

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan terbanyak pada wanita dan sejauh ini sebanyak 1,67 juta kasus baru kanker payudara pada wanita didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua jenis kanker). Berdasarkan data WHO kanker payudara menempati urutan pertama dari seluruh kanker pada perempuan (tingkat kejadian 38 per 100.000 perempuan) (GLOBOCAN, 2018).

Kanker payudara menempati urutan kelima penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian pada tahun 2012) dan sementara ini merupakan penyebab kematian paling sering akibat kanker pada wanita di daerah tertinggal (324.000 kematian) dan menjadi penyebab kedua kematian akibat kanker di daerah yang lebih maju (198.000 kematian) setelah kanker paru-paru (Globocan, 2012).

Di Indonesia, kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang sering terjadi pada perempuan dengan kontribusi sebesar 30% dan merupakan jenis kanker yang paling mendominasi di Indonesia, mengalahkan kanker leher rahim atau kanker serviks yang berkontribusi sebesar 24% (Pusdatin, 2015). Angka kejadian kanker payudara di Indonesia adalah 0,5 per 1000. Berdasarkan data Kemenkes tahun 2013 tentang Prevalensi dan Estimasi jumlah penderita kanker payudara pada penduduk perempuan Propinsi Sumatera Barat angka kejadian kanker payudara lebih tinggi dari rata-rata yaitu 0,8 per 1000 sehingga Sumatera Barat menduduki urutan ketiga setelah

Provinsi Yogyakarta dan Kalimantan Timur (Pusdatin, 2015). Data registrasi kanker payudara PERABOI (Persatuan Ahli Bedah Onkologi) Kota Padang sampai tahun 2016 mencatat sebanyak 604 orang penderita kanker payudara di Kota Padang.

Kanker payudara stadium dini merupakan kanker payudara yang masih dapat dilakukan pembedahan (operable) karena sel kanker belum mengalami metastasis, meliputi stadium 0, I, IIa, IIb dan terjadi pada pasien premenopause dan pascamenopause (Burstein *et al.*, 2014; Edge *et al.*, 2010). Tata laksana terapi kanker payudara stadium dini dengan hormon responsif dan Her-2 negatif dengan pembedahan dan terapi adjuvan hormonal. Hormon responsif ditandai dengan keterlibatan *Estrogen Receptor (ER)* dan *Progesteron Receptor (PR)* yang diperoleh dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) (Freedman *et al.*, 2015; Senkus *et al.*, 2015; Brunton *et al.*, 2011).

Outcome klinis dari terapi kanker payudara adalah *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)*. Tingkat keberhasilan terapi adjuvan hormonal pada pasien kanker payudara stadium dini diukur dengan meningkatnya kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) dan ketahanan hidup (OS) yang juga digambarkan dengan rendahnya relaps dan kematian (Coates *et al.*, 2015; Dowsett *et al.*, 2015; Burstein *et al.*, 2014).

Secara umum kerja terapi adjuvan hormonal adalah mencegah pertumbuhan dan perkembangan kanker yang diduga berkaitan dengan peran hormon estrogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker payudara. Terapi adjuvan hormonal meliputi obat-obat golongan *Selective Estrogen Modulator (SERM)* dan *Aromatase Inhibitor (AI)* dan *Luteinizing Hormone Releasing Hormon (LHRH)* (Freedman *et al.*, 2015; Brunton *et al.*, 2011). Pada konsensus St. Gallen 2015, pasien premenopause dengan hormon responsif sebagai terapi utama diberikan

OFS (*Ovarian Function Suppression*)/ agonis LHRH yang diikuti dengan pemberian Tamoxifen (SERM) atau dengan terapi Tamoxifen saja, sedangkan untuk pasien pascamenopause diberikan Tamoxifen saja atau *switch* AI (Coates *et al.*, 2015; Dowsett *et al.*, 2015; Untch *et al.*, 2010).

SERM bekerja dengan bersaing kompetitif dengan estrogen dalam menduduki reseptor estrogen, sehingga mencegah pertumbuhan sel-sel kanker yang dipengaruhi oleh hormon estrogen. Golongan ini di Indonesia terdapat dua pilihan yaitu Tamoxifen dan raloxifen. Penggunaan obat ini direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien kanker payudara dengan ER(+) (Freedman *et al.*, 2015; Kemenkes, 2015). *Overall survival* pada pasien dengan reseptor ER (+) yang menggunakan terapi tamoxifen selama 5 tahun sebagai terapi adjuvan menunjukkan peningkatan, serta penurunan angka relaps pada pengguna terapi hormonal tamoxifen (EBCTCG, 2011). Namun menurut Aryandono *et al.* (2006) dalam suatu penelitian melihat korelasi status reseptor hormonal dengan faktor yang berpengaruh terhadap prognosis dan survival kanker payudara di Yogyakarta diperoleh bahwa pemberian tamoxifen tidak memberikan respon optimal terhadap survival meskipun secara teoritis sebagian besar pasien pada penelitian responsif terhadap terapi hormonal yang diberikan (60,1%).

Golongan AI bekerja dengan cara menghambat konversi enzim aromatase yang berguna untuk mengubah androgen menjadi estrogen dan hanya untuk untuk pasien kanker payudara pascamenopause. Golongan ini di Indonesia memiliki beberapa jenis pilihan, yaitu Anastrozole, Exemestan dan Letrozole (Kemenkes, 2015; Brunton *et al.*, 2011). Pada suatu penelitian dari *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) terhadap 9885 orang pasien pascamenopause stadium dini yang diberikan AI yang di *follow up* selama 10 tahun memberikan DFS 81% sementara dengan pemberian tamoxifen saja memberikan DFS sebesar 77%. Hal ini menunjukkan

bahwa pada pasien kanker payudara stadium dini pascamenopause, terapi adjuvan hormonal dengan AI mengurangi risiko relaps dan meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan, dibandingkan dengan pemberian tamoxifen saja sebagai terapi adjuvan hormonal (Dowsett *et al.*, 2015).

Golongan LHRH dengan cara kerja agonis di kelenjar hipofisis sehingga menyebabkan penurunan secara tidak langsung terhadap kadar estradiol yang hanya dapat digunakan pada pasien premenopause, memiliki dua pilihan obat yaitu Leuprolin Asetat dan Goserelin Asetat (Kemenkes, 2015). Pemberian kombinasi LHRH dengan tamoxifen dapat meningkatkan respon *overall survival* (OS) secara signifikan (Dellapasqua *et al.*, 2005).

Meskipun banyak penelitian yang menyebutkan bahwa aspek kliniko patologi (stadium, status menopause, grade, tipe histopatologi dan status progesteron reseptor) sebagai faktor utama relaps, akan tetapi beberapa peneliti menemukan bahwa ukuran tumor dan gradasi histopatologi tidak berhubungan secara signifikan terhadap *outcome klinis*. Dalam suatu penelitian oleh Yao (2010) di China tentang korelasi aspek klinikopatologi pada pasien kanker payudara *postoperatif* menemukan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna aspek klinikopatologi terhadap *outcome klinis*.

Penelitian terkait terapi adjuvan hormonal ini telah dilakukan sebelumnya oleh Fora (2017) mengkhususkan terhadap survival kanker payudara usia muda di kota Padang dimana didapat *Disease free survival* (DFS) kanker payudara usia muda di kota Padang 50,72 bulan dan *Overall survival* (OS) sebesar 115,39 bulan. Penelitian lainnya dilakukan Rukminingsih dkk (2017) tentang terapi adjuvan dan kejadian relaps pada pasien kanker payudara stadium dini premenopause di RS Sardjito, Yogyakarta dimana didapat terapi hormonal terbanyak yang diberikan pada pasien

kanker payudara stadium dini premenopause adalah Tamoxifen (golongan SERM) dengan angka kejadian relaps 36,67%.

Sangat minimnya data mengenai *outcome* klinis pasien kanker payudara yang menggunakan terapi adjuvan hormonal khususnya pada stadium dini di Kota Padang sehingga mendorong peneliti untuk mengetahui hal tersebut.

1.2. Rumusan masalah

1. Bagaimana karakteristik pasien kanker payudara stadium dini di Kota Padang tahun 2008-2017
2. Bagaimana hubungan karakteristik klinis pasien kanker payudara stadium dini di Kota Padang tahun 2008-2017 terhadap DFS dan OS.
3. Terapi adjuvan hormonal apa saja yang diberikan pada pasien premenopause dan pascamenopause kanker payudara stadium dini di Kota Padang pada tahun 2008-2017
4. Bagaimana pengaruh terapi adjuvan hormonal yang berbeda terhadap DFS dan OS pasien kanker payudara stadium dini Premenopause dan pascamenopause di Kota Padang tahun 2008-2017.

1.3. Tujuan dan Manfaat penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh terapi adjuvan hormonal yang diberikan pada terhadap *outcome* klinis (DFS dan OS) pasien kanker payudara stadium dini di Kota Padang Tahun 2008-2017.

1.3.1. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker payudara stadium dini di Kota Padang tahun 2008-2017



2. Mengetahui hubungan karakteristik klinis pasien kanker payudara stadium dini di Kota Padang tahun 2008-2017 terhadap DFS dan OS

3. Mengetahui terapi adjuvan hormonal yang diberikan pada pasien premenopause dan pascamenopause kanker payudara stadium dini di Kota Padang pada tahun 2008-2017

4. Mengetahui pengaruh terapi adjuvan hormonal yang berbeda terhadap DFS dan OS pasien kanker payudara stadium dini premenopause dan pascamenopause di Kota Padang tahun 2008-2017.

1.3.2. Manfaat Penelitian

1. Memberikan kontribusi dan informasi dalam pemberian terapi adjuvan hormonal pasien kanker payudara stadium dini kota Padang

2. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu farmasi klinis.

3. Bagi peneliti diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan dan bahan pertimbangan serta sebagai dasar penelitian agar memperoleh hasil yang lebih baik.

