

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Kanker payudara (selanjutnya disingkat KPD) merupakan salah satu jenis tumor ganas terbanyak pada wanita. Insiden KPD terus meningkat terutama di negara berkembang. Di dunia, berdasarkan data *GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC)*, diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14 juta kasus baru dari keseluruhan jenis kanker. Diperkirakan 43,3 % merupakan KPD dengan penyebab kematian terbanyak pada wanita (12,9 %). Di Amerika pada tahun 2015 terdapat 40.290 wanita meninggal dunia disebabkan KPD (American Cancer Society, 2015).<sup>1,2,3</sup>

Di Indonesia KPD menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh rumah sakit (28,7%), disusul kanker leher rahim (12,8%)(Risksedas, 2013). Setiap tahun terdapat 40 kasus per 100.000 wanita. Pada tahun 2013 KPD merupakan penyebab terbanyak kematian akibat penyakit kanker pada wanita yang dirawat di rumah sakit. Insiden kanker payudara etnis Minang yang dirawat di RS Dr M Djamil Padang juga meningkat, pada tahun 2013 kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering dirawat di RS M Djamil Padang dan merupakan penyebab kematian akibat kanker paling sering pada wanita.<sup>4,5,6</sup>

Banyak faktor yang mempengaruhi prognosis KPD yaitu usia, status menopausal, ukuran tumor, *grading* histologi serta keterlibatan kelenjar getah bening dan analisa penanda biologis tumor primer yaitu reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *Human Epidermal Growth Factor receptor 2* (HER2) dan Ki67. Perou memberikan klasifikasi tentang subtipe intrinsik KPD yaitu luminal A (ER+, PR+, HER2- dan Ki67 rendah), luminal B (ER+ , PR+, HER2-/HER2+, Ki67 tinggi), *HER2-overexpression* (ER-, PR- HER2+) dan *basal like* atau *triple negative* (ER-, PR-, HER2-). Kelompok luminal merupakan jenis yang

paling sering dijumpai yaitu 70 %, sedangkan HER 2 (+3) 15-20 % dan *Triple negative* 10-15 %.<sup>7,8,9,10</sup>

KPD merupakan penyakit yang heterogenik. Setiap tipe memiliki karakteristik yang berbeda sehingga terapi berbeda dan prognosinya tidak sama. Terapi hormonal diberikan kepada pasien dengan pemeriksaan reseptor hormon positif seperti pada tipe luminal. Sedangkan terapi target diberikan kepada pasien yang menunjukkan hasil positif HER-2. Sebagai acuan prognosis, beberapa literatur mengatakan bahwa prognosis cenderung baik jika terdapat adanya ekspresi ER dan atau PR pada pemeriksaan imunohistokimia. Sebaliknya, prognosis dikatakan buruk jika didapatkan hasil HER2 (+3) dan reseptor hormonal negatif.<sup>11,12</sup>

Aryandono dkk di Yogyakarta pada tahun 2006 mendapatkan ER(+) 52,1%, PR (+) 48,5 %, HER2 (+++) 44,9%. Sedangkan pada tahun 2011 Rumah Sakit Kanker Dharmais didapatkan ER/PR(+) sebesar 40% HER2 (+++) sebesar 45 %. Penelitian Khambri dkk di Padang tahun 2015 ER(+) 46.7 %, PR(+) 36.7%, HER2 (+++) 35.8 %, KI67  $\geq$ 14% 81.7 %, AR(+) 85% dan TNBC 22.5%.<sup>13</sup>

Subtipe *Human epidermal growth factor receptor* ( HER2 ) adalah subtipe karsinoma payudara dengan ditandai ekspresi ER dan PR negatif tetapi ekspresi HER2 positif. HER2 merupakan satu-satunya reseptor yang ligannya belum dikenali, namun reseptor ini memiliki kecenderungan untuk berikatan dengan reseptor lain untuk membentuk heterodimer dengan HER yang lain. HER2 yang telah mengalami heterodimerisasi merupakan jalur transduksi sinyal yang paling poten dibandingkan dengan dimer yang dibentuk oleh HER lain.<sup>14,15</sup>

Banyak penelitian menghubungkan amplifikasi dan overekspresi HER2 dengan faktor prognosis buruk KPD seperti ukuran tumor yang besar, derajat diferensiasi buruk, kecepatan mitosis tinggi, aktivitas proliferasi tinggi, kelenjar limfe positif, adanya metastasis hematogen. Bilous *et al* (2003) mendapatkan bahwa ekspresi HER2 tertinggi pada KPD jenis

duktal invasif dengan derajat keganasan tinggi ( 24%) dan hubungan antara HER-2 dengan kekambuhan dan angka ketahanan hidup yang pendek, terutama pada kelenjar limfe positif<sup>16,17,18,19</sup>.

Toikkanen *et al* (1992) mendapatkan pada penderita dengan HER2 positif mempunyai angka ketahanan hidup sepuluh tahun dan 25 tahun lebih buruk dibandingkan dengan penderita dengan HER-2 negatif ( 31% v 48% dan 31% v 39%, p= 0,004). Penelitian Seshadri *et al* pada 1056 pasien KPD dengan stadium I-III didapatkan HER2+ mempunyai *disease free survival* dan *overall survival* lebih pendek tiga kali lipat dibandingkan dengan HER2 negatif. Aryandono pada tahun 2006 mendapatkan HER2(+3) yang telah diterapi dengan lengkap mempunyai angka kematian 47% dibandingkan dengan HER2 negatif 21%.<sup>20,21</sup>

Terapi adjuvan merupakan terapi lanjutan setelah dilakukan tindakan. Trastuzumab merupakan salah satu terapi target sebagai antibodi monoklonal yang pada beberapa studi terbukti memperbaiki *survival* baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi pada penderita kanker payudara dengan metastase. Imunohistokimia digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein HER2. HERA trial mendapatkan Trastuzumab meningkatkan *survival* KPD HER2(+3) stadium awal dan pada stadium lanjut meningkatkan *disease free progression*.<sup>22</sup>

Studi mengenai Trastuzumab terus berkembang terutama dalam kombinasi kemoterapi bagi pasien KPD. Karena merupakan obat yang relatif telah lama dipasarkan, dapat dilakukan analisis efektifitas jangka panjang. Sebagai terapi adjuvant, hingga kini telah menunjukkan peningkatan efektivitas Trastuzumab dengan mengurangi kekambuhan sebesar 36 – 52% dan mortalitas sebesar 33-37%. Atas dasar tersebut, Trastuzumab kini merupakan suatu terapi adjuvant standar bagi pasien kanker payudara dengan HER2(+). Terlepas dari keberhasilan Trastuzumab dalam pengobatan kasus kanker payudara metastasis dengan

HER2(+3), terdapat sekitar 70% kasus menjadi resisten terhadap terapi dalam kurun waktu 1 tahun dan sekitar 35% kasus tidak menunjukkan respon sama sekali terhadap Trastuzumab.<sup>22,23,24</sup>

Di Indonesia sejak tahun 2010 anti HER2 (Trastuzumab) sudah dimasukkan dalam rangkaian terapi KPD HER2 positif. Memasuki era BPJS, Trastuzumab sebagai terapi target dimasukkan dalam formularium nasional yang diberikan sebanyak 8 siklus dalam waktu 6 bulan.

Distribusi analisis *survival* pasien KPD dengan HER2(+3) di Padang belum diketahui. Hal inilah yang membuat penulis ingin menganalisis *survival* pasien KPD dengan HER2 (+3) di Padang.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka disusunlah rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut :

1. Bagaimanakah distribusi frekuensi KPD HER2(+3) di Kota Padang tahun 2010-2015 berdasarkan faktor usia, KGB axila, ukuran tumor, histopatologi, estrogen,progesteron reseptor dan Ki67.
2. Bagaimanakah hubungan faktor usia, KGB axila, ukuran tumor, histopatologi, estrogen progesteron reseptor, Ki67 terhadap DFS dan OS pada pasien KPD Her2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015.
3. Bagaimanakah *Disease Free Survival* (DFS) pasien KPD HER2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015.
4. Bagaimanakah *Overall Survival* (OS) pasien KPD HER2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015.
5. Bagaimanakah hubungan pengobatan (Trastuzumab) KPD HER2 +3 dengan DFS dan OS.

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui analisis *survival* pasien KPD HER2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi KPD HER2(+3) di Kota Padang tahun 2010-2015 berdasarkan faktor usia, KGB axila, ukuran tumor, histopatologi, estrogen progesteron reseptor dan Ki67.
2. Mengetahui hubungan faktor usia, KGB axila, ukuran tumor, histopatologi, estrogen progesteron reseptor, Ki67 terhadap DFS dan OS pada pasien KPD HER2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015.
3. Mengetahui bagaimanakah *Disease Free Survival* (DFS) pasien KPD HER2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015.
4. Mengetahui hubungan *Overall Survival* (OS) pasien KPD HER2(+3) di kota Padang tahun 2010-2015.
5. Mengetahui hubungan pengobatan (Trastuzumab) KPD HER2(+3) dengan DFS dan OS.



### 1.4. Manfaat Penelitian

KPD HER2(+3) merupakan keganasan yang tumbuh progresif, angka rekurensi dan angka resistensi serta angka mortalitas yang tinggi. Biaya yang diperlukan untuk pengobatan kanker jenis ini sangat besar sehingga dapat menyulitkan ekonomi penderita maupun lembaga yang menanggung biaya pengobatan. Dengan dilakukan penelitian ini diharapkan:

1. Dapat memberikan informasi baru tentang *Disease Free Survival*, *Overall Survival* KPD HER2(+3).
2. Bisa memberikan kontribusi dalam tatalaksana KPD dengan HER2(+3).

3. Bermanfaat untuk pengembangan ilmu pendidikan dan landasan penelitian di bidang kesehatan.

