaporkan dalam dokumen ini bergantung pada publikasi dalam jurnal *peer review*, terutama dari situs IARC mengkombinasikan sumber Globocan⁵ dan WHO⁶ dan data terkini yang tersedia dari *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*³.

Kanker payudara, paru dan serviks merupakan yang paling dominan pada wanita, diikuti oleh kanker kolorektal. Mortalitas dari kanker payudara merepresentasikan 13,7% dari semua mortalitas akibat kanker pada wanita, diikuti oleh kanker paru pada 12,8%, kanker kolorektal pada 8,6% dan kanker serviks pada 8,2%⁵. Mortalitas akibat kanker ovarium (4,2%) dan kanker korpus uteri (endometrium) (2,2%) jauh lebih rendah⁵.

Kanker payudara sering dijumpai pada negara maju (49%) maupun berkembang (51%), terjadi terutama pada wanita postmenopause (67%); namun, penyakit ini terjadi lebih sering pada wanita postmenopause di negara maju (39%) daripada di negara berkembang (28%). Pada 2010, lebih dari 1,5 juta kasus baru kanker payudara dilaporkan dan terdapat lebih dari 400.000 kematian⁷.

Kanker serviks lebih banyak pada wilayah berkembang, di mana 76% kasus kanker serviks terjadi. Hal ini dapat dijadikan sebagai suatu indeks kemiskinan atau rendahnya akses ke pelayanan kesehatan. Pada 2010, lebih dari setengah juta kasus baru kanker serviks dilaporkan bersamaan dengan 200.000 kematian akibat penyakit ini. Kanker payudara dan serviks secara bersama merepresentasikan sekitar 4,2% penyebab mortalitas di seluruh dunia. Insidens kanker paru adalah 515.999 kasus baru/tahun pada wanita dan angka mortalitas masih sangat tinggi, mencapai 427.586 kematian⁵. Di seluruh dunia insidens kanker paru mulai menetap dan akan berkurang di negara-negara barat oleh karena penurunan angka merokok, tapi terus meningkat di Asia dan terutama di Cina di mana merokok sangat prevalen⁸.

INSIDENS REGIONAL

Insidens dan mortalitas kanker tidak berbeda di Eropa Utara, Barat dan Selatan, Amerika Utara dan Australia. Yang paling prevalen adalah kanker payudara, kolorektal dan paru

(Gambar 1–3)³⁻⁶. Di Amerika Latin dan Karibia, insiden dan mortalitas untuk keganasan pada wanita yang paling prevalen adalah untuk kanker payudara dan serviks⁵.

Wilayah-wilayah tersebut mempunyai insidens kanker payudara yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan negara berpendapatan rendah dan negara menengah dengan angka dibakukan-usia berkisar dari 100/100.000 wanita/tahun (angka tertinggi adalah 109/100.000 di Belgia) di negara berpendapatan tinggi hingga sekitar 60/100.000 di negara menengah dan 20/100.000 di Afrika timur dan tengah (Gambar 1)⁵. Di samping insidens kanker payudara yang sangat tinggi, kanker ini tidak selalu menjadi penyebab utama mortalitas di beberapa negara maju oleh karena tingginya perbedaan antara insidens dan mortalitas^{5,6}. Pada sebagian besar negara maju, rasio mortalitas terhadap insidens adalah 20–25% dari kanker payudara yang terdiagnosis (Gambar 1), sedangkan pada negara berkembang sebesar 35%⁷. Cara lain untuk mengekspresikan risiko adalah dengan insidens kumulatif hidup untuk kanker payudara, yang sangat tinggi di Amerika Utara, Australasia dan Eropa Barat dan mencapai lebih dari 10% dari probabilitas kumulatif (12% pada wanita kulit putih AS). Sebaliknya, beberapa negara di Afrika Sub-Sahara dan Asia Selatan menunjukkan risiko kumulatif kurang dari 3%.

MORTALITAS REGIONAL

Di beberapa negara, kanker paru merupakan penyebab teratas mortalitas kanker, seperti di AS, Kanada, Hong Kong, Cina, Inggris, Denmark, Norwegia, Swedia dan Korea (Gambar 2 dan Gambar Suplemen 2)^{5,6}. Sedangkan mortalitas akibat kanker payudara merepresentasikan sekitar 15% dari total mortalitas akibat kanker di negara-negara ini, kanker paru menyebabkan 24–25% mortalitas akibat kanker di Kanada dan AS, 22% di Denmark, Hong Kong dan Cina, 19% di Belanda dan 18% di Norwegia (Gambar Suplemen 2). Mortalitas dari kanker paru hanya sedikit di atas dari kanker payudara di Australia dan Swedia (16%)⁶ (Gambar Suplemen 2). Di beberapa negara maju lain, kanker payudara merupakan penyebab pertama mortalitas akibat kanker termasuk Argentina (20,6%), Belgia (20%), Israel (19%), Perancis (18,6%), Jerman (17,3%), Swiss (17%), Italia (16,8%), Portugal (16,5%), Austria (16,2%), Brazil (14%) dan Chile (12,3%)⁶ (Gambar Suplemen 1).

Amerika Latin dan Karibia tidak umum di mana kanker payudara dan kanker serviks keduanya menyebabkan angka kematian serupa di sebagian besar negara. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan besar dalam populasi, tingkat sosioekonomi dan akses ke pelayanan.

Di tiap negara, perbedaan dalam genetik, akses ke pelayanan kesehatan, dan disparitas sosioekonomi dapat menyebabkan perbedaan angka mortalitas untuk suatu kanker, seperti

diilustrasikan di AS di mana wanita Afrika-Amerika mempunyai angka insidens 7% lebih rendah dibandingkan dengan wanita kulit putih, sedangkan angka kematian terkait kanker keseluruhan mereka 17% lebih tinggi⁹, atau di Afrika Selatan terkait kanker serviks.

SPESIFISITAS KANKER-KANKER UTAMA

Kanker payudara

Insidens kanker payudara mengalami perubahan oleh karena penapisan dan perubahan gaya hidup. Insidens kanker payudara meningkat di semua negara di dunia. Hanya 5–10% kasus yang terkait dengan kerentanan genetik kuat. Kanker ini merupakan penyakit multifaktorial yang diasosiasikan dengan peningkatan tingkat sosiokultural dan pendidikan. Insidens kanker payudara meningkat sebesar 3,1%/tahun dalam 30 tahun terakhir⁷, terutama di negara-negara Asia seperti India, Jepang, Singapura dan Taiwan, di mana insidens sebelumnya rendah, menunjukkan bahwa adopsi gaya hidup barat diasosiasikan dengan peningkatan insidens¹⁰. Serupa di Amerika Latin, dan Karibia, meskipun terdapat *gap* data di banyak negara, peningkatan insidens dan mortalitas telah teramati. Prevalensi kanker payudara juga menunjukkan beberapa perbedaan spesifik berdasarkan negara dan wilayah atau kelompok etnis.

Jika di dunia barat kanker payudara terutama merupakan penyakit postmenopause, di Asia insidens tampak memiliki kurva bentuk bel, dengan insidens puncak terjadi pada usia 45–55 tahun^{11,12}. Di Singapura, insidens kanker payudara mencapai puncak pada usia 50 tahun dan menetap setelah itu^{10,12}. Di India, Pakistan, Afrika Utara, dan Afrika Barat (Niger), kanker payudara terjadi terutama pada wanita muda dan lebih agresif^{12,13}.

Terdapat perbedaan antara kelompok etnis baik dalam karakteristik histologis kanker payudara maupun status reseptor hormon. Prognosis biasanya dianggap lebih buruk pada kanker payudara negatif reseptor estrogen (ER). Pada beberapa pasien Asia (orang Taiwan, Malaysia, dll.), terdapat prevalensi tinggi tumor positif-ER pada wanita kurang dari 50 tahun (68% vs. 58%, $p < 0,001$) dan tumor positif-reseptor progesteron (PR) (63% vs. 50%, $p < 0,001$) jika dibandingkan dengan wanita lebih dari 50 tahun^{11,14}. Sebaliknya, pada populasi Asia lain, terdapat prevalensi tinggi tumor HER2¹⁵.

Wanita AS India¹² dan Afrika-Amerika serta wanita pribumi Afrika mempunyai insidens lebih tinggi untuk kanker payudara negatif *triple* (negatif-ER, negatif-PR, negatif-HER2) daripada wanita Kaukasoid dan lebih jarang mempunyai kanker payudara tipe luminal A¹³. Kanker payudara luminal A predominan pada beberapa populasi Asia (termasuk orang Jepang), kulit putih, dan wanita Afrika-Amerika postmenopause, insidensnya mencapai lebih

dari 50% dan menurun hingga 40% pada wanita Afrika-Amerika premenopause dan hanya 27% pada wanita Afrika pribumi^{13,16}.

Kanker serviks

Kanker serviks merupakan kanker paling banyak ketiga pada wanita dengan lebih dari setengah juta kasus baru terjadi tiap tahunnya di seluruh dunia. Insidens dunia untuk kanker serviks telah meningkat sebesar 0,6%/tahun selama 30 tahun terakhir, tapi lebih dari 85% beban global terjadi di negara berkembang. Probabilitas kumulatif kanker serviks antara 1980 dan 2010 turun di semua kawasan dunia⁷; peningkatan insidens sebesar 0,6% per tahun dan kematian sebesar 0,46% per tahun oleh karena peningkatan ukuran populasi dan penuaan populasi⁷. Mortalitas telah menurun di sebagian besar negara dengan perkecualian di Zambia, Irak, Sri Lanka, dan Thailand⁷. Terdapat metode penapisan efisien spesifik yang, jika diimplementasikan secara tepat, dapat menurunkan angka penyakit dan mortalitas. Vaksinasi terkini telah diimplementasikan di beberapa kawasan dunia, tapi, sayangnya, metode preventif ini masih sangat mahal dan tidak menjangkau benua yang berisiko tinggi dan memerlukannya seperti India, Afrika, dan sebagian besar negara di Amerika Latin dan Karibia. Jika biaya dapat dikurangi di masa yang akan datang, vaksinasi universal akan sangat bermanfaat.

Asia: suatu contoh efikasi penapisan

Insidens kanker serviks telah menurun selama 30 tahun terakhir di Asia. Hal ini sebagian besar diakibatkan oleh penapisan kanker secara luas. Dari tiga negara pulau, Hong Kong, Singapura, dan Taiwan, Taiwan merupakan yang pertama mempunyai program penapisan komprehensif nasional untuk kanker serviks pada 1995 diikuti oleh Hongkong pada 2002 dan Singapura pada 2004. Wanita di tiga negara ini sadar akan kanker serviks dan langkah preventif menggunakan penapisan *Pap smear*, meskipun kesadaran dan pemahaman mereka mengenai peran HPV dalam karsinogenesis serviks masih rendah¹⁷. Di Asia Tenggara, kanker serviks tetap menjadi kanker terbanyak tapi insidensnya lebih sedikit daripada Afrika Sub-Sahara (Gambar 4). *Pap smear* standar telah tersedia untuk penapisan oportunistik di Asia Tenggara, tapi program terorganisir masih belum diimplementasikan¹⁸. Vaksinasi HPV profilaktik telah dilisensi di sebagian besar negara Asia tapi ketersediaannya masih terbatas oleh karena biaya.

Contoh dari Afrika Selatan

Tidak hanya kanker serviks merupakan kanker paling banyak pada wanita kulit hitam, dan terbanyak kedua pada wanita kulit berwarna, tapi proporsi besar kasus dijumpai kanker stadium III atau IV yang tidak dapat disembuhkan ketika didiagnosa; dalam sebagian besar kasus hanya terapi paliatif yang memungkinkan, beban penderitaannya cukup besar. Terutama pada wanita dengan status sosioekonomi rendah, kanker serviks sejauh ini tetap menjadi masalah kesehatan paling penting, mendesak dan dapat dibenahi dalam ranah kanker. Pada era apartheid, penapisan *Pap smear* dilakukan, secara oportunistik dan tidak lengkap, pada klinik keluarga berencana. Konsekuensinya, penapisan sebagian besar dilakukan pada kelompok usia yang tidak tepat (wanita sangat muda)¹⁹. Penapisan kini jarang dilakukan dalam *setting* tersebut. Angka infeksi HIV dimonitor secara rutin di klinik antenatal²⁰ dan di antara wanita kulit hitam, berwarna, putih dan India/Asia. Karena HIV meningkatkan potensi risiko kanker serviks, suatu strategi preventif adekuat harus meliputi langkah untuk mengendalikan persebarannya. Saat ini, terapi antiretroviral tersedia secara rutin dan ekstensif, dan cakupannya makin lengkap. Selain itu, kebijakan kesehatan nasional merekomendasikan bahwa *Pap smear* dilakukan ketika HIV terdiagnosis dan secara rutin setelahnya.

Insidens kanker serviks yang lebih rendah di antara wanita Afrika Selatan dari status sosioekonomi tinggi menunjukkan sejauh mana pelayanan preventif adekuat dapat mengurangi beban penyakit di antara wanita dengan status sosioekonomi rendah. Alasan prinsip untuk insidens yang lebih rendah adalah kemampuan untuk membayar *Pap smear* secara rutin, asuransi medis yang adekuat, deteksi dini, edukasi adekuat, dan infeksi HIV yang lebih rendah prevalensinya.

Kanker paru

Dalam 10 tahun terakhir, adenokarsinoma telah menjadi subtype histologis paling banyak dari *non-small cell lung cancer* (NSCLC) di sebagian besar negara Eropa dan Asia. Namun, klasifikasi histologi baru-baru ini ditantang dan dihasilkan definisi baru yang juga dapat menjelaskan beberapa perubahan dalam frekuensi tiap tipe di antara NSCLC²¹. Merokok merupakan faktor risiko utama. Namun, kini tampaknya polusi dan partikel di udara juga dapat menyebabkan beberapa peningkatan di seluruh dunia. Proporsi kanker paru akibat polusi udara urban di Eropa diperkirakan sebesar 11%⁸. Namun, sulit untuk menyingkirkan peran perokok pasif dalam peningkatan kanker paru. Risiko relatif perokok pasif yang meningkat diperkirakan menjadi sekitar 1,14 dan 5,20⁸. Epidemiologi terkini ditandai oleh

peningkatan insidens kanker paru pada wanita dan bukan perokok. Hal ini tampak jelas di Asia tapi juga di beberapa negara Eropa. Adenokarsinoma lebih sering pada bukan perokok daripada adenoma skuamosa dan relatif lebih sering pada wanita²².

Salah satu tanda khas kanker paru di Asia adalah NSCLC pada bukan perokok, kasus yang banyak terjadi pada wanita Asia, dengan adenokarsinoma sebagai jenis histologi dominan²³. Proporsi pasien bukan perokok dengan NSCLC telah meningkat seiring berjalannya waktu dari 15,9% pada 1970an menjadi 32,8% pada 2000an^{22,23}.

Kanker paru di Afrika Selatan mempunyai insidens rendah. Pola merokok juga mempunyai determinan kultural dan ekonomi. Rokok di Afrika Selatan mahal, dan merokok dilarang di tempat umum. Merokok jarang dijumpai pada wanita kulit hitam namun lebih umum pada wanita kulit berwarna dan putih, wanita India/Asia cenderung tidak merokok. Proporsi perokok pada wanita kulit hitam, putih, dan India/Asia di Afrika Selatan adalah 4,1%, 39,0%, 26,7% dan 13,0%²⁰.

Kanker kolorektal

Kanker kolorektal sebagian besar dijumpai di negara maju barat (Gambar 3) dan merepresentasikan 10,1% dari semua insidens kanker pada wanita di seluruh dunia²⁴. Kanker kolon di negara maju merepresentasikan 63% dari semua kasus kanker kolorektal. Risiko seumur hidup kanker kolorektal sebesar 5% di negara barat²⁵. Angka insidens tertinggi dijumpai di Australia, Selandia Baru, Canada, AS dan sebagian Eropa²⁴. Negara-negara dengan risiko terendah meliputi Cina, India, sebagian Afrika dan Amerika Selatan²⁴. Perbedaan insidens ini kemungkinan disebabkan kurang dikenalnya, misklasifikasi atau data yang tidak terlaporkan dari negara berkembang.

Kanker kolon sangat tergantung dari faktor gaya hidup, sebagaimana ditunjukkan dari studi terhadap para migran dari Jepang ke AS atau migran dari Eropa selatan ke Australia²⁴.

Sebagaimana kanker payudara, sekitar 5–10% berasal dari keluarga dengan predisposisi genetik.

Negara-negara barat telah mengembangkan akses mudah untuk kolonoskopi dan di beberapa kawasan penapisan nasional dengan pemeriksaan darah samar tinja berulang. Prosedur ini dapat meningkatkan angka diagnosis dan insidens, tapi diagnosis dini membantu mengurangi mortalitas (lihat berikut ini). Riwayat alamiah kanker kolon bersifat progresif dari adenoma jinak menjadi kanker, maka penapisan dapat mencegah secara efektif progresivitas ke arah lesi yang lebih agresif, setidaknya dalam beberapa kasus. Mortalitas telah menurun di AS sebesar 4,3% per tahun dari 2002 hingga 2005²⁴.

Kanker endometrium

Kanker endometrium masih lebih jarang dibandingkan kanker payudara, paru dan kolorektal tapi merupakan kanker ginekologis paling banyak di dunia barat (Gambar 1–6). Angka mortalitasnya jauh lebih rendah daripada kanker lain (Gambar 5) dan tergantung dari jenis histologinya, apakah tipe 1 atau 2. Angka kematian terkait kanker endometrium di seluruh dunia pada 2010 sebesar 58.600⁴. Insidens kanker uterus, seperti kanker payudara meningkat secara cepat dalam dua dekade terakhir di negara-negara Asia. Insidens kanker uterus pada wanita Asia, Amerika Latin dan Afrika lebih rendah (peringkat 8–10) daripada populasi barat, terutama Inggris, Amerika Utara dan Eropa Tengah dan Timur, di mana menduduki peringkat keempat kanker pada wanita (Gambar 5). Di Asia, insidens spesifik-usia menunjukkan suatu pola berbentuk bel dengan usia puncak sekitar 45–55 tahun. Hal ini berbeda dari pola di wanita barat, yang menunjukkan suatu peningkatan kontinyu dengan usia dan mencapai puncak sekitar 70 tahun. Hal ini menunjukkan faktor risiko yang berbeda di antara kawasan ini. Sebagian besar kanker endometrium adalah dependen-hormon, sensitif terhadap efek proliferasi estrogen dan dicegah dengan pemberian progestin. Faktor risiko utama adalah obesitas (melalui aromatisasi estrogen dari androgen di jaringan lemak dan melalui resistensi insulin), diabetes tipe 1 dan 2^{26,27}, dan nuliparitas. Paritas tinggi dan kontraseptif oral bersifat protektif. Adanya satu dan dua atau lebih faktor risiko meningkatkan risiko kanker endometrium sebesar 8 dan 18 kali lipat²⁸. Dengan asumsi 2,6% risiko seumur hidup kanker endometrium, faktor risiko yang telah disebutkan mengubah risiko seumur hidup sekitar 18% dan 32%²⁸. Suatu proporsi kecil kasus bersifat diferensiasi jelek dan non-dependen-hormon. Biasanya prognosinya sangat baik tapi amat penting untuk mendiagnosis secara dini. Dilaporkan bahwa, di AS, wanita Afrika-Amerika menyumbang 7% kasus kanker endometrium baru tapi merepresentasikan 14% kematian kanker endometrium. Kontributor paling konsisten terhadap disparitas ini adalah histologi (lebih agresif) dan sosioekonomi. Karena kanker endometrium biasanya terungkap dari perdarahan abnormal, wanita harus berkonsultasi dengan dokter jika terdapat perdarahan abnormal sebelum atau setelah menopause.

Kanker ovarium

Kanker ovarium merupakan penyakit berat yang masih lebih jarang dibandingkan kanker lain (Gambar 6). Kanker ini merupakan penyakit wanita menua dan ini dapat menjelaskan insidennya yang tinggi di negara dengan usia harapan hidup yang lebih tinggi. Angka kematian pada 2010 adalah 160.500 (115.900–200.600). Insidens tertinggi dilaporkan di

Eropa dan Amerika Utara dan terendah di Cina dan Afrika, kemungkinan oleh karena usia yang lebih pendek dan/atau diagnosis yang kurang (Gambar 6)⁵. Kejadian kanker ovarium diseluruh dunia tidak berubah secara bermakna dalam 30 tahun terakhir. Kejadian terbanyak tercatat pada wanita kulit putih non-Hispanik, diikuti oleh wanita Hispanik, Afrika dan Asia²⁹. Mortalitas absolut kanker ovarium tercatat proporsional dengan angka kejadiannya. Negara-negara berkembang menunjukkan kecenderungan perbaikan rasio mortalitas/angka kejadian yang disebabkan karena telah majunya deteksi dan penanganan. (Gambar 6). Lagi-lagi, wanita Afrika-Amerika mempunyai rasio mortalitas/insidens tertinggi (0,71), diikuti oleh Wanita kulit putih non Hispanik (0,66), Hispanik (0,55), dan Asia (0,5)²⁹. Perbedaan faktor risiko dan disparitas sosial dapat menjelaskan perbedaan ini²⁹.

Kerentanan genetik menyumbang sekitar 10% dari semua kanker ovarium; pembawa mutasi BRCA1 dan BRCA2 dan wanita yang terkena sindroma Lynch mempunyai risiko seumur hidup untuk terjadinya kanker ovarium sebesar 40% dan 12% dibandingkan dengan risiko 1,4–2,5% pada wanita tanpa riwayat keluarga²⁹.

FAKTOR RISIKO YANG DAPAT DIUBAH

Pada 2012, IHME melakukan penilaian komparatif terhadap beban penyakit terkait faktor risiko dan kluster faktor risiko di 21 kawasan di dunia³⁰ (Tabel 1).

Tabel 1 Jumlah kematian berdasar faktor risiko 2010 world-wide (from reference 30)

<i>Faktor risiko</i>	<i>Jumlah kematian</i>	<i>95% intervals of uncertainty</i>
Merokok	1.443.924	920.763–1.743.849
Merokok pasif	346.304	252.702–439.439
Konsumsi alkoho	1.720.059	1.541.469–1.886.125
Index massa tubuh diatas normal	1.738.466	1.454.008–2.036.059
Faktor diet dan kurang aktivitas fisik	5.815.748	5.380.274–6.261.225

Banyak dari faktor risiko yang berkontribusi terhadap keseluruhan beban penyakit (termasuk penyakit kardiovaskuler dan diabetes) juga merupakan faktor risiko signifikan untuk penyakit keganasan. Tiga teratas faktor risiko untuk beban penyakit global pada 2010 adalah tekanan darah tinggi, merokok (termasuk merokok pasif) dan polusi udara rumah tangga, menyumbang sebesar 7%, 6,3% dan 4,3% dari *disability-adjusted life years* (DALYs).

Faktor risiko diet dan inaktivitas fisik secara kolektif menyumbang 10% dari DALYs, dengan risiko paling prominen adalah diet rendah buah dan tinggi natrium. Faktor risiko teratas di

Eropa Timur, Amerika Latin Andes dan Afrika Sub-Sahara adalah konsumsi alkohol, sedangkan di sebagian besar Asia, Amerika Latin, Afrika Utara, Timur Tengah dan Eropa Tengah adalah tekanan darah tinggi. Merokok tetap menjadi faktor risiko tertinggi di Amerika Utara berpendapatan tinggi dan Eropa Barat. Merokok, tentu saja, merupakan faktor risiko mayor untuk kanker paru, kepala dan leher dan kolon dan juga berimplikasi pada kanker payudara^{24,31}.

Peran obesitas

Obesitas dan indeks massa tubuh yang tinggi telah meningkat secara global dan bersama-sama mereka menjadi faktor risiko utama penyakit di Australasia, Amerika Utara berpendapatan tinggi, Eropa Barat, Afrika Utara dan Timur Tengah, Amerika Selatan, Tengah dan Latin Andes, Karibia dan Oseania dan juga berperingkat tinggi di kawasan lain³⁰. Tren kurang baik ke arah diet barat dan obesitas telah dijumpai di sebagian besar negara berkembang, Asia, Timur Tengah dan Afrika Utara³². Obesitas tampaknya mengenai beberapa kelompok tertentu daripada yang lain. Di AS, wanita kulit hitam non-Hispanik mempunyai angka obesitas disesuaikan-usia tertinggi (49,5%) dibandingkan dengan Meksiko Amerika (40,4%), semua Hispanik (39,1%) dan kulit putih non-Hispanik (34,3%)³³ sedangkan, di India, terdapat prevalensi tinggi sindroma metabolik di populasi India urban (39,9%) dengan obesitas (12,6%)³⁴, hipertensi (30,4%)³⁵ dan sindroma ovarium polistik (9,13%)³⁶ terkait. Malnutrisi, terutama defisiensi protein/kelebihan karbohidrat, menyebabkan obesitas, suatu problem mayor di Afrika, yang dapat menjelaskan beberapa yang dijumpai di antara orang-orang Meksiko Amerika, Hispanik, dan India.

Obesitas merupakan faktor risiko untuk kanker payudara, kolon, endometrium dan ovarium.

Kanker payudara

Suatu studi model terkini mengusulkan bahwa obesitas bertanggungjawab untuk 4,4–9,2% dan 3,1–8,4% dari total jumlah kematian kanker payudara pada kulit putih dan hitam, di AS³⁷. Model ini mempertimbangkan korelasi positif pada wanita postmenopause tapi korelasi terbalik pada wanita premenopause. Namun, sebagaimana telah kita diskusikan sebelumnya³⁸, kontribusi resistensi insulin diasosiasikan dengan peningkatan risiko bahkan sebelum menopause³⁸. Suatu studi terkini pada wanita Nigeria dengan prevalensi rendah kanker payudara dan insidens obesitas yang meningkat menunjukkan suatu asosiasi kuat antara obesitas sentral dan kanker payudara ada wanita pra dan postmenopause³⁹. Obesitas juga merupakan faktor risiko untuk kanker payudara yang lebih agresif dan *survival* yang lebih

buruk⁴⁰. Hal ini dapat menjelaskan, setidaknya sebagian, fenotipe kanker payudara di Maghreb, Mesir, India dan Pakistan. Masih belum jelas apakah tingkat sosioekonomi rendah dapat mempengaruhi prognosis yang lebih buruk ini: obesitas dihubungkan juga dengan pendapatan dan edukasi rendah.

Kanker kolon

Berat badan berlebih dan obesitas⁴¹, aktivitas fisik rendah dan diabetes tipe 2 dihubungkan dengan resistensi insulin dan peningkatan risiko untuk kanker kolon pada semua jenis populasi^{42,43}. Asosiasi antara obesitas dan kanker kolon bahkan lebih kuat pada pria dibandingkan wanita⁴².

Kanker endometrium

Insidens kanker endometrium termasuk sarkoma meningkat pada wanita obese. Obesitas juga secara negatif mempengaruhi angka mortalitas sedangkan aktivitas fisik memperbaikinya⁴⁴.

Peran nutrisi dan alkohol

Kanker payudara

Peningkatan konsumsi alkohol diasosiasikan dengan peningkatan risiko kanker payudara dependen hormon⁴⁵. Efek langsung asupan energi dan terutama lemak jenuh tidak terbukti pada kanker payudara tapi nutrisi dapat berperan melalui penambahan berat badan dan memicu resistensi insulin maka dianggap sebagai faktor risiko. Di Jepang, peningkatan kanker payudara dapat diasosiasikan dengan perubahan dalam usia menarche, perubahan dalam faktor reproduktif tapi juga dalam nutrisi: peningkatan asupan energi dan protein dapat secara langsung terlibat maupun dalam peningkatan rata-rata panjang tubuh, yang telah meningkat⁴⁶. Untuk menjelaskan perbedaan dalam insidens kanker positif positif-ER pada wanita pramenopause di Asia Tenggara, dispekulasikan bahwa wanita lebih muda dapat mengkonsumsi lebih banyak diet berlemak atau lebih banyak xenoestrogen dari kantong plastik atau kaleng.

Kanker kolorektal

Asupan alkohol dan daging merah dan terproses dianggap berasosiasi dengan peningkatan risiko di AS, tapi di Eropa hanya daging terproses yang masih diasosiasikan secara signifikan dengan risiko. Peningkatan terkini di Jepang dapat dihubungkan dengan perubahan ini^{47,48}. Diet barat tipikal dapat memudahkan berkembangnya flora bakterial yang mampu

mendegradasi garam empedu menjadi bahan karsinogenik potensial²⁴. Asosiasi positif dengan konsumsi daging lebih besar untuk kanker kolon daripada kanker rektal²⁴. Penurunan risiko kanker kolon tapi tidak rektal dilaporkan dengan konsumsi kopi⁴⁹. Kopi dapat mereduksi kolesterol, asam empedu dan menetralkan sekresi sterol di kolon dan dapat menunjukkan beberapa sifat antimutagenik dan meningkatkan motilitas kolon⁵⁰.

Kanker paru

Daging bumbu, gorengan dan cabai telah diasosiasikan dengan peningkatan risiko⁸.

Polusi udara rumah tangga, karsinogen lingkungan dan xenoestrogen

Peran beberapa perusak endokrin berbeda dan karsinogen potensial lain telah didiskusikan tapi belum terbukti dalam studi terhadap peningkatan insidens beberapa kanker dan terutama kanker payudara⁵¹. Peran potensial karsinogen selama perkembangan payudara saat dan setelah pubertas diilustrasikan dengan peran merokok sebelum kehamilan aterm pertama⁵². Berdasarkan penggunaan lokal, terdapat beberapa karsinogen spesifik, seperti untuk penggunaan *betel* di India⁵³ atau konsumsi makanan panas di dalam kantong plastik, yang telah ditunjukkan menimbulkan xenoestrogen.

Etiologi kanker paru pada bukan perokok masih belum jelas. Beberapa faktor risiko telah diusulkan seperti merokok pasif; paparan okupasional terhadap cat atau tiner, peralatan las, jelaga asap atau gas buang; penyakit paru yang sudah ada seperti inflamasi; asupan diet berupa daging panggang atau barbeku; estrogen; dan riwayat keluarga (peran genetik).

Faktor risiko yang dapat diubah lainnya

Kanker serviks

Faktor risiko untuk kanker serviks telah teridentifikasi dengan baik: agen penyebab adalah virus papiloma. Faktor-faktor seperti usia muda saat pertama bersenggama, paritas tinggi, higiene seksual rendah dan pasangan seksual multipel meningkatkan insidens. Merokok merupakan suatu kofaktor. Kehidupan seksual pasangan yang merupakan *reservoir* HPV juga mungkin terlibat dalam risiko tapi hal ini belum dievaluasi sepenuhnya.

Kanker endometrium dan ovarium

Faktor risiko untuk kanker endometrium meliputi obesitas, nuliparitas, hipertensi, diabetes, sindroma ovarium polikistik, hiperplasia endometrium, menarche dini, menopause lambat, terapi estrogen yang tak terbandung, riwayat keluarga kanker, riwayat lampau kanker

payudara dan terapi tamoxifen. Risiko menurun dengan penggunaan kontrasepsi oral dan penggunaan progestin⁵⁴. Publikasi terkini menunjukkan bahwa penghentian terapi pengganti hormon (HRT) untuk gejala menopause mengikuti publikasi *Women's Health Initiative* (WHI) diasosiasikan dengan peningkatan kanker endometrium baik pada kulit putih Amerika dan Afrika-Amerika⁵⁵. Namun, peningkatan obesitas tidak dapat disingkirkan sebagai faktor risiko pada peningkatan angka ini, terutama pada wanita Afrika-Amerika⁵⁵. Memang dilaporkan bahwa HRT kombinasi menurunkan insidens kanker endometrium pada wanita obese melalui efek benefisial dari progestin terhadap stimulasi endogen endometrium oleh estrogen teraromatisasi.

Faktor risiko untuk kanker ovarium meliputi peningkatan usia, nuliparitas, penggunaan obat peningkat-fertilitas seperti *clomiphene citrate* untuk lebih dari 1 tahun, riwayat keluarga ovarium, payudara atau kolorektal, dan riwayat lampau kanker payudara. Penggunaan pil kontrasepsi oral merupakan cara sangat poten untuk menurunkan risiko kanker ovarium. Pembedahan ginekologis tertentu seperti ligasi tuba, histerektomi dan pengobatan endometriosis merupakan protektif terhadap kanker ovarium^{56,57}. Obesitas dapat meningkat pada beberapa tipe tapi tidak semua, sedangkan olahraga dapat membantu mengurangi risiko (lihat bawah).

Posisi terapi pengganti hormon di antara faktor risiko

Dalam literatur IHME yang mengevaluasi faktor risiko dan beban penyakit, HRT tidak disebutkan di antara faktor risiko³⁰. Setelah publikasi uji acak terkendali WHI pada 2002⁵⁸, penggunaan HRT menurun di seluruh dunia. Hal ini terutama oleh karena ketakutan akan kanker payudara dan tidak adanya data yang jelas untuk proteksi kardiovaskuler dari studi tersebut. Namun, sejak saat itu, penilaian ulang risiko kardiovaskuler dan risiko lain telah dilakukan dan kini tampaknya, untuk wanita muda postmenopause simptomatik tanpa adanya faktor risiko spesifik, manfaat HRT mengalahkan risikonya^{59,60}.

Salah satu manfaat jelas HRT adalah meningkatkan kualitas hidup pada wanita postmenopause simptomatik. Juga secara signifikan mengurangi risiko fraktur osteoporotik dan diabetes tipe 2 yang diasosiasikan dengan peningkatan mortalitas. Fraktur tulang panggul juga diasosiasikan dengan derajat mortalitas (20%) dan kecacatan tinggi. Risiko kanker kolon juga menurun dengan HRT pada WHI⁵⁸. Namun, HRT kombinasi meningkatkan risiko kanker payudara setelah durasi penggunaan tertentu (> 7 tahun di WHI). Efek ini berasal dari promosi lesi yang telah ada. Risiko dapat diturunkan dengan mengevaluasi wanita dengan risiko lebih tinggi spesifik seperti peningkatan kepadatan payudara pada mammogram,

riwayat keluarga kuat, radioterapi toraks atau biopsi dengan hiperplasia atipikal. Olahraga menurunkan risiko kanker payudara bahkan pada pengguna HRT⁶¹. HRT tidak menambahkan risiko terhadap risiko kanker payudara terkait obesitas dan dapat membantu menurunkan insidens kanker endometrium pada wanita-wanita ini, sebagaimana ditunjukkan baru-baru ini⁵⁴. Insidens kanker payudara dan kanker ovarium dilaporkan menurun setelah penurunan masif penggunaan HRT^{55,62}. Namun, penurunan ini kemungkinan oleh karena beberapa faktor meliputi kurangnya *follow-up* pada wanita yang menghentikan HRT⁶³. Lebih jauh lagi, beberapa publikasi telah melaporkan suatu peningkatan lebih jauh pada kanker payudara sejak 2006 (meski rendahnya penggunaan HRT), menunjukkan penyebab lain seperti rendahnya tingkat partisipasi dalam program penapisan atau mungkin perlambatan pertumbuhan tumor setelah penghentian HRT⁶³. Estrogen terkonjugasi saja ditunjukkan mengurangi risiko kanker payudara setidaknya 5–6 tahun penggunaan pada populasi WHI, di mana obesitas sangat prevalen dan pada wanita yang jauh dari menopause⁶⁴. Namun, pada lanjutan literatur, estrogen saja sedikit meningkatkan risiko kanker payudara ke tingkat yang lebih rendah dan jangka waktu lebih panjang (> 10–15 tahun) dibandingkan HRT kombinasi⁶³.

Estrogen saja meningkatkan risiko kanker endometrium dan dapat juga dapat lebih merusak untuk kanker ovarium dibandingkan HRT kombinasi. Kemungkinan juga komposisi HRT (progestin sintetik versus progesteron) dapat diasosiasikan dengan beberapa tingkat risiko, yang disebut belakangan memberi risiko lebih rendah untuk kanker payudara⁶⁵.

Kanker paru dilaporkan lebih invasif pada wanita yang mendapat HRT dalam uji kombinasi WHI ketika didiagnosis tapi tidak pada wanita dalam uji estrogen-saja^{66,67}. Masih merupakan isu kontroversial dengan hasil berlawanan di antara berbagai studi. Beberapa studi melaporkan suatu penurunan risiko dengan menarche dini dan menopause lambat dan efek baik atau tanpa efek dari HRT^{68,69}. Kemungkinan status merokok, diferensiasi histologis, adanya ER pada tumor atau faktor tidak diketahui lain atau bias dapat menjelaskan kesenjangan antar studi.

STRATEGI PENAPISAN

Kanker payudara

Penapisan kanker payudara paling banyak dilakukan menggunakan mammogram. Program penapisan nasional tersedia di sebagian besar negara maju tapi masih belum semuanya. Program bervariasi di tiap negara. Rekomendasi paling umum adalah untuk melakukan mammogram tiap 2 tahun mulai usia 50 hingga 74 tahun. Di AS, di beberapa negara bagian 40 tahun merupakan usia awal dan direkomendasikan mammogram tahunan. Terdapat diskusi

yang berlangsung mengenai biaya-manfaat program penapisan di beberapa negara yang telah diimplementasikan selama bertahun-tahun oleh karena kemungkinan *overdiagnosis* dan *overtreatment*. Namun, di negara-negara ini, rasio mortalitas terhadap insidens menurun. Perhatian mengenai *overdiagnosis* merupakan perhatian negara kaya dengan ketersediaan mammogram tinggi. Namun, di banyak negara, payudara wanita tidak diperiksa dan perkembangan pemeriksaan payudara dan mammogram dapat membantu mengurangi mortalitas di negara berkembang. Model ekonomi menunjukkan bahwa, di negara dengan sumber daya menengah bawah, pemeriksaan payudara klinis dilakukan tiap tahun dari usia 40 hingga 60 tahun dapat sama efektifnya dengan penapisan mamografik tiap 2 tahun dalam mengurangi mortalitas kanker payudara tapi dengan biaya yang lebih rendah¹. Namun, hal ini tidak teramati di Cile di mana suatu National Breast Cancer Screening Program, dimulai pada 1998 dan berdasarkan pemeriksaan payudara klinis saja, mempunyai efek terbatas meski dicapai kepatuhan yang relatif tinggi (65% angka kepatuhan tahunan), karena angka *survival* tidak membaik. Pedoman baru dapat diusulkan dalam beberapa tahun ke depan dengan menstratifikasi penapisan pada populasi risiko tinggi di negara maju atau menggunakan teknologi diagnosis alternatif, meliputi ultrasonografi pada populasi Asia oleh karena kepadatan payudara yang lebih tinggi. Namun, sejauh ini, pemeriksaan payudara sendiri dan pemeriksaan klinis dikombinasikan dengan mammogram tetap menjadi baku emas dalam penapisan kanker payudara.

Kanker serviks

Penapisan kanker serviks telah diimplementasikan di sebagian besar negara maju dan diasosiasikan dengan penurunan kuat dan signifikan dalam insidens dan mortalitas.

Sejak diperkenalkannya penapisan kanker serviks di Australia, jumlah kasus baru kanker serviks telah menurun dari 1092 pada 1991 menjadi 778 pada 2008 dan angka mortalitas dibakukan-usia menurun dari 3,9 menjadi 1,9 per 100.000 wanita selama periode waktu yang sama. Di Selandia Baru, insidens kanker serviks menurun sebesar 40% dan mortalitas sebesar 60% sejak diperkenalkannya penapisan. Baik Australia maupun New Zealand mempunyai program vaksinasi HPV nasional gratis untuk gadis dan wanita muda. Australia mencanangkan program vaksinasi untuk pria muda pada Februari 2013; negara-negara Kepulauan Pasifik afiliasi AS dan Perancis memperkenalkan program vaksinasi HPV selama 2007–2010 dan Kiribati, diikuti oleh Kepulauan Cook dan Fiji pada 2011–2012⁷⁰⁻⁷².

Juga di Eropa Barat, insidens kanker serviks telah menurun, tapi tidak setara tiap negara. Di Perancis, misalnya, insidens dan mortalitas kanker serviks menurun sebesar empat kali lipat

dan dua kali lipat, antara 1976 dan 1996 oleh penapisan individual; 70% dari kanker invasif didiagnosis pada wanita yang belum menjalani penapisan dalam 4 tahun terakhir. Vaksinasi HPV telah diimplementasikan di Perancis untuk remaja dan dewasa muda wanita, tapi kepatuhan masih rendah di bawah 30% dan vaksinnnya cukup mahal.

Di AS, pedoman untuk pemeriksaan Pap untuk kanker serviks telah berubah selama beberapa tahun terakhir dan wanita berusia 30–65 tahun kini disarankan untuk melakukan pemeriksaan ini tiap 5 tahun sekali.

Untuk negara berkembang, WHO merekomendasikan bahwa *Pap smear* sebaiknya dilakukan, dimulai pada usia 30 tahun, setiap 10 tahun⁷³. Di Afrika Selatan diproyeksikan bahwa implementasi penuh rekomendasi ini akan menurunkan insidens kanker serviks sebesar 70%⁷⁴, dan biayanya terjangkau (sekitar R60 atau US\$7 tiap *smear*). Kebijakan resmi adalah mengikuti pedoman WHO. Namun, di Afrika Selatan, belum diimplementasikan secara penuh, dan tanpa kepemimpinan yang kuat, perbaikan manajemen dan penguatan sistem pelayanan-kesehatan, tampak belum memungkinkan. Pada tingkat populasi, juga ditemukan perlunya edukasi untuk mengikuti penapisan *Pap smear* untuk mendeteksi kanker serviks sesegera mungkin ketika gejala muncul (misal, perdarahan postkoital, duh tubuh vaginal).

Di masa yang akan datang, inokulasi HPV mungkin dapat dilakukan, tapi untuk saat ini biaya (\$270 untuk tiga dosis) masih membuat vaksinasi sulit dilakukan secara luas. Negosiasi untuk menurunkan biaya kini sedang berjalan dengan tujuan menyediakan cakupan luas di populasi untuk gadis remaja, sebelum mereka memulai aktivitas seksual.

Kanker kolon

Pemeriksaan darah samar tinja (FOBT) merupakan pemeriksaan penapisan yang paling luas digunakan untuk kanker kolorektal dan merupakan satu-satunya pemeriksaan penapisan yang saat ini direkomendasikan oleh Uni Eropa. Konsepnya melibatkan deteksi darah dalam tinja. Pemeriksaan ini tidak invasif, murah, mudah digunakan, dan dapat dilakukan di rumah. Karena kanker kolorektal hanya berdarah secara intermiten, FOBT harus diulang baik tiap tahun atau dua tahun sekali. Terdapat dua pemeriksaan yang tersedia, pemeriksaan darah samar tinja *guaiac* dan pemeriksaan imunokimia tinja. Suatu meta-analisis Cochrane mengkuantifikasi penurunan relatif mortalitas sebesar 16%⁷⁵. Namun, terdapat sensitivitas rendah untuk kanker kolorektal (25–38%) dan adenoma lanjut (16–31%) dengan sensitivitas metode pertama (61–91%) kemungkinan lebih tinggi daripada metode kedua (27–67%)²⁵.

Sigmoidoskopi fleksibel juga memungkinkan diagnosis lesi kolon serta biopsi jaringan dan pengangkatan polip, tapi hanya pada bagian distal kolon. Penapisan dengan sigmoidoskopi

mengurangi mortalitas dari kanker kolorektal sebesar 22–31% dan insidens sebesar 18–23% pada uji acak di mana tingkat kepatuhannya tinggi²⁵.

Kolonoskopi merupakan alat diagnostik terbaik tapi belum dievaluasi pada uji acak hingga kini. Beberapa data dari kohort melaporkan penurunan insidens sebesar 67–77% dan mortalitas sebesar 31–65%²⁵.

Kolonoskopi virtual merupakan teknik baru yang belum menemukan tempat dan indikasi tapi dapat menjanjikan karena lebih tidak invasif. Namun, diasosiasikan dengan radiasi (untuk versi CT) dan masih mahal.

Tiap teknik mempunyai kelebihan dan keterbatasan berdasarkan ketersediaan di negara atau kawasan tertentu. Kebijakan kesehatan harus diadaptasi untuk risiko relatif dan absolut dan biaya potensial.

Kanker endometrium dan ovarium

Belum ada rekomendasi penapisan untuk kanker endometrium dan ovarium. Belakangan, strategi ovariektomi profilaktik (pembedahan pengurangan risiko) telah diusulkan untuk wanita dengan riwayat keluarga kuat dan karier mutasi BRCA1/2. Pasien dengan riwayat famili kuat berupa kanker endometrium, ovarium dan kolorektal dapat mewarisi sindroma Lynch (sindroma kanker kolorektal non-poliposis herediter) yang meningkatkan risiko seumur hidup untuk terjadinya kanker endometrium dan ovarium. Maka, penting untuk mengembangkan metode pencegahan klinis dan edukasi yang dapat berkontribusi terhadap diagnosis kanker-kanker ini pada stadium yang lebih baik.

Praktisi harus sadar akan faktor predisposisi untuk stimulasi estrogen berlebih dari endometrium seperti riwayat anovulasi lama, obesitas/diabetes, tekanan darah tinggi, iregularitas menstruasi, atau penggunaan jangka panjang estrogen tak terbandung atau tamoxifen. Kanker endometrium sebaiknya disingkirkan pada pasien perimenopause dan postmenopause dengan perdarahan vaginal abnormal. Pemeriksaan histologi endometrium sebaiknya dilakukan pada semua pasien yang dicurigai kanker endometrium.

Upaya terkini telah dilakukan untuk mengusulkan sejumlah algoritma meliputi gejala klinis untuk memperbaiki diagnosis kanker⁷⁶.

Perubahan kebiasaan buang air besar, gangguan digestif baru, nyeri atau distensi abdominal, gangguan berkemih dan hematuria merupakan semua tanda potensial kanker ovarium dan jika ada, sebaiknya dilakukan pemeriksaan yang sesuai, seperti ultrasonografi pelvis. Edukasi pasien sebaiknya dirancang sehingga wanita menyadari awitan tanda-tanda tersebut merupakan pertanda untuk berkunjung ke dokter.

STRATEGI PREVENTIF

World Cancer Research Fund (WCRF) dan American Institute of Cancer Research (AICR) telah mengeluarkan rekomendasi untuk diet, aktivitas fisik, dan pengendalian berat badan untuk pencegahan kanker⁷⁷. Hal ini meliputi (Tabel 2):

Tabel 2 Strategi pencegahan

-
- Stop merokok
 - Kontrol berat badan
 - Olah raga (minimal 2–3 jam/minggu)
 - Konsumsi alkohol < 15 g/hari
 - Diet tinggi sayuran, serat dan buah (5 buah dan sayur/hari), diet rendah lemak hewani dan porsi rendah karbohidrat

(1) Menghentikan merokok yang dapat menurunkan risiko meninggal akibat kanker lebih besar dari 20%.

(2) Mengendalikan asupan alkohol. Wanita risiko rendah disarankan untuk membatasi asupan alkohol harian tidak lebih dari 15 g/hari sedangkan aturan yang lebih ketat direkomendasikan untuk wanita dengan risiko tinggi kanker payudara, kolon atau endometrium⁷⁸.

(3) Olahraga tingkat menengah setidaknya 2–3 jam/pekan telah ditunjukkan mengurangi sebagian besar kanker dan dapat membantu mengurangi indeks massa tubuh dan resistensi insulin. Mekanisme yang bertanggungjawab untuk efek inhibisi aktivitas fisik terhadap proses karsinogenik adalah penurunan efek insulin dan *insulin-like growth factor*, berkurangnya pembentukan radikal bebas, modulasi proses imun dan efek langsung terhadap tumor⁷⁹. Selain itu, aktivitas fisik meningkatkan motilitas usus dan dapat membantu mengurangi insidens kanker payudara⁸⁰.

(4) Diet sehat mengkombinasikan asupan buah, serat dan sayur, asupan rendah lemak hewani, dan proporsi rendah karbohidrat dengan indeks glikemik tinggi dapat membantu mengurangi beban banyak penyakit. Diet sangat berpengaruh pada risiko kanker kolorektal, payudara dan endometrium; perubahan kebiasaan makan dapat berkurang hingga 70% beban kanker kolon²⁴.

Aplikasi rekomendasi WCRF dan AICR telah dievaluasi dalam studi EPIC⁸¹. Menggunakan batasan yang direkomendasikan untuk konsumsi daging merah dan terproses (daging merah ≤ 500 g/pekan dan daging terproses ≤ 3 g/hari), alkohol (≤ 10 g/hari), buah dan sayuran ≥ 400

g/hari) dan serat diet \geq 25 g/hari), untuk aktivitas fisik (2 jam/pekan dengan aktivitas fisik menengah, atau 30 menit/hari untuk bersepeda/olahraga) dan indeks massa tubuh normal (BMI, 18,5–24,9 kg/m²), suatu sistem skoring digunakan dengan rentang 0–6 untuk pria dan 0–7 untuk wanita, di mana skor yang lebih tinggi mengindikasikan kesesuaian yang lebih besar dengan rekomendasi. Keseluruhan, peningkatan satu poin dalam skor diasosiasikan dengan 5% (95% CI 3–7%) risiko lebih rendah untuk terjadinya kanker apa pun. Pengurangan risiko pada partisipan dengan kategori skor lebih tinggi dibandingkan dengan kategori pertama adalah sebesar 16% untuk kanker payudara, 27% untuk kanker kolorektal, 14% untuk kanker paru, dan 23% untuk kanker endometrium (tren $p = 0,05$). Skor lebih tinggi tidak berasosiasi signifikan dengan risiko lebih rendah untuk kanker ovarium. Keseluruhan, 12,6% (95% CI 3,6–21,4%) dari semua kanker telah dicegah dalam seluruh populasi studi⁸¹. Yang menarik, terdapat asosiasi positif antara tingkat edukasi tinggi dan skor tinggi. Asosiasi antara skor yang lebih tinggi dan potensi penurunan mortalitas kanker signifikan di Inggris, Italia dan Denmark untuk wanita. Perlu dicatat bahwa sukarelawan yang berpartisipasi dalam studi EPIC lebih mungkin untuk lebih sehat dibandingkan populasi umum dan maka dari itu manfaat gaya hidup mungkin kurang diperhatikan dalam studi Eropa ini⁸¹. WCRF/AICR telah mengestimasi bahwa atensi terhadap diet, nutrisi, aktivitas fisik plus normalisasi IMT dapat menyebabkan pengurangan semua kanker sebesar 26% (6–42%) di Inggris, 24% (7–40%) di AS, 19% (3–31%) di Brazil dan 20% (5–37%) di Cina⁷⁷.

KAPAN WANITA SEBAIKNYA BERKONSULTASI MENGENAI GEJALA?

Suatu *follow-up* sistematis setidaknya sekali setahun oleh praktisi terlatih direkomendasikan untuk tiap wanita paruh baya dan lebih tua. Hal ini memungkinkan evaluasi individu yang berisiko untuk tiap penyakit potensial terkait dengan penuaan. Selain itu, edukasi akan dilakukan secara rutin untuk mengaplikasikan strategi preventif yang dilaporkan di atas.

Sementara itu, gejala yang memerlukan konsultasi:

- Perdarahan vaginal abnormal, nyeri abdomen atau panggul, distensi, duh tubuh vaginal abnormal, hematuria, atau rektorrhagia dapat mengungkap suatu kanker endometrium, ovarium atau kolon.
- Duh tubuh puting payudara atau palpasi benjolan, indurasi zona lokal payudara, abnormalitas kulit di area payudara (retraksi kulit atau puting, ‘peau d’orange’) dapat mengindikasikan kanker payudara.

- Batuk yang tidak biasa, sesak, batuk darah atau nyeri dada dapat mengungkap suatu kanker paru.
- Terjadinya trombosis vena pada wanita tanpa riwayat keluarga dapat mengungkap suatu kanker dan memerlukan beberapa pemeriksaan pelengkap.

Sebagai kesimpulan, insidens kanker meningkat sebagai konsekuensi dari usia harapan hidup yang lebih panjang di negara maju dan berkembang. Program kesehatan nasional wajib untuk mengimplementasikan penapisan dan untuk memperbaiki manajemen individual. Koreksi aktif dari faktor risiko yang dapat diubah dengan memotivasi wanita dapat membantu mengurangi prevalensi dan agresivitas kanker. Terakhir, edukasi wanita sehingga mereka sadar akan cara-cara untuk memperbaiki kesehatan umum mereka, untuk meminimalkan faktor risiko mereka sendiri dan untuk mengidentifikasi tanda perubahan kesehatan mereka sendiri yang dapat menjadi pertanda kanker akan membantu mengurangi beban penyakit dan dapat membantu mengurangi latennya diagnosis sehingga memperbaiki prognosis untuk tumor yang terdeteksi pada stadium dini, terutama pada negara-negara yang kurang berkembang di dunia.

Conflict of interest Honorarium telah diterima oleh Profesor Gompel untuk kegiatan kuliah dan konsultasi dari Bayer, Pfizer, Richter, Shire and Viropharma; Prof Baber untuk kegiatan kuliah dari Merck Sharp and Dohme; Dr de Villiers untuk kegiatan kuliah dari Bayer, Merck, dan Pfizer serta sebagai anggota *Advisory Board for Amgen*; Profesor Santen sebagai anggota *Advisory Board for Pfizer*; Profesor Shapiro sebagai anggota *Advisory Boards for Bayer Schering and Merck*; Profesor Villaseca untuk kegiatan kuliah dan sebagai anggota *Advisory Board for Glaxo Smith & Kline*. Dr Shah dan Profesor Huang melaporkan tanpa *conflict of interest*.

Sumber keuangan Nol.

References

1. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, *et al.* Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. *Lancet Oncol* 2011;12:387–98
2. Regional mortality information system. Regional Health Observatory, Pan American Health Observatory (PAHO), 2011. http://ais.paho.org/hip/viz/mort_chapters_en.asp

3. <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-2010-patterns-broad-cause-group>
4. Lozano R, Naghavi M, Forman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128
5. <http://globocan.iarc.fr/> Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
6. World Health Organization, mortality database.
http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html
7. Forouzanfar MH, Forman KJ, Delossantos AM, *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461–84
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584–94
9. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecol Oncol* 2013 May 23; Epub ahead of print
10. Chia KS, Reilly M, Tan CS, *et al.* Profound changes in breast cancer incidence may reflect changes into a Westernized lifestyle: a comparative population-based study in Singapore and Sweden. *Int J Cancer* 2005;113:302–6
11. Lin CH, Chen YC, Chiang CJ, *et al.* The emerging epidemic of estrogen-related cancers in young women in a developing Asian country. *Int J Cancer* 2012;130:2629–37
12. Khokhar A. Breast cancer in India: where do we stand and where do we go? *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4861–6
13. Huo D, Ikpatt F, Khramtsov A, *et al.* Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4515–21
14. Yip CH, Taib NA, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:369–4
15. Su Y, Zheng Y, Zheng W, *et al.* Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:292
16. Ly M, Antoine M, Andre F, *et al.* [Breast cancer in Sub-Saharan African women: review]. *Bull Cancer* 2011;98:797–806
17. Tay SK, Ngan HY, Chu TY, Cheung AN, Tay EH. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Vaccine* 2008;26(Suppl 12):M60–70
18. Domingo EJ, Noviani R, Noor MR, *et al.* Epidemiology and prevention of cervical cancer in Indonesia, Malaysia, the Philippines, Thailand and Vietnam. *Vaccine* 2008;26:5:M71–9
19. Bailie R. The epidemiological basis for cervical cancer screening. *S Afr Med J* 1995;85:8–10
20. Department of Health, Medical Research Council, OrcMacro. *South African Demographic and Health Survey 2003*. Pretoria: Department of Health, 2007

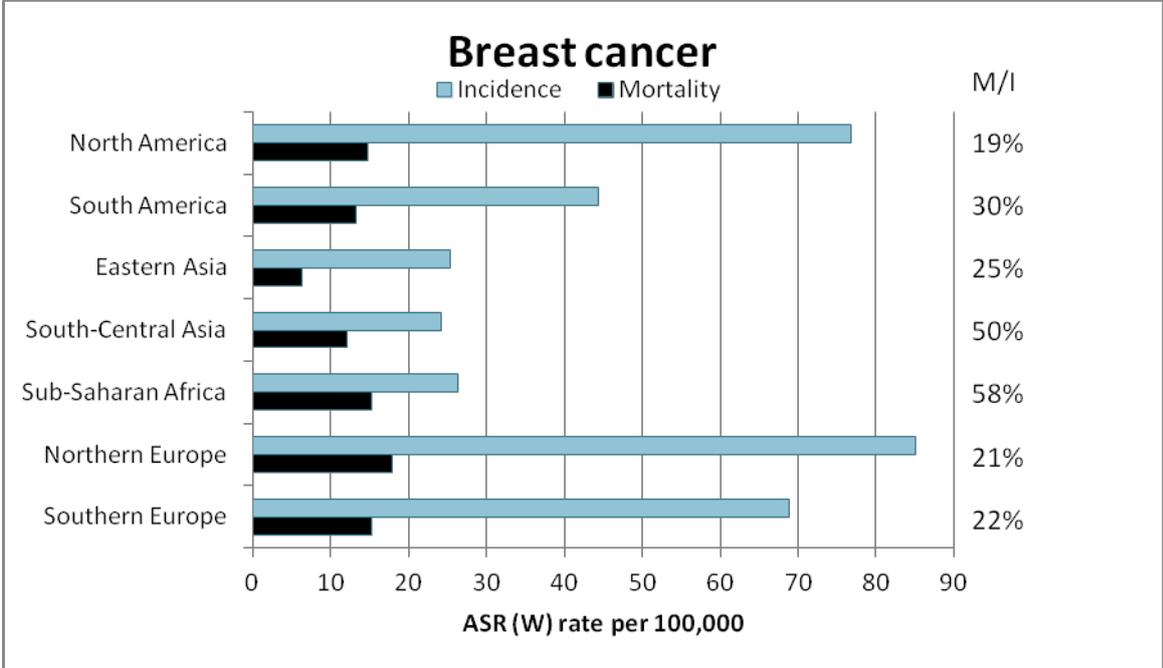
21. Travis WD, Brambilla E, Noquchi M, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85
22. Lee PN, Forey BA. Indirectly estimated absolute lung cancer mortality rates by smoking status and histological type based on a systematic review. *BMC Cancer* 2013;13:189
23. Yano T, HJaro A, Shikada Y, *et al.* Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol* 2011;16:287–93
24. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–7
25. Garborg K, Holme O, Loberg M, *et al.* Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1963–72
26. Geier AS, Wellmann J, Wellmann I, *et al.* Cancer detection rates following enrolment in a disease management programme for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013 May 31; Epub ahead of print
27. Zendejdel K, Nyran O, Ostenson CG, *et al.* Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1797–800
28. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, *et al.* Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012;120:998–1004
29. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol* 2013;129:258–64
30. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60
31. Gao CM, Ding JH, Li SP, *et al.* Active and passive smoking, and alcohol drinking and breast cancer risk in chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:993–6
32. Golzarand M, Mirmiran P, Jessri M, *et al.* Dietary trends in the Middle East and North Africa: an ecological study (1961 to 2007). *Public Health Nutr* 2012;15:1835–44
33. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 2012;307:491–7
34. Garg C, Khan SA, Ansari SH, Garg M. Prevalence of obesity in Indian women. *Obes Rev* 2010;11:105–8
35. Gupta R, Deedwania PC, Achari V, *et al.* Normotension, prehypertension, and hypertension in urban middle-class subjects in India: prevalence, awareness, treatment, and control. *Am J Hypertens* 2013;26:83–94
36. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:223–7
37. Chang Y, Schechter CB, van Ravesteyn NT, *et al.* Collaborative modeling of the impact of obesity on race-specific breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:823–35
38. Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E-Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008;60:19–30
39. Ogundiran TO, Huo D, Adenipekun A, *et al.* Body fat distribution and breast cancer risk: findings from the Nigerian breast cancer study. *Cancer Causes Control* 2012;23:565–74

40. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35
41. Larsson S, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556–65
42. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920–31
43. Morrison DS, Parr CL, Lam TH, et al. Behavioural and metabolic risk factors for mortality from colon and rectum cancer: analysis of data from the Asia-pacific cohort studies collaboration. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1083–7
44. Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:342–9
45. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1601–8
46. Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, et al. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004;108:901–6
47. Minami Y, Nishino Y, Tsubono Y, et al. Increase of colon and rectal cancer incidence rates in Japan: trends in incidence rates in Miyagi Prefecture, 1959-1997. *J Epidemiol* 2006;16:240–8
48. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:582–97
49. Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control* 2004;15:743–57
50. Li G, Ma D, Zhang Y, et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013;16:346–57
51. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, et al. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002;52:301–9
52. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, et al. Smoking duration before first childbirth: An emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2013;24:1347–56
53. Kaushal M, Mishra AK, Sharma J, et al. Genomic alterations in breast cancer patients in betel quid and non betel quid chewers. *PLoS One* 2012;7:e43789
54. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 May 13; Epub ahead of print
55. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, et al. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer Epidemiol* 2013;37:374–7
56. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5:13
57. Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–54

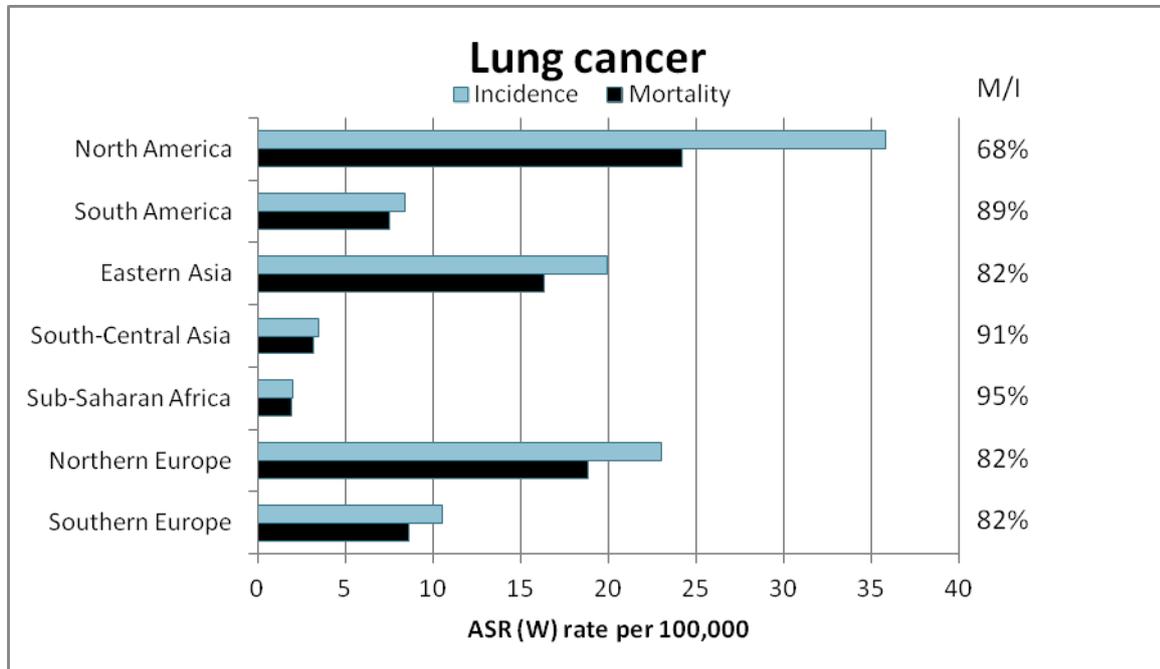
58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
59. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
60. Fenton A, Panay N. The Women's Health Initiative – a decade of progress. *Climacteric* 2012;15:205–94
61. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57–64
62. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, *et al.* Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:2146–51
63. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 2012;15:241–9
64. Anderson GL, Chlebowski RT, Araqaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
65. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
66. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21
67. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51
68. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, *et al.* Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:900–11
69. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14
70. <http://www.cancerscreening.gov.au>
71. <http://www.nsu.govt.nz>
72. WHO 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization, 2008
73. World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2002
74. Hoffman M, Cooper D, Carara H, *et al.* Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol* 2003;32:573–7
75. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2013;63:11–21

77. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. In *Food, Nutrition and Physical Activity: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2009
78. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, *et al*. Moderate alcohol use and health: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 ;23:487–504
79. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57–88
80. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, *et al*. Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:1667–78
81. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al*. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63

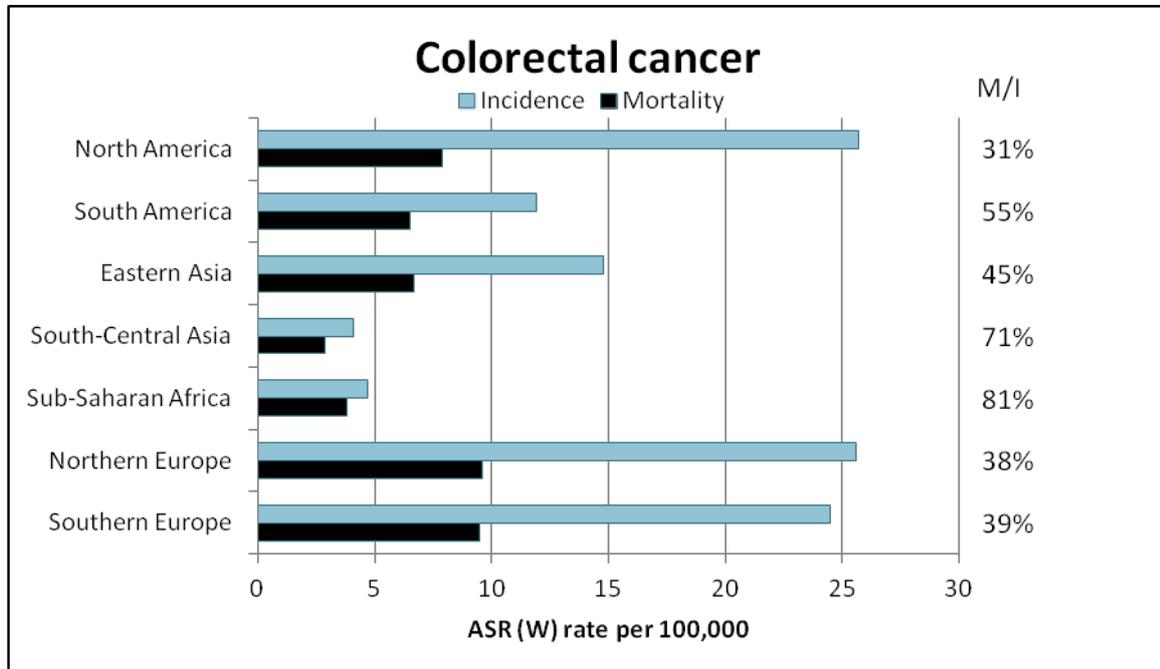
Gambar 1 Kejadian kanker payudara dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di tujuh wilayah utama dunia (ASR (W)) (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



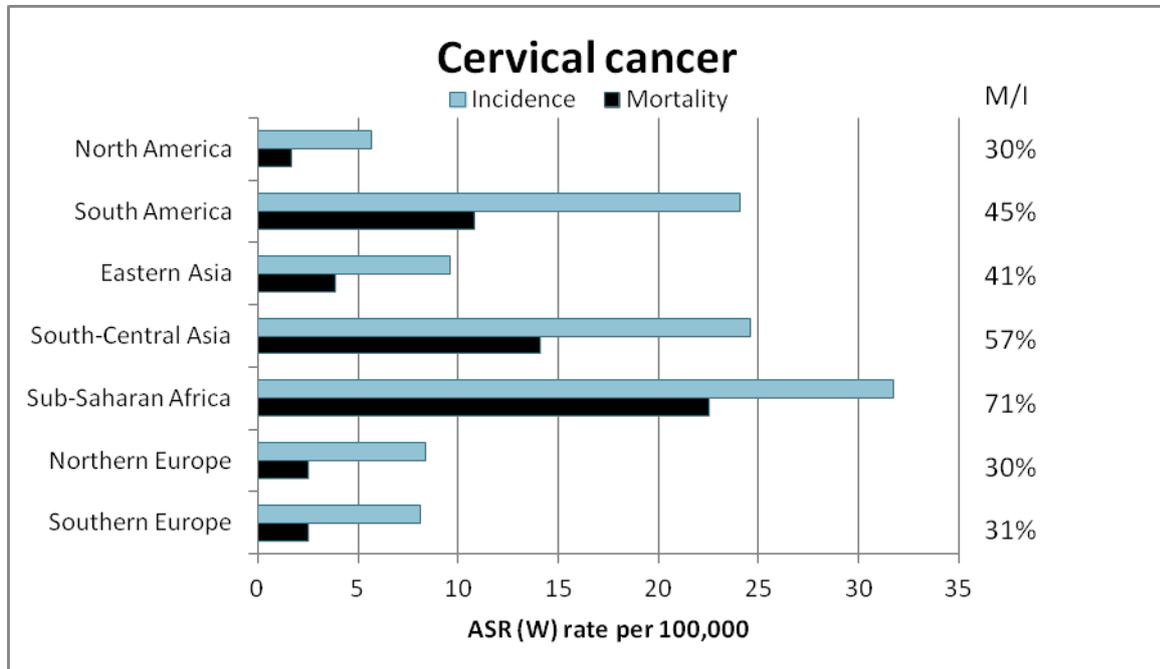
Gambar 2 Kejadian kanker paru dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di tujuh wilayah utama dunia (from Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



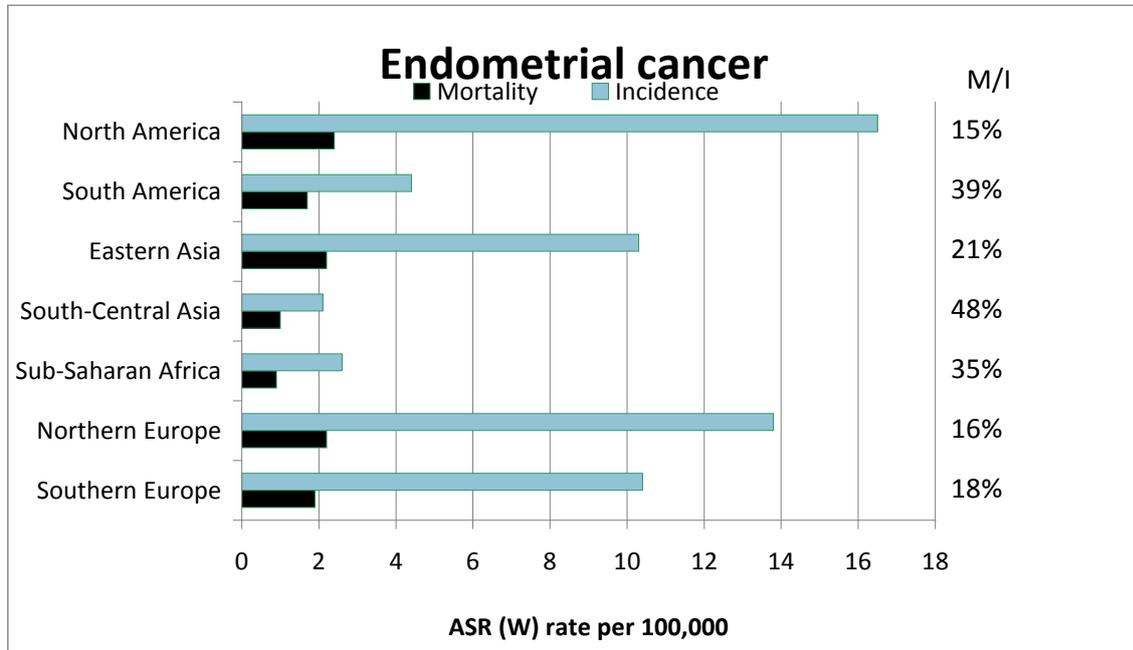
Gambar 3 Kejadian kanker kolorektal dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di tujuh wilayah utama dunia (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



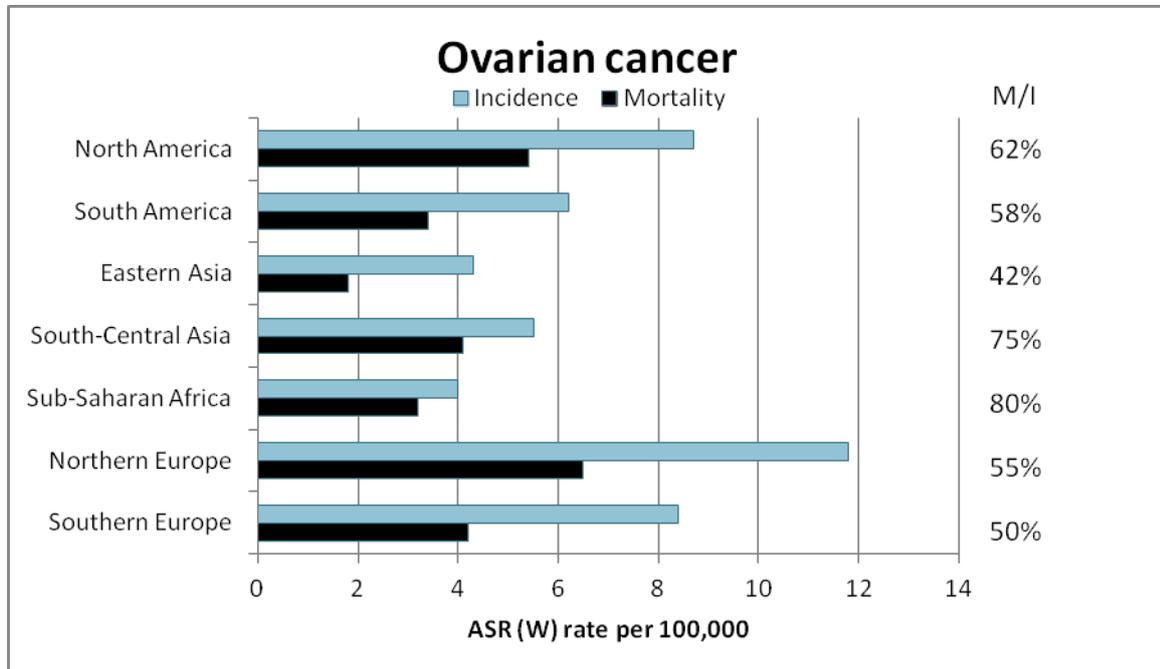
Gambar 4 Kejadian kanker leher rahim dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di tujuh wilayah utama dunia (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



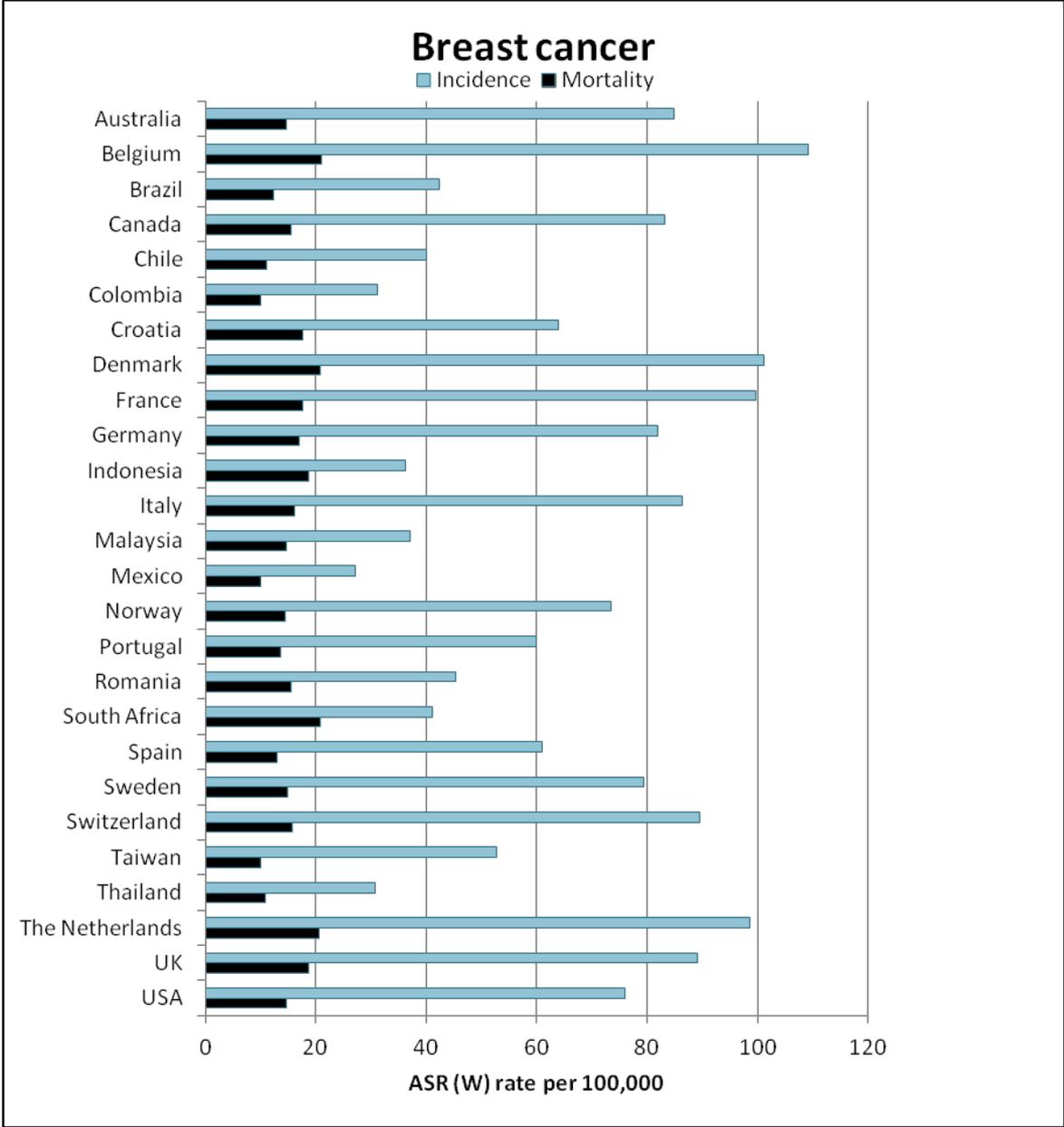
Gambar 5 Kejadian kanker endometrium dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di tujuh wilayah utama dunia (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



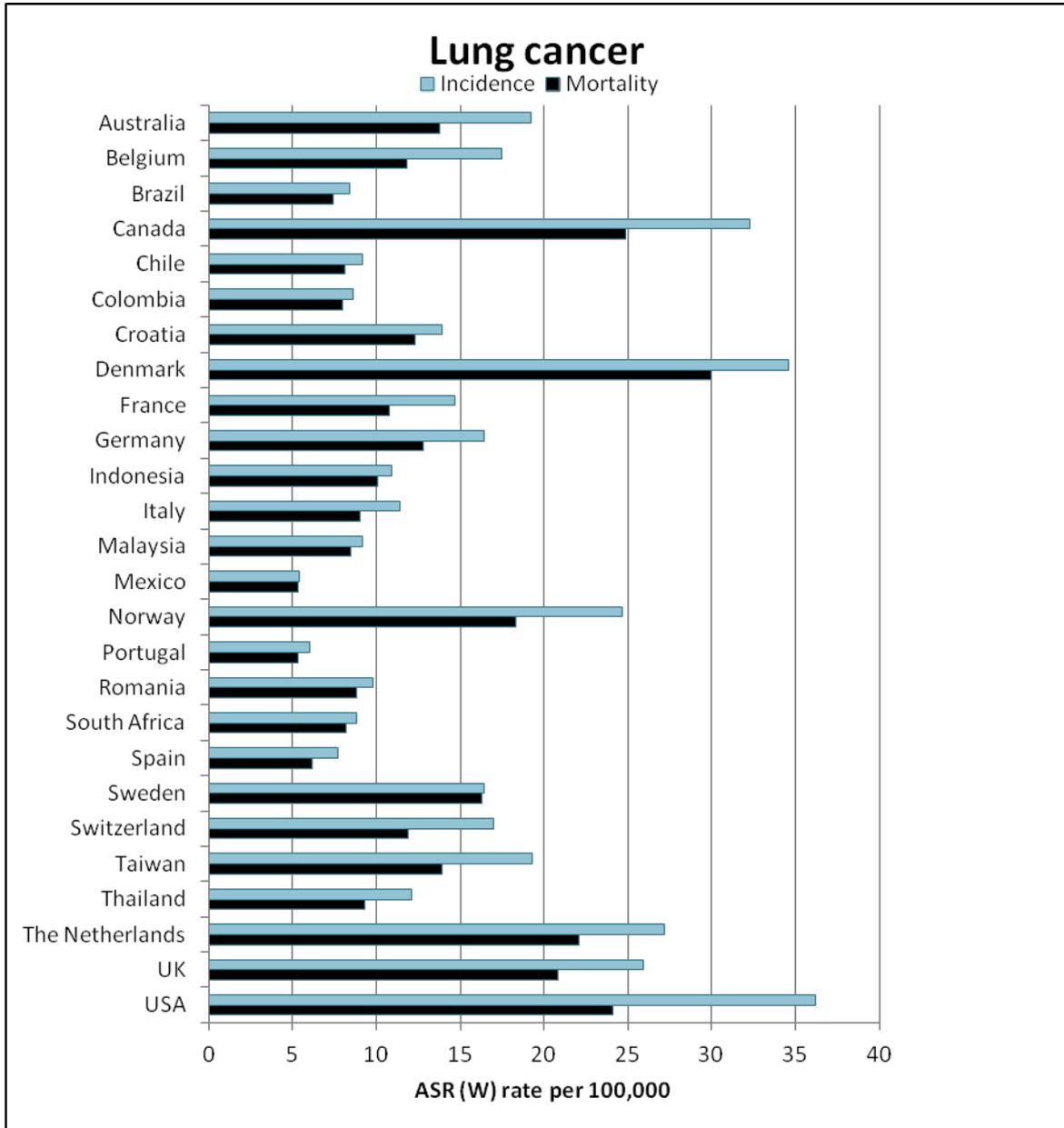
Gambar 6 Kejadian kanker ovarium dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di tujuh wilayah utama dunia (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



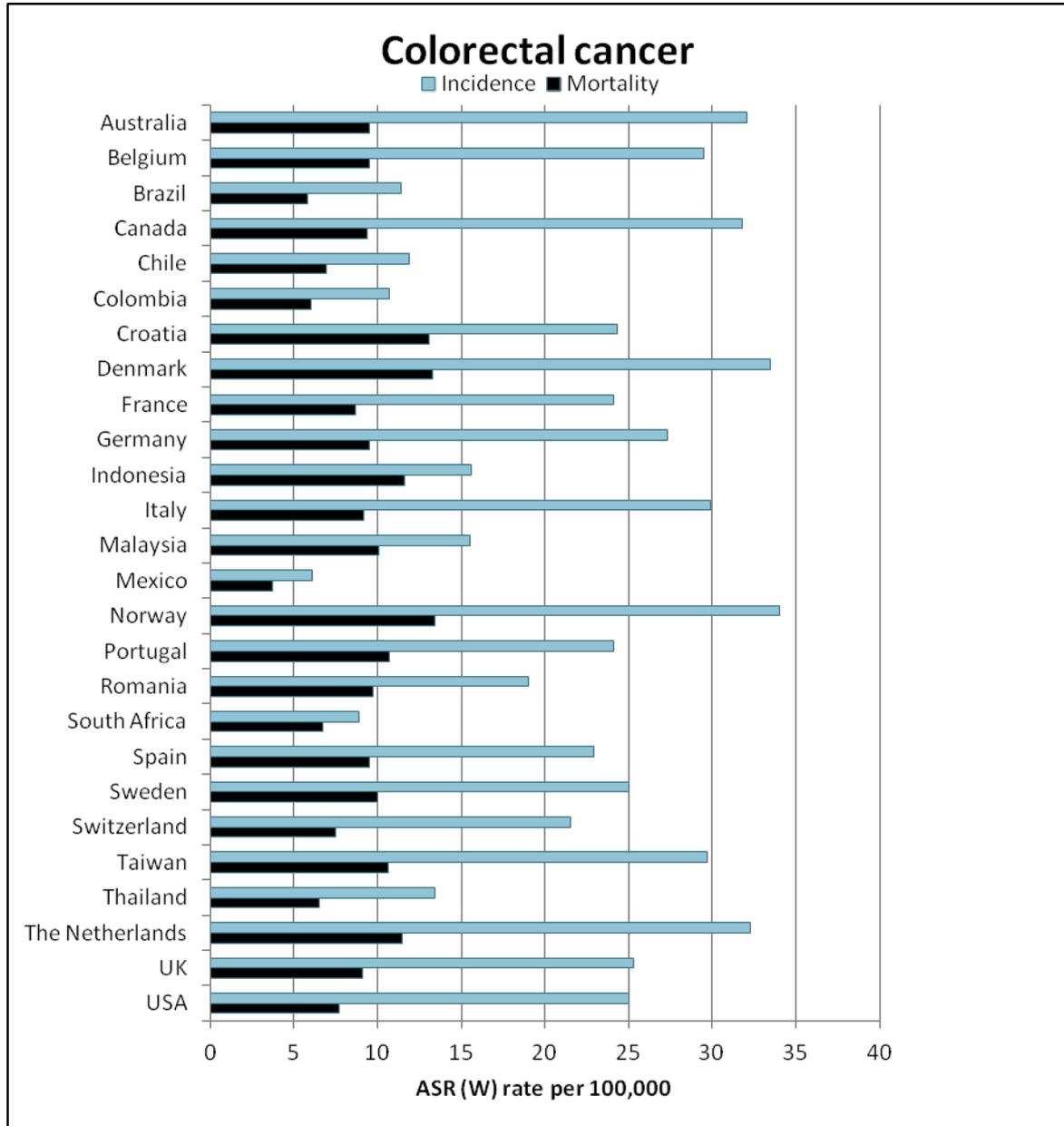
Gambar Suplemen 1 Kejadian kanker payudara dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di beberapa Negara berbeda (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



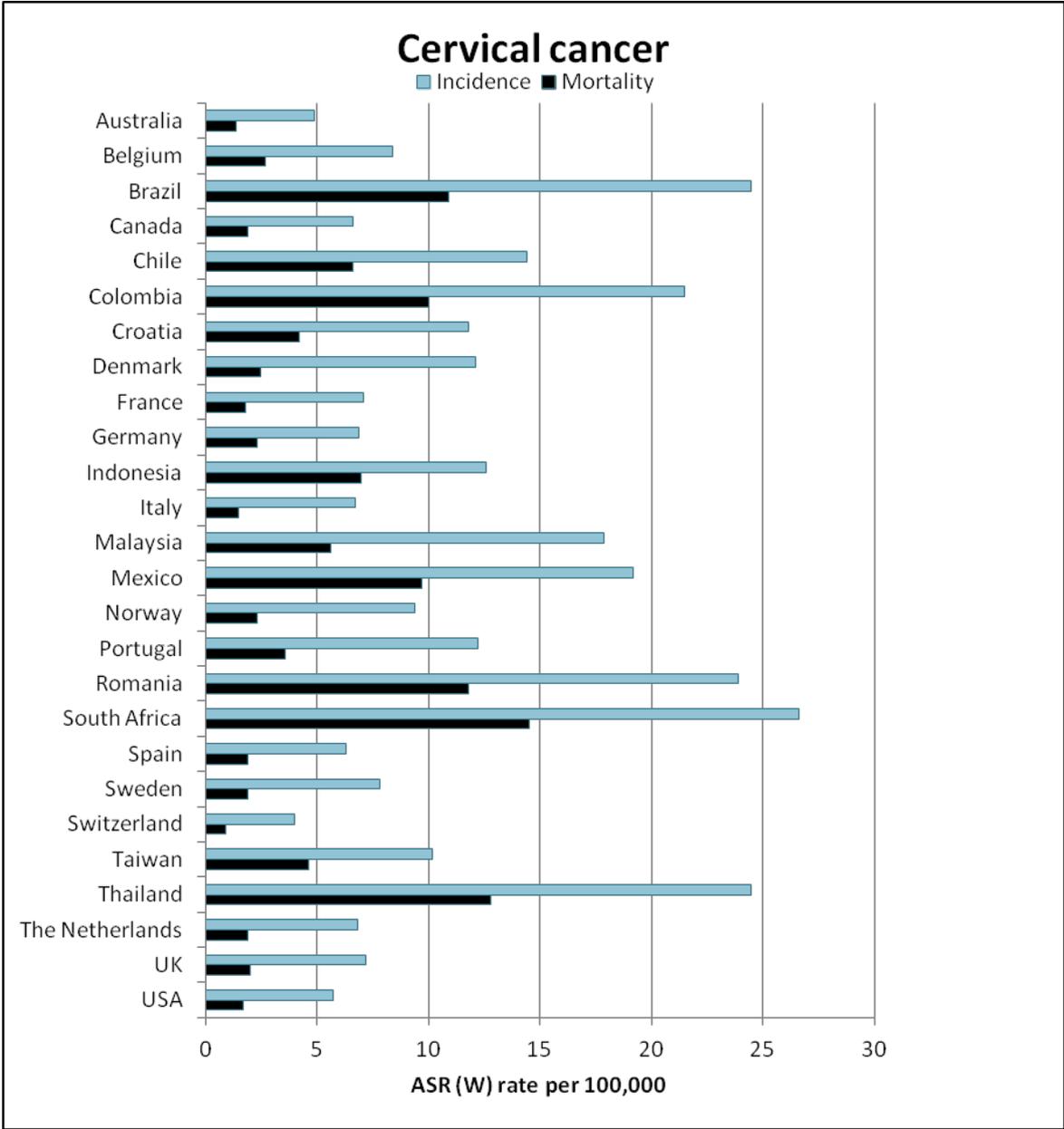
Gambar Suplemen 2 Kejadian kanker paru dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di beberapa Negara berbeda (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



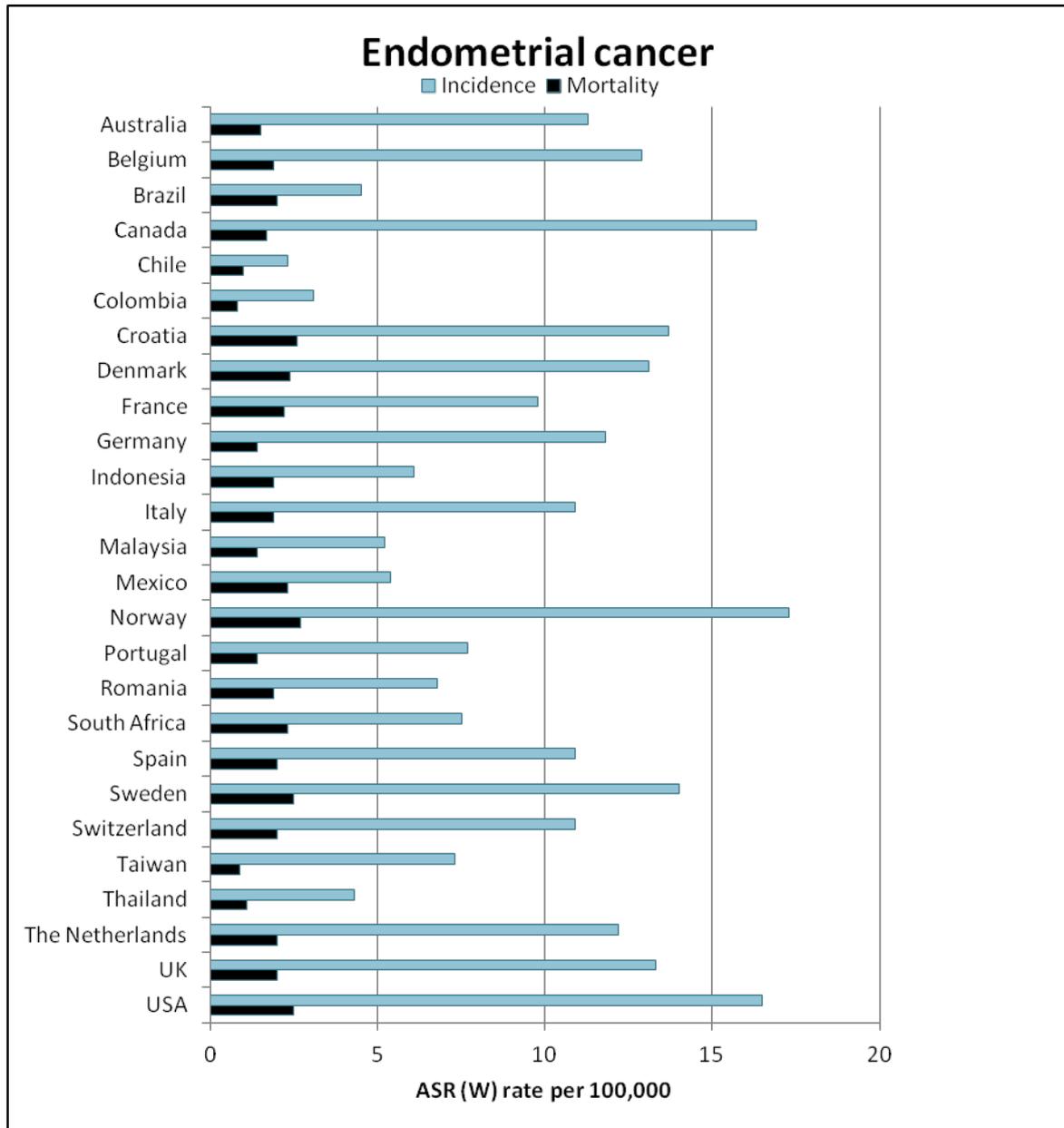
Gambar Suplemen 3 Kejadian kanker kolorektal dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di beberapa Negara berbeda (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



Gambar Suplemen 4 Kejadian kanker leher rahim dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di beberapa Negara berbeda (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



Gambar Suplemen 5 Kejadian kanker endometrium dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di beberapa Negara berbeda (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*



Gambar Suplemen 6 Kejadian kanker ovarium dan angka kematian berdasar angka usia standard pada populasi dunia per 100.000 wanita di beberapa Negara berbeda (Globocan 2008⁵). *M/I, mortality to incidence ratio in percent*

