



Manajemen Kanker Payudara Komprehensif

AMI ASHARIATI

EDITOR

Ami Ashariati

Made Putra Sedana

Ugroseno Yudho Bintoro

M Noor Diansyah

Putu Niken Ayu Amrita

Merlyna Savitri

Pradana Zaky Romadhon

Aghnia Permatasari

KANKER PAYUDARA

AMI ASHARIATI

**STAF PENGAJAR FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA, SURABAYA
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
DIVISI HEMATOLOGI-ONKOLOGI MEDIK**

TAHUN 2019

Prakata

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, sehingga penulis telah berhasil menyelesaikan dan menyusun buku tentang kanker payudara. Buku ini kami buat untuk memenuhi kebutuhan akan informasi dan perkembangan ilmu yang semakin meningkat.

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak ditemukan dan sering menyebabkan kematian pada wanita. Pendekatan utama pada penatalaksanaan kanker payudara yaitu berupa diagnosis dini serta terapi yang dilakukan secara cepat dan tepat. Penulis menghadirkan buku ini untuk menjawab sebuah tantangan semakin berkembangnya ilmu pengetahuan di bidang kedokteran, sehingga diharapkan buku ini dapat dimanfaatkan atau sebagai pegangan dan referensi bagi mahasiswa kedokteran dan dokter umum atau calon dokter spesialis yang sedang menjalani Kepaniteraan Klinik atau menjumpai berbagai macam kasus di bidang Ilmu Penyakit Dalam.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada guru-guru kami, Prof. dr. Soebandiri, SpPD-KHOM, Prof. dr. Soegianto, SpPD-KHOM (alm), dan Prof. dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM, PGD Pall. Med (ECU) yang telah membimbing serta memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis. Rasa hormat dan banyak terima kasih kami haturkan pula kepada seluruh staf Divisi Hematologi dan Onkologi Medik RSUD Dr. Soetomo yang tidak pernah berhenti mendukung penulis dalam berkarya.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada keluarga penulis yang telah mendukung dan turut membantu menyelesaikan buku ini sehingga bisa tersusun dengan baik, yaitu suami saya Mundi Prajoga, dr., dan anak serta menantu yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu. Kami bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan dan doa agar kami diberikan kelancaran dan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan buku ini.

Penulis telah berupaya menyampaikan yang terbaik bagi para pembaca, dan tentunya masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis akan berusaha menerima masukan dan kritik

dari pembaca agar dapat dilakukan perbaikan di masa akan datang. Ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan-rekan medis lainnya. Peneliti juga berharap semoga ilmu yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan memenuhi kebutuhan akan informasi mengenai kanker payudara.

Maha Suci Engkau, tiada pengetahuan dari kami kecuali yang telah Engkau ajarkan kepada kami. Sesungguhnya Engkaulah yang Maha Mengetahui lagi Maha Bijaksana (Al-Baqarah: 32).

Surabaya, Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| Halaman judul | i |
| Prakata | ii |
| Daftar Isi | iv |
| Daftar Tabel | vi |
| Daftar Gambar | vii |
| Daftar Lampiran | viii |
| BAB 1 Kanker Payudara | 1 |
| 1.1 Pendahuluan | 1 |
| 1.2 Angka Kejadian dan Faktor Risiko..... | 1 |
| 1.3 Pendekatan Diagnosis | 3 |
| | 3 |
| | 4 |
| | 4 |
| | 4 |
| | 5 |
| 1.4 Stadium Kanker Payudara (TNM) | 6 |
| 1.5 Histopatologi Kanker Payudara | 9 |
| 1.6 Faktor Prognostik dan Prediktif untuk Relaps – kekambuhan | 10 |
| 1.7 Tata Laksana Kanker Payudara Noninvasif (Stadium Dini) | 11 |
| 1.8 Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Invasif | 13 |
| 1.9 Strategi Penanganan Kanker Payudara Stadium Lanjut – Lokal | 16 |
| 1.10 Strategi Penanganan Kanker Payudara Metastasis | 17 |
| 1.11 Strategi – Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Relaps | 19 |
| 1.12 Terapi Sistemik Kanker Payudara | 27 |
| | 27 |
| | 38 |
| | 43 |
| 1.13 Konsensus St Gallen 2017 dan St Gallen 2019 | 50 |
| 1.14 <i>Follow Up</i> Hasil Terapi | 55 |
| BAB 2 Terapi Target Molekular pada Kanker Payudara Metastasis | 57 |
| 2.1 Pendahuluan | 57 |
| 2.2 Mekanisme Pengiriman Sinyal pada Kanker | 58 |
| 2.3 Cara Kerja Obat Target Molekular | 59 |

| | |
|---|-----------|
| | 60 |
| | 61 |
| | 62 |
| 2.4 Implikasi Untuk Strategi Terapi yang Lain | 65 |
| BAB 3 Pandangan Tentang Terapi Target Molekuler (<i>Targeted Therapy</i>) pada Kanker | |
| Payudara: Fokus pada HER2 dan Trastuzumab | 67 |
| 3.1 Pendahuluan | 67 |
| 3.2 Apakah Trastuzumab Memiliki Pengaruh Terhadap Tumor yang HER2 Normal? | 67 |
| 3.3 Trastuzumab pada Keadaan Praoperatif (neoajuvan): Apakah Siap untuk Langsung Diberikan? | 68 |
| 3.4 Percobaan HER2: Perdebatan yang Terus Berlanjut | 70 |
| 3.5 Kardiomiopati Akibat Trastuzumab: Apakah Berbeda dengan Kardiomiopati yang Dihubungkan dengan Antrasiklin? | 72 |
| 3.6 Kombinasi Trastuzumab – Kemoterapi | 72 |
| 3.7 Apakah Status HER2 dapat Memprediksi Adanya Keuntungan Kemoterapi Dosis-Intensif (<i>Dose-Dense</i>)? | 73 |
| Bab 4 Tata Laksana Pasien Kanker Payudara Triple Negatif | 75 |
| 4.1 Pendahuluan | 75 |
| 4.2 Definisi dan Karakteristik Kanker Payudara Triple Negatif | 76 |
| 4.3 Biologi TNBC: Untuk Mencari Calon Target | 79 |
| 4.4 Targeting Jalur Perbaikan DNA dalam TNBC | 81 |
| 4.5 Kinase Inhibitor untuk TNBC | 82 |
| 4.6 <i>Host Targeting</i> | 83 |
| 4.7 <i>Targeting</i> Sel Induk | 83 |
| 4.8 Implikasi dalam Praktik Sehari-Hari | 84 |
| Daftar Pustaka | 86 |
| Daftar Singkatan | |
| Lampiran | 93 |
| Biografi Penulis | |

DAFTAR TABEL

| | | |
|------------|---|----|
| Tabel 1.1 | Stadium Kanker Payudara (TNM) | 7 |
| Tabel 1.2 | Rekomendasi terapi kanker payudara stadium dini berdasarkan sub tipe | 30 |
| Tabel 1.3 | Kategori risiko pasien kanker payudara Node-Aksila Negatif | 30 |
| Tabel 1.4 | Kombinasi kemoterapi dan hormonal terapi | 31 |
| Tabel 1.5 | Aktivitas “ <i>single agent</i> ” dari obat kanker payudara metastasis | 35 |
| Tabel 1.6 | Rekomendasi regimen kemoterapi untuk kanker payudara metastasis | 37 |
| Tabel 1.7 | <i>Evolution of Hormonal Therapies in Breast Cancer</i> | 42 |
| Tabel 1.8 | Hormonal oral untuk <i>Metastatic Breast Cancer</i> | 42 |
| Tabel 1.9 | <i>Response rate</i> terapi hormonal pada kanker payudara metastasis dihubungkan dengan ekspresi reseptor hormonal (ER/PR) | 42 |
| Tabel 1.10 | <i>Clinical Utility of Multigene Test</i> | 51 |
| Tabel 2.1 | <i>Novel Agents for Increasing Sensitivity to HER2-Targeted Therapy</i> | 66 |
| Tabel 3.1 | Trastuzumab pada kanker payudara HER2-Normal | 68 |
| Tabel 3.2 | Penelitian fase 2 terapi trastuzumab pra-operasi | 69 |
| Tabel 3.3 | Kemoterapi berbasis trastuzumab pra-operasi: MDACC | 69 |
| Tabel 3.4 | Frekuensi klon teramplifikasi HER2 fokal di spesimen tumor: N9831 | 71 |
| Tabel 3.5 | Kombinasi trastuzumab-kemoterapi: New Reports ASCO 2004 | 73 |
| Tabel 4.1 | <i>Single drug driven by biology or chemosensitizers to treat metastatic TNBC</i> | 84 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------|--|----|
| Gambar 1.1. | Alur pendekatan diagnosis kanker payudara | 6 |
| Gambar 1.2 | Alur tata laksana kanker payudara stadium dini | 11 |
| Gambar 1.3 | Pilihan tata laksana sistemik neoajuvan berdasarkan ekspresi biomarker dan fenotip intrinsic | 15 |
| Gambar 1.4 | Alur tata laksana kanker payudara stadium lokal-regional | 16 |
| Gambar 1. 5 | Alur tata laksana kanker payudara stadium metastasis | 18 |
| Gambar 1.6 | Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-negatif/ HER2-positif | 21 |
| Gambar 1.7 | Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-positif/ HER2-negatif | 22 |
| Gambar 1.8 | Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-positif/ HER2-positif | 23 |
| Gambar 1.9 | Alur tata laksana TNBC stadium lanjut | 24 |
| Gambar 1.10 | Alur tindak lanjut dan terapi suportif kanker payudara stadium lanjut | 25 |
| Gambar 4.1 | Calon target dan jalur pada kanker payudara triple-negatif | 81 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|------------|--|----|
| Lampiran 1 | <i>ABC diagnostic work-up and staging</i> | 93 |
| Lampiran 2 | <i>ABC follow-up and supportive care</i> | 94 |
| Lampiran 3 | <i>ABC symptom control - Endocrine toxicities of mTOR inhibition</i> | 95 |
| Lampiran 4 | <i>ABC symptom control - CDK inhibitor-induced neutropaenia</i> | 96 |
| Lampiran 5 | <i>Sequences of endocrine therapies for metastatic breast cancer in premenopausal and postmenopausal women</i> | 97 |

BAB 1

KANKER PAYUDARA

1.1 Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang banyak terjadi dan sering menyebabkan kematian akibat kanker pada wanita. Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* dalam GLOBOCAN (Global Cancer Statistic) 2018, jumlah kasus baru kanker payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2,1 juta orang (11,6%) dengan jumlah kematian sebesar 626.679 orang (6.6%). Angka kejadian sampai saat ini masih terus meningkat pada wanita usia di antara 40-45 tahun, diagnosis dini serta terapi yang dilakukan secara cepat dan tepat merupakan pendekatan utama penataan pada penderita kanker payudara (Bray *et al.*, 2018).

Penatalaksanaan kanker payudara pada saat ini lebih ditujukan melalui pendekatan multidisipliner karena membuat penanganan kanker menjadi lebih sesuai untuk penderita. Setiap pengambilan keputusan yang dimulai sejak penegakan diagnosis sampai terapi yang akan diberikan kepada penderita, dibicarakan dan diputuskan bersama-sama antara ahli bedah onkologi, medikal onkologi, radiologi onkologi, dan *diagnostic imaging* (Buzdar, 2001).

Selanjutnya kami sajikan uraian secara komprehensif penataan pasien kanker payudara mulai dari insidens, faktor risiko, pendekatan diagnosis, dan prinsip-prinsip penanganannya.

1.2 Angka Kejadian dan Faktor Risiko

Faktor risiko pasien kanker payudara sangat mempengaruhi angka kejadian dari penyakit ini. Karena itu kita perlu mengenali faktor risiko ini sedini mungkin sehingga kita dapat mengurangi angka kejadian kanker payudara

A. Angka kejadian

- Pada tahun 2018, diperkirakan terjadi kejadian kanker payudara di 185 negara dunia sebesar 2,1 juta orang dengan angka kematian mencapai lebih dari 600.000 jiwa. Angka kejadian ini meningkat setelah diperkenalkannya

mamografi sebagai alat skrining (Bray *et al.*, 2018).

- Sekitar seperempat dari kanker payudara terjadi sebelum usia 50, dan <5% sebelum usia 35, perkiraan prevalensi kanker payudara 5 tahun di Eropa pada tahun 2012 adalah 1.814.572 kasus (Senkus *et al.*, 2015).
- Angka kejadian sampai saat ini masih terus meningkat pada wanita berusia di antara 40-45 tahun, diperkirakan sekitar 2% per tahun. Tetapi juga telah banyak dilaporkan bahwa kanker payudara juga diderita oleh wanita yang berusia 18- 20 tahun (Senkus *et al.*, 2015).
- Di Amerika, kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi pada wanita, saat ini dikatakan satu dari delapan wanita berisiko akan ditemukan menderita kanker payudara selama masa hidupnya (Irminger, 2001).
- Di sebagian besar negara Barat, angka kematian telah menurun dalam beberapa tahun terakhir, terutamapada kelompok usia yang lebih muda karena perbaikan pengobatan dan deteksi dini (Senkus *et al.*, 2015).
- Kanker payudara masih merupakan penyebab kematian tertinggi pada wanita berusia 40-45 tahun dan merupakan penyebab kedua kematian pada wanita (Bever, 2001; Senkus *et al.*, 2015)

B. Faktor Risiko

Ada beberapa faktor yang memengaruhi kejadian kanker payudara, yaitu:

- Umur
Umur merupakan salah satu faktor penting untuk timbulnya kanker payudara. Secara epidemiologi tercatat wanita usia lebih dari 50 tahun mempunyai kemungkinan berkembang menderita kanker payudara lebih besar.
- Hormonal
Faktor hormonal seperti *menstrual history (early menarche, late menopause)* mempunyai risiko lebih tinggi. Demikian pula penggunaan hormon banyak dikaitkan dengan meningkatnya kejadian kanker payudara.

Penggunaan hormon estrogen lebih dari 8-10 tahun, telah terbukti dapat meningkatkan risiko timbulnya kanker payudara.

First pregnancy pada usia lebih dari 35 tahun mempunyai risiko 1,5-4 kali lebih besar dibandingkan usia 20-34 tahun, sedangkan *nulliparity* 1,3-4 kali berisiko terkena kanker payudara.

- Keturunan (*family history*)

Risiko kejadian kanker payudara meningkat sebesar 3 kali pada wanita yang mempunyai ibu atau saudaranya (*first degree relative*) menderita kanker payudara, terutama bila terjadi pada wanita usia premenopause. Meningkatnya angka kejadian juga terjadi pada lelaki dengan fenotipik Klinefilter sindrom.

Selain itu, pada beberapa sanak keluarga yang mempunyai riwayat pernah menderita kankerendometrium, ovarium, dan kolorektal, maka juga akan berisiko tinggi memiliki kanker payudara.

- Gaya hidup

Kebiasaan mengonsumsi makanan tertentu masih merupakan faktor yang kontroversial dalam memengaruhi kejadian kanker payudara. Pada binatang percobaan, menunjukkan bahwa jumlah dan macam diet lemak ada hubungannya dengan pertumbuhan kanker payudara. Pada penelitian lain, terjadi peningkatan risiko timbulnya kanker payudara pada wanita yang mengonsumsi alkohol daripada wanita nonalkoholik. Hal ini disebabkan karena alkohol dapat meningkatkan sekresi estrogen dan menurunkan klerens estrogen pada wanita. Aktivitas fisik yang kurang serta obesitas saat *postmenopause* juga dapat meningkatkan kejadian kanker payudara.

1.3 Pendekatan Diagnosis

A. Anamnesis

- Apakah ada keluhan pada payudara berupa adanya benjolan? Umumnya benjolan ini tidak disertai rasa nyeri;

- Atau apakah ada luka, *nipple discharge*, kulit jeruk, atau puting yang tertarik, atau keluhan-keluhan organ target metastasis seperti nyeri tulang, keluhan paru, atau liver, ataupun otak;
- Kapan mulai terjadinya keluhan;
- Bagaimana menstruasinya (*premenopause atau sudah postmenopause*);
- Riwayat keluarga yang menderita kanker.

B. Pemeriksaan Fisik

- Status lokalis pada payudara kanan dan kiri
 - Perubahan kulit (“*skin dimpling, peau d’orange*” atau ulkus)
 - Ada benjolan? (ukuran, tunggal-multiple, tidak bisa digerakkan, nyeri tekan)
 - *Discharge* puting (apakah berupa darah?)
 - Puting tertarik masuk kedalam
- Status node limfe aksila, supraklavikula, leher sisi kanan – kiri.
- Organ target metastasis: liver, paru, tulang, otak, dan organ lain untuk menentukan adanya metastasis.
- Penyakit penyerta (ko-morbid) seperti tanda klinis penyakit ginjal, liver, jantung, paru, serta riwayat alergi (penting untuk pemberian kemoterapi).

C. Pemeriksaan Radiologi (*imaging*) (Gnant *et al.*, 2017)

- Utama: USG payudara/ kelenjar aksila, mamografi, Foto toraks, USG liver, *Bone Scan* } rutin
- MRI payudara (khusus untuk kemoterapi neoajuvan)
- MRI otak untuk kasus secara klinis ada dugaan metastasis
- CT Scan, PET Scan (kondisi tertentu)

D. Pemeriksaan Laboratorium

- **Laboratorium darah:** DL, SGOT/PT/Bilirubin, Alkali fosfatase, serum kalsium, gula darah, BUN/Scr
- **Status histopatologi:**
 - Ukuran tumor (pT), derajat diferensiasi (grade),
 - Status kelenjar aksila yang terinvasi (pN)
 - Invasi pembuluh darah, saraf

- **Imunohistokimia (biomarker) :**
 - *Reseptor estrogen/progesteron* (rutin)
 - *HER2/Neu receptor* (rutin)
 - *Proliferasi markers* (*Ki-67*, *PCNA=Proliferasi Cell Nuclear Antigen*), rutin
 - *Cathepsin D, p53*

- Pada kasus massa payudara yang teraba, setelah pemeriksaan fisik dan pencitraan (USG payudara dan mammografi) dilanjutkan FNAB untuk mendapatkan spesimen sitologi; sedangkan *core biopsy* digunakan untuk mendapatkan material histologi yang lebih banyak sehingga dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (*triple diagnosis*).

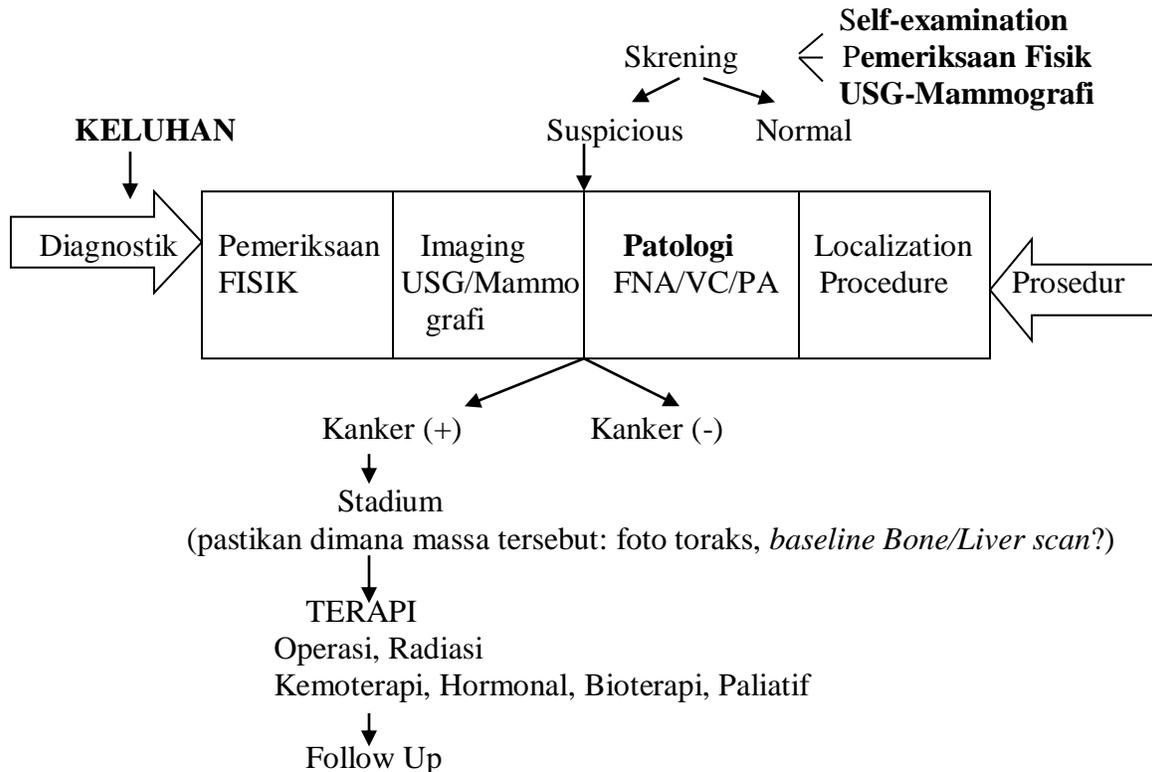
Kasus dugaan kanker payudara dengan massa yang tidak teraba, dilakukan “*Needle localization procedure*” dengan tuntunan USG payudara atau mammografi.

- Jika direncanakan terapi sistemik pra-operasi (kemoterapi neoajuvan), biopsi jarum inti (*core biopsy*) adalah **wajib** untuk memastikan diagnosis penyakit invasif dan menilai biomarker (*genotyping*-kalau tersedia).
- Pemeriksaan FNAB terbatas pada sitopatologi dan ER/PR, sedangkan pemeriksaan dengan *core biopsy* dapat diperoleh gambaran histopatologi dan ER/PR/HER2/Ki67.
- Pada pasien dengan kelenjar getah bening aksila negatif secara klinis dan FNAB, sebaiknya dilakukan biopsi kelenjar getah bening sentinel (SLNB), misalnya saat sebelum operasi atau setelah terapi sistemik neoajuvan , tetapi hal ini masih kontroversial.

E. Alur Pendekatan Diagnosis

Pada kasus benjolan payudara yang teraba, setelah pemeriksaan fisik dan pencitraan (usg payudara dan mammografi) dilanjutkan FNAB untuk mendapatkan spesimen sitologi; sedangkan *core biopsy* digunakan untuk mendapatkan material histologi yang lebih banyak sehingga dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (*triple diagnosis*).

Kasus dugaan kanker payudara dengan massa yang tidak teraba, dilakukan “*Needle localization procedure*” dengan tuntunan USG payudara atau mammografi. Berikut alur pendekatan diagnosis kanker payudara (Gambar 1.1)



Gambar 1.1 Alur pendekatan diagnosis kanker payudara (Senkus *et al.*, 2015)

1.4 Stadium Kanker Payudara (TNM)

Stadium kanker payudara perlu ditentukan sebelum memulai pengobatan. Pada umumnya, stadium ditentukan berdasarkan klasifikasi TNM dari *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Dalam penentuan stadium, kanker diklasifikasikan berdasarkan tahap T, N, dan M seperti pada Tabel 1.1 berikut ini.

Tabel 1.1 Stadium kanker payudara (TNM) menurut AJCC

| <i>Stage</i> | <i>T</i> | <i>N</i> | <i>M</i> |
|--------------|-----------------|------------------|----------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 ^b | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1 ^{mi} | M0 |
| | T1 ^b | N1 ^{mi} | M0 |
| IIA | T0 | N1 ^c | M0 |
| | T1 ^b | N1 ^c | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 ^b | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | Any T | N3 | M0 |
| IV | Any T | Any N | M1 |

(Sumber: Gnant *et al.*, 2017)

Definisi TNM

Tumor Primer (T)

- TX : Tidak dapat ditemukan adanya tumor primer.
- T0 : Tidak dapat dibuktikan adanya tumor primer.
- Tis : Karsinoma in situ, intraductal karsinoma, lobular karsinoma in situ, atau penyakit Paget pada nipple dengan tidak ada yang berhubungan dengan tumor. Penyakit *Paget's* yang berhubungan dengan tumor diklasifikasikan berdasarkan ukuran tumor.
- T1 : Tumor 2,0 cm atau kurang pada dimensi yang terbesar.
T1mic : Microinvasion 0,1 cm atau kurang pada dimensi yang terbesar.
T1a : Tumor lebih besar dari 0,1cm tetapi tidak lebih dari 0,5 cm pada dimensi yang terbesar.
T1b : Tumor lebih besar dari 0,5 cm tetapi tidak lebih dari 1,0 cm pada dimensi yang terbesar.
T1c : Tumor lebih besar dari 1,0 cm tetapi tidak lebih dari 2,0 cm pada dimensi yang terbesar.
- T2 : Tumor lebih besar dari 2,0 cm tetapi tidak lebih dari 5,0 cm pada dimensi yang terbesar.
- T3 : Tumor lebih besar dari 5,0 cm pada dimensi yang terbesar.
- T4 : Tumor dengan segala ukuran dengan perluasan langsung ke (a) dinding dada (b) kulit, seperti yang dideskripsikan berikut; *Dinding dada meliputi tulang iga, m. interkostal, dan m. seratus anterior tetapi bukan m. pectoralis.*
T4a : Perluasan pada dinding dada.

- T4b : Edema (termasuk *peau d'orange*) atau ulserasi pada kulit payudara nodus satelit kulit terbatas pada payudara yang sama.
- T4c : Kedua kriteria diatas (4a dan 4b).
- T4d :Karsinoma inflammatory. Secara klinik-patologi dikarakteristikan sebagai *diffuse brownly induration* pada kulit payudara, biasanya tanpa *underlying palpable mass*. Secara Radiologi mungkin ada massa yang dapat dideteksikan karakteristik penebalan kulit payudara. Presentasi klinik ini didasarkan pada adanya embolisasi pada “*dermal lymphatics*” disertai penebalan dari kapiler superfisial

Node Lymph Regional clinical(N)

- NX : Node limfe regional tidak dapat ditemukan (misalnya, telah dipindahkan).
- N0 : Tidak ada metastasis node limfe regional.
- N1 : Metastasis pada node-node limfe aksila level I, II ipsilateral yang “mobile”
- N2 : Metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral yang ”fixed” satu sama lain atau pada struktur yang lain; ipsilateral *internal mammary lymph node(s)*
- N2a : Metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral yang ”fixed” satu sama lain atau pada struktur yang lain
- N2b : Metastasis ipsilateral *internal mammary lymph node(s)*, tanpa metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral
- N3 : Metastasis pada node-node limfe ipsilateral infraklavikula (level III aksila node), dengan atau tanpa metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral *atau* metastasis ipsilateral supraclavikula node, dengan atau tanpa metastasis ipsilateral *internal mammary lymph node(s)*, danmetastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral
- N3a : Metastasis pada node-node limfe ipsilateral infraklavikula
- N3b : Metastasis ipsilateral *internal mammary lymph node(s)*, danmetastasis pada node-node limfe aksila level I, II ipsilateral
- N3c : Metastasis ipsilateral supraclavikula node

Klasifikasi Patologik (pN)

- pNX : Node-node limfe regional tidak dapat ditemukan (tidak dipindahkan untuk studi patologik atau telah terlebih dahulu dipindahkan).
- pN0 : Tidak ada metastasis node limfe regional secara histologi.
- pN0(i-) : Tidak ada metastasis node limfe regional secara histologi, IHC negatif
- pN0(i+) : Sel ganas positif tidak > 0.2 mm secara pengecatan H & E dan IHC
- pN0 (mol-) : Tidak ada metastasis node limfe regional secara histologi dan RT-PCR
- pN0 (mol+) : Terdeteksi secara molekuler dg RT-PCR tapi tidak terdeteksi node limfe regional secara histologi, IHC negative
- pN1 : Micrometastasis; atau metastasis pada satu sampai tiga kelenjar getah bening aksila; dan/atau pada kelenjar mamariainternal dengan cara SLNB (*sentinel node biopsy*) tetapi tidak terdeteksi secara klinis
- pN1 mi : *metastasis mikro* (>0,2 mm dan/atau>200 sel, tetapi tidak ada >2,0 mm)
- pN1a : Metastasis pada satu sampai tiga kelenjar aksila, setidaknya satu >0,2

- mm
- pN1b : Metastasis kelenjar mamaria internal dengan cara SLNB (*sentinel node biopsy*) tetapi tidak terdeteksi secara klinis
- pN1c : Metastasis pada satu sampai tiga kelenjar aksila, dan metastasis kelenjar mamaria internal dengan cara SLNB (*sentinel node biopsy*) tetapi tidak terdeteksi secara klinis
- pN2 : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral 4 sampai 9 node atau secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna tanpa deteksi aksila node
 - pN2a : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral 4 sampai 9 node, setidaknya satu >0,2 mm
 - pN2b : Secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna tanpa deteksi aksila node
- pN3 : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral lebih atau sama dg 10 node, setidaknya satu >0,2 mm; atau secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna dan deteksi aksila node satu atau lebih; atau metastasis node supraklavikula ipsilateral
 - pN3a : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral lebih atau sama dg 10 node, setidaknya satu >0,2 mm
 - pN3b : Secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna dan deteksi aksila node satu atau lebih; atau
 - pN3c : Metastasis node supraklavikula ipsilateral

Klasifikasi Metastasis Luas (M)

- MX : Metastasis luas tidak dapat ditemukan.
- M0 : Tidak ada metastasis luas.
 - cM0 (i+) : Klinis dan radiologi tidak terdeteksi, tapi molekular atau mikroskopis terdeteksi pada peredaran darah atau bone marrow tanpa tanda klinis.
- M1 : Ada metastasis jauh terdeteksi secara klinis dan radiologi dan/atau histologi terbukti >0.2 mm.

1.5 Histopatologi Kanker Payudara

Dua tipe histopatologi kanker payudara terdiri atas: 1) Kanker payudara noninvasif terdiri atas Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) dan Lobular Carcinoma In Situ (LCIS). 2) Kanker payudara invasif terdiri atas *Ductal Ca* (78%); *Lobular Ca* (9%); tipe khusus dengan prognosis baik (10%) yaitu papiler, tubuler, mucinous, dan medular Ca; *Comedo Ca* (5%); *Medullary Ca* (4%); *Colloid Ca* (3%); *Inflammatory Ca* (1%); *Paget's disease of the breast*, unilateral eczema dari puting, biasanya dikaitkan dengan *Ductal Ca*, prognosis baik bila dapat dideteksi sebelum benjolan timbul.

Histopatologi mungkin memengaruhi keputusan terapi, tetapi stadium biasanya juga lebih penting. Tumor dengan diferensiasi jelek (*high grade*), mempunyai prognosis

lebih jelek daripada diferensiasi baik (*low grade*). *Inflammatory Cancer* mempunyai prognosis jelek. Penderita dengan node limfe negatif dan tipe meduler, mucinous, papiller, serta tubuler mempunyai prognosis lebih baik. Untuk stadium I tanpa invasi node limfe mempunyai *5 years survival rate* sekitar 80-90% untuk invasif duktal karsinoma dan 90-95% untuk invasif lobuler, Comedo atau koloid (Haskell and Casciato, 2000).

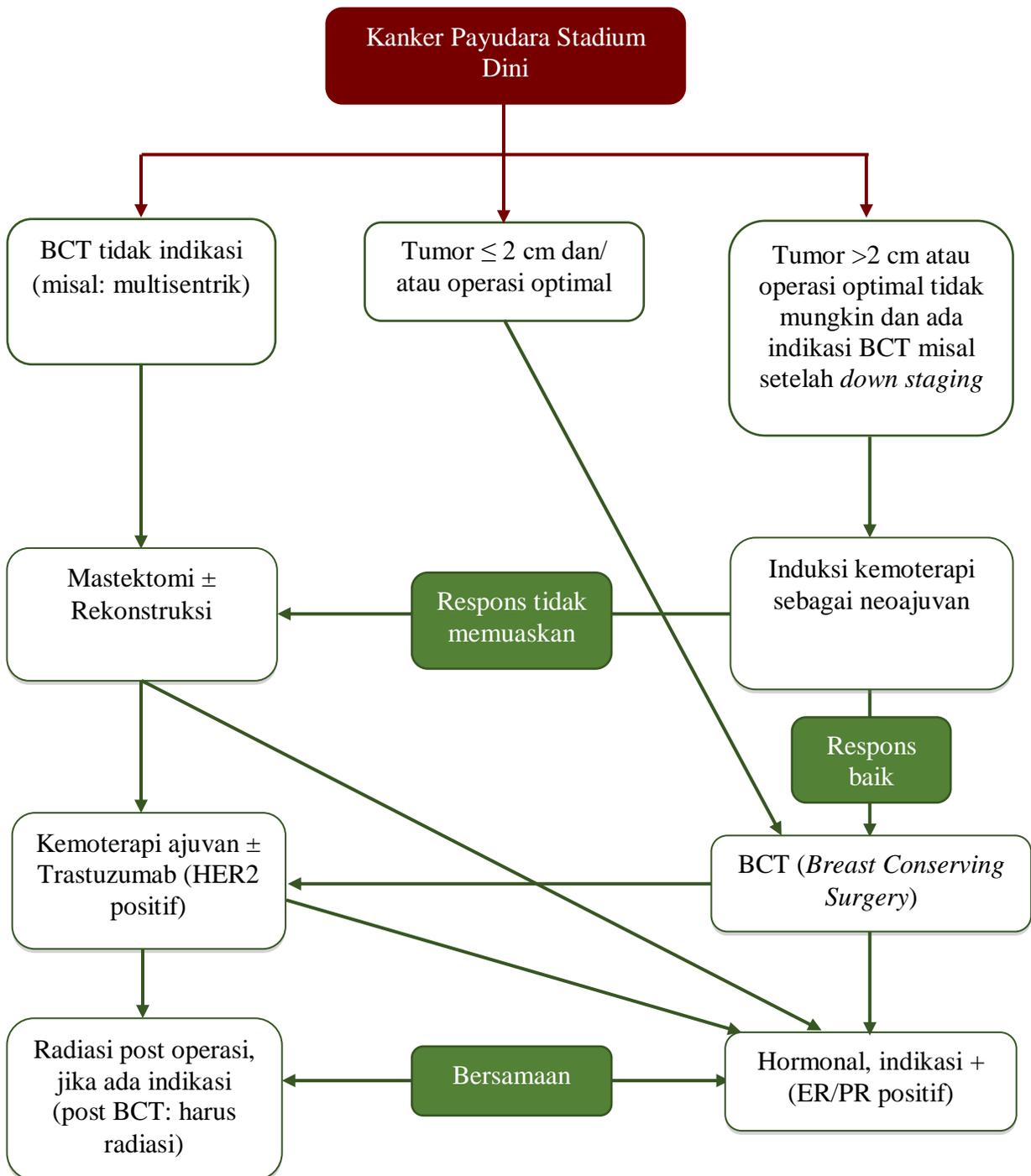
Laporan patologis harus mencakup jenis histologis, derajat diferensiasi (*grade*), evaluasi imunohistokimia (IHC) dari reseptor estrogen (ER) status (menggunakan metodologi penilaian standar, misal Allred atau H-score) dan untuk kanker invasif, evaluasi IHC progesteron receptor (PgR) dan pertumbuhan epidermis manusia ekspresi gen faktor 2 reseptor (HER2). Amplifikasi gen HER2 status dapat ditentukan langsung dari semua tumor invasif yang menggunakan hibridisasi in situ (FISH/CISH), menggantikan IHC khusus hanya untuk tumor ekspresi HER2 (2+) dengan pemeriksaan IHC (Senkus *et al.*, 2015).

1.6 Faktor Prognostik dan Prediktif untuk Relaps–Kekambuhan

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko relaps yaitu derajat keganasan *high grade*, infiltrasi kelenjar aksila positif, ukuran tumor lebih dari 5 cm (T3), usia muda saat diagnosis, ekspresi ER/PR negatif, ada *lymphatic vascular invasion*, ekspresi HER2 positif kuat, mutasi p53 dan ekspresi Cathepsin-D positif. Akhir-akhir ini berkembang biomarker baru seperti "TIL (tumor Infiltrating Lymphocyte)" atau Akt, PTEN, atau PDL-1 dan profil genotip "PIK3CA *mutation* atau PAM50" atau NF1 *mutation* (endokrin resistant) juga sangat menentukan keberhasilan pengobatan serta prognosis kanker payudara, tetapi di Indonesia masih belum tersedia untuk fasilitas deteksinya.

1.7 Tata Laksana Kanker Payudara Noninvasif (Stadium Dini)

Adanya perkembangan yang cukup besar terjadi dalam perawatan pasien kanker payudara stadium dini. Pendekatan operasi BCT telah berkembang cukup pesat terutama di Negara Eropa. Berikut alur tatalaksana kanker payudara stadium dini (Gambar 1.2).



Gambar 1.2 Alur tata laksana kanker payudara stadium dini (Cardoso *et al.*, 2018)

Modalitas Tata Laksana Kanker Payudara Noninvasif

OPERASI

Perkembangan yang cukup besar terjadi dalam perawatan pembedahan pasien kanker payudara stadium dini. “*Breast Conserving Treatment (BCT)*” telah direkomendasikan sejak lebih dari 30 tahun yang lalu. Saat ini, di Eropa Barat, 60-80% dari kanker yang baru didiagnosis setuju dengan BCT (eksisi lokal luas) dan disertai terapi radiasi (RT). Mastektomi, direkomendasikan pada pasien kanker payudara multisentrik, atau ukuran tumor relatif besar pada pasien dengan ukuran payudara yang kecil, atau margin operasi tidak terpenuhi, atau ada kontra-indikasi radiasi, atau pilihan pasien (Senkus *et al.*, 2015).

A. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) stadium 0 (Tis, N0, M0):

- Dilakukan observasi saja
- Untuk mengurangi risiko terjadinya karsinoma invasif, dapat disarankan menggunakan hormonal terapi (tamoxifen) bagi penderita yang mempunyai ekspresi ER positif atau pada keadaan khusus dapat dilakukan pilihan mastektomi bilateral ± rekonstruksi.
- Untuk *follow up*: pemeriksaan fisik setiap 6-12 bulan, mamografi dilakukan setiap 12 bulan kecuali telah dilakukan bilateral mastektomi.

B. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) stadium 0 (Tis, N0, Mo):

- Lumpectomy (BCT) tanpa “*lymph node dissection*” + RT (radioterapi) atau mastektomi tanpa *lymph node dissection* ± rekonstruksi tanpa radioterapi.
- Syarat BCT: Radiologi tersedia dengan persyaratan yang baik, dilakukan mastektomi, bila multisentrik, atau ukuran tumor relatif besar pada pasien dengan ukuran payudara yang kecil, atau margin operasi tidak terpenuhi serta jarak fokal penyakit meluas 2 kuadran atau lebih.
- Post operasi : dipertimbangkan diberikan ajuvan tamoxifen selama 5-10 tahun untuk pasien dengan BCT (“breast-conserving-therapy” atau lumpectomy) dan RT khususnya ER-positif.

- *Follow up*: pemeriksaan fisik setiap 6 bulan selama 5 tahun, kemudian setiap tahun
 - mamografi setiap 12 bulan tidak tergantung umur
 - BCT: Excision margin lebih dari 1 cm, bila RT tidak ada, tidak jadi masalah asal dilakukan ”monitor/follow up” sama seperti mastektomi

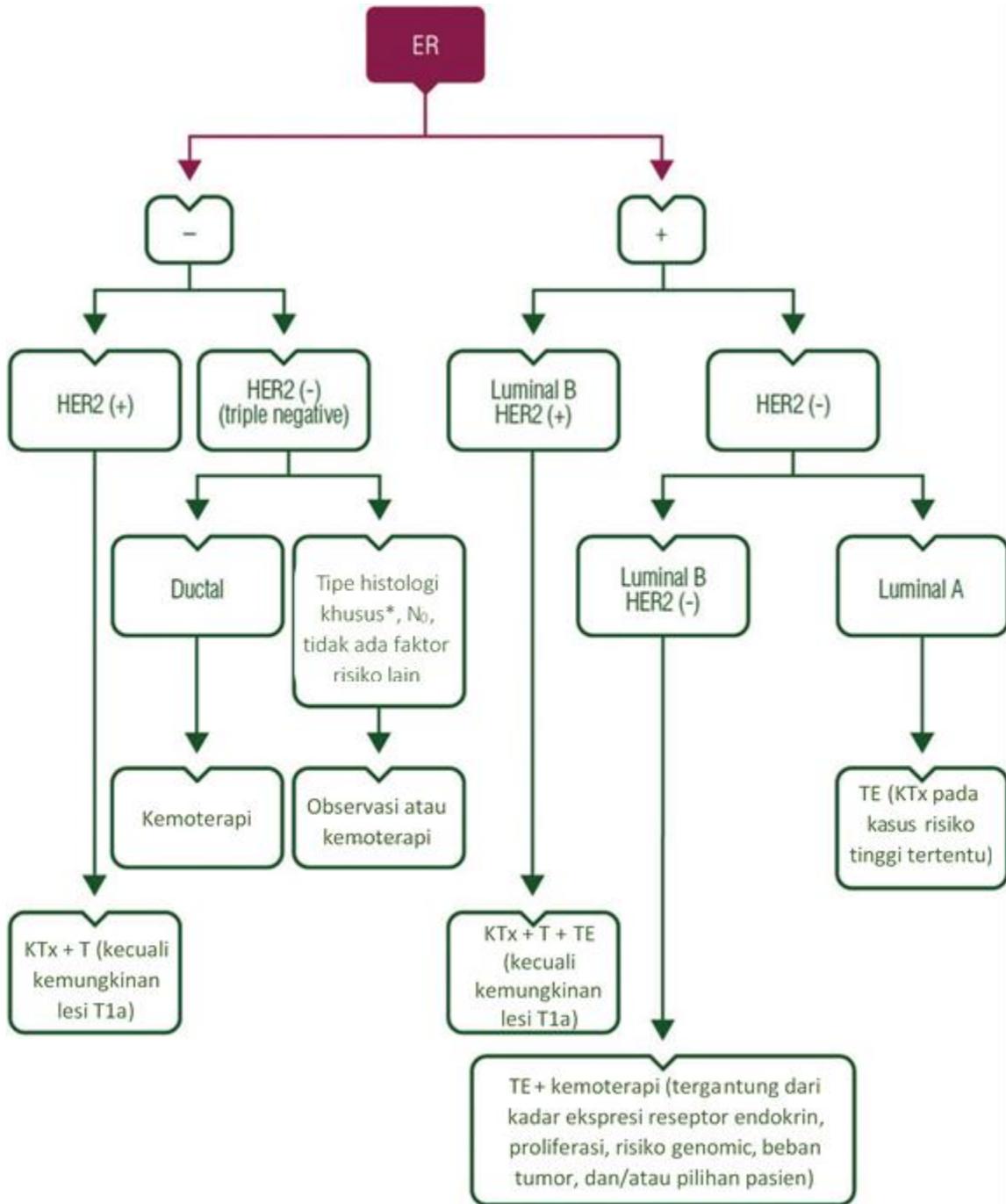
1.8 Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Invasif

A. Stadium IA, IB, IIA, atau IIB :

- Operasi BCT atau beberapa cara pembedahan lain seperti MRM (*Modified Radical Mastectomy*) sebagai terapi utama.
- Terapi tambahan atau ajuvan kemoterapi atau terapi hormonal akan diberikan sesuai dengan hasil histopatologi dan imunohistokimia (ER/PR/HER2) dari pasien (lihat bab terapi sistemik).
- Kemoterapi ajuvan seharusnya diberikan berdasarkan prediksi sensitivitas tipe terapi, keuntungan, dan faktorrisiko relaps (usia biologi, status umum, komorbid, indikasi/pilihan pasien). Kemoterapi sebaiknya diberikan dalam waktu 2-6 minggu post operasi, dan bila lebih dari 12 minggu, tidak akan memberikan efikasi.
- Bila didapatkan infiltrasi kelenjar aksila ≥ 4 , perlu ditambahkan radiasi.
- Semua pasien kanker payudara subtipe luminal A hanya memerlukan hormonalterapi/endokrin terapi (ET), kecuali yang memiliki risiko relaps yang tinggi seperti keterlibatan nodal aksila atau derajat keganasan tinggi (“grade III”), akan memerlukan kemoterapi ajuvant (LoE:IA).
- Sedangkan pasien kanker payudara luminal B tetapi tidak mengekspresikan HER2, pemberian ET pada sebagian kasus merupakan suatu populasi yang perlu pertimbangan mengenai indikasi pemberian kemoterapi (LoE:IC). Indikasi untuk kemoterapi dalam subtipe ini juga tergantung pada risiko individu relaps dengan mempertimbangkan faktor-faktor agresifitas seperti derajat keganasan (grade), infiltrasi kelenjar aksila, ekspresi Ki67, besar tumor, dan invasi vaskuler.

- Pasien luminal B disertai ekspresi HER2 positif, diberikan ET + kemoterapi + anti HER2 (Trastuzumab)
- Pasien HER2 positif (nonluminal), diberikan kemoterapi dan anti HER2 (Trastuzumab).
- Pasien *triple negative* (ER/PR/HER2 negatif), diberikan kemoterapi.

Untuk radiasi ajuvan direkomendasi untuk kasus pasien BCT (indikasi harus), pasien invasif dengan infiltrasi kelenjar aksila (kelenjar aksila ≥ 4) atau pada kasus yang sebelumnya diberikan kemoterapi neoajuvan untuk “*down staging*” radiasi juga direkomendasikan bila ada infiltrasi kelenjar aksila berapapun jumlahnya. Jika kelenjar aksila sudah dilakukan reseksi, sebaiknya radiasi tidak ditujukan pada daerah aksila kecuali ada residu (Gnant *et al.*, 2017; Balic *et al.*, 2019).



Gambar 1.3 Pilihan tata laksana sistemik neoajuvan berdasarkan ekspresi biomarker dan fenotip intrinsik. (ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor; KTx, kemoterapi; TE, terapi endokrin; T, Trastuzumab) (Cardoso *et al.*, 2018).

1.9 Strategi Penanganan Kanker Payudara Stadium Lanjut-Lokal

Terapi sistemik harus segera dimulai sebagai pendekatan pertama dan sangat bergantung pada karakteristik pasien serta tumornya. Berikut alur tatalaksana kanker payudara stadium lanjut-lokal.

Gambar 1.4 Alur tata laksana kanker payudara stadium lokal-regional. LABC: *Local Advanced Breast Cancer*; RT: radioterapi; KTX: kemoterapi; BCT: *breast conservating therapy* (Cardoso *et al.*, 2018)

Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Stadium Lanjut-Lokal

Pendekatan terapi multidisiplin sangat disarankan pada sebagian besar kasus pasien kanker payudara stadium ini. Terapi sistemik harus segera dimulai sebagai pendekatan pertama, dan sangat bergantung pada karakteristik pasien serta tumornya.

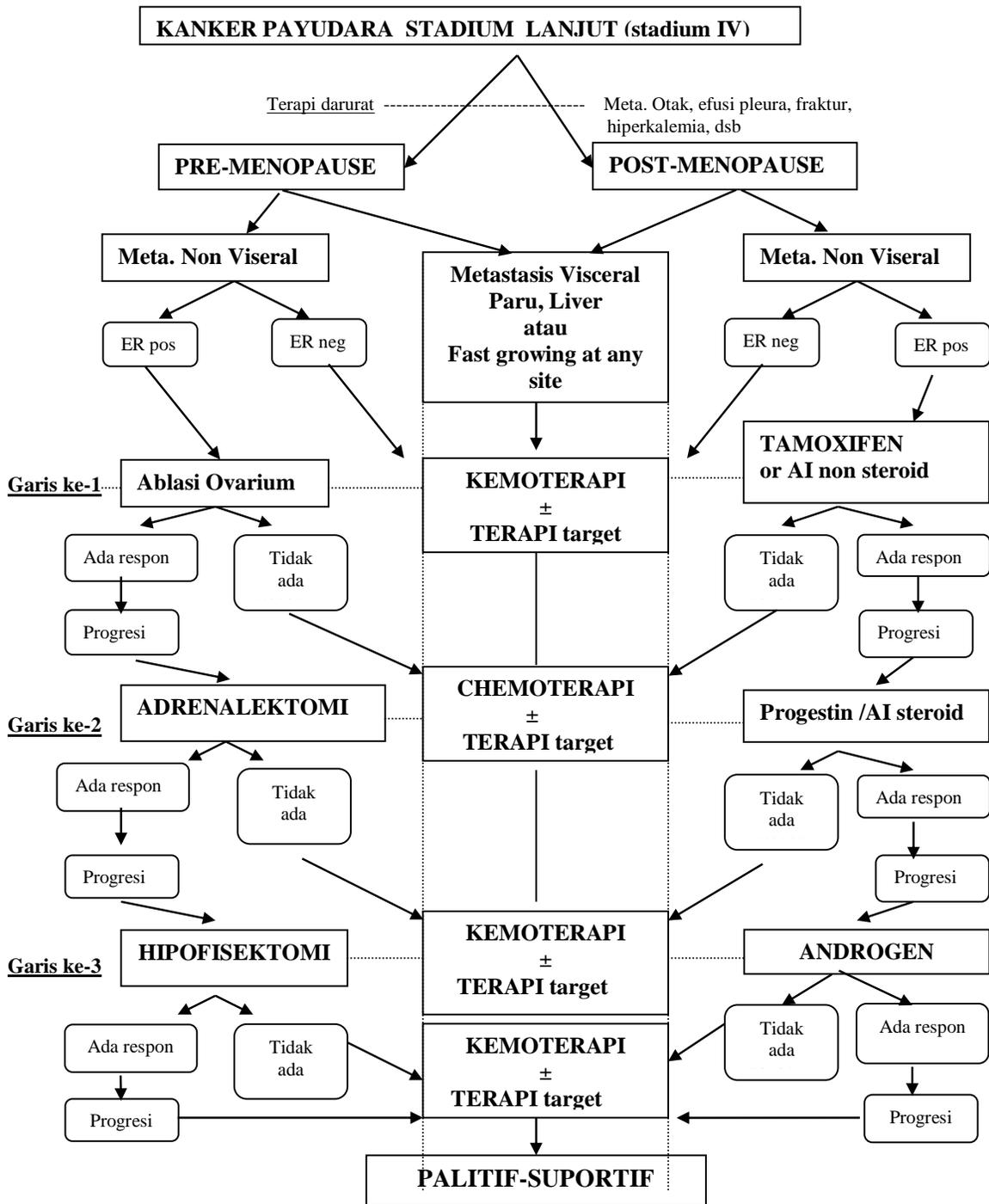
Operasi BCT masih mungkin dilakukan untuk pasien “*non inflammatory*” setelah respons terhadap pemberian kemoterapi neoajuvan, sedangkan pasien “*inflammatory*” dilakukan mastektomi seperti “MRM (Modified Radical Mastectomy atau Radical Mastectomy)” sebagai terapi utama.

Pada kasus yang tidak respons terhadap kemoterapi neoajuvan, kemoterapi atau radioterapi diteruskan. Selanjutnya, dilakukan penilaian kembali jika memungkinkan untuk operasi, maka dilakukan mastektomi (MRM). Terapi tambahan atau ajuvan kemoterapi atau terapi hormonal akan diberikan sesuai dengan hasil histopatologi dan imunohistokimia (ER/PR/HER2) dari pasien (lihat bab terapi sistemik).

Pada radiasi ajuvan umumnya direkomendasi untuk semua kasus pasien yang sebelumnya belum pernah mendapatkan radiasi (apalagi untuk BCT indikasi mutlak). Jika kelenjar aksila sudah dilakukan reseksi, sebaiknya radiasi tidak ditujukan pada daerah aksila kecuali ada residu (Gnant *et al.*, 2017).

1.10 Strategi Penanganan Kanker Payudara Metastasis

Pada prinsipnya, tujuan terapi pada pasien kanker payudara stadium metastasis hanya bersifat paliatif yaitu dengan meningkatkan kualitas hidup. Bedah paliatif (mastektomi masih dapat atau mungkin dilakukan untuk stadium IV), terutama pada kasus dengan perdarahan luka payudara dengan kegawatan. Sebagai modalitas utama yaitu kemoterapi, hormonal, dan radiasi paliatif (lihat bahasan kemoterapi paliatif, hormonal).



Gambar 1.5 Alur tata laksana kanker payudara stadium metastasis (Buzdar *et al.*, 2001)

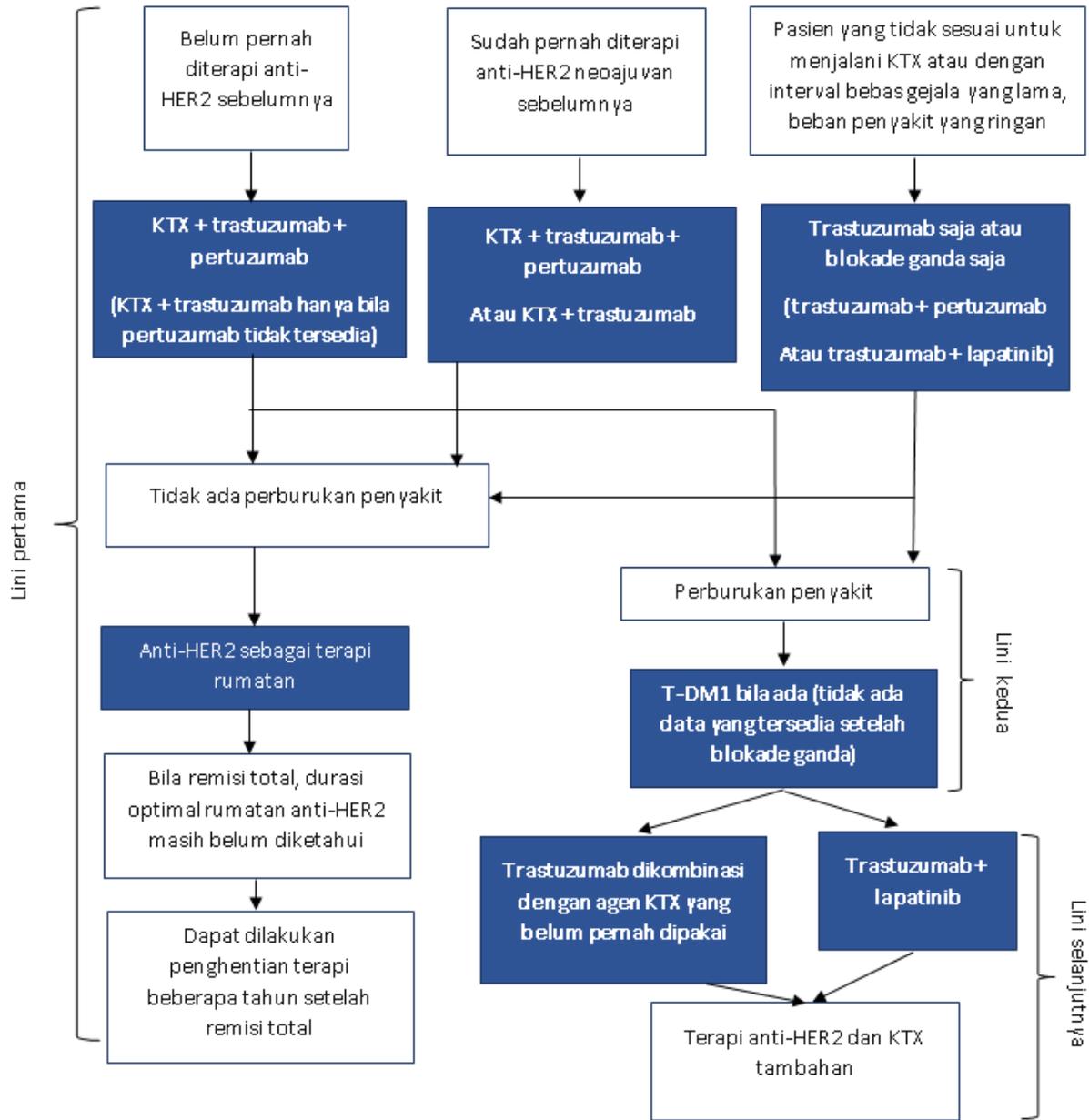
Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Stadium Lanjut (Stadium IV)

Pada prinsipnya, tujuan terapi hanya paliatif dengan meningkatkan kualitas hidup. Bedah paliatif (mastektomi masih dapat atau mungkin dilakukan untuk stadium IV), terutama pada kasus dengan perdarahan luka payudara dengan kegawatan. Sebagai modalitas utama yaitu kemoterapi, hormonal, dan radiasi paliatif (lihat bahasan kemoterapi paliatif, hormonal).

Peningkatan kualitas juga diperlukan untuk kasus-kasus metastasis vertebra disertai plegi/parese ekstremitas atau adanya sesak nafas yang disebabkan adanya efusi pleural masif. Bifosfonat direkomendasikan pada pasien yang mengalami metastasis tulang (tim multidisiplin).

Terapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut ER-Negatif/HER2 Positif

Pada prinsipnya, terapi pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER negatif dan HER2 positif bergantung pada status pasien sudah pernah mendapat terapi anti-HER2 atau belum. Terapi yang dapat diberikan trastuzumab ± pertuzumab + kemoterapi, sampai PD atau toksik (+) baru dihentikan atau diganti dengan trastuzumab ± pertuzumab + kemoterapi lain, seperti pada alur tata laksana berikut ini (Gambar 1.6) (Cardoso *et al.*, 2018).

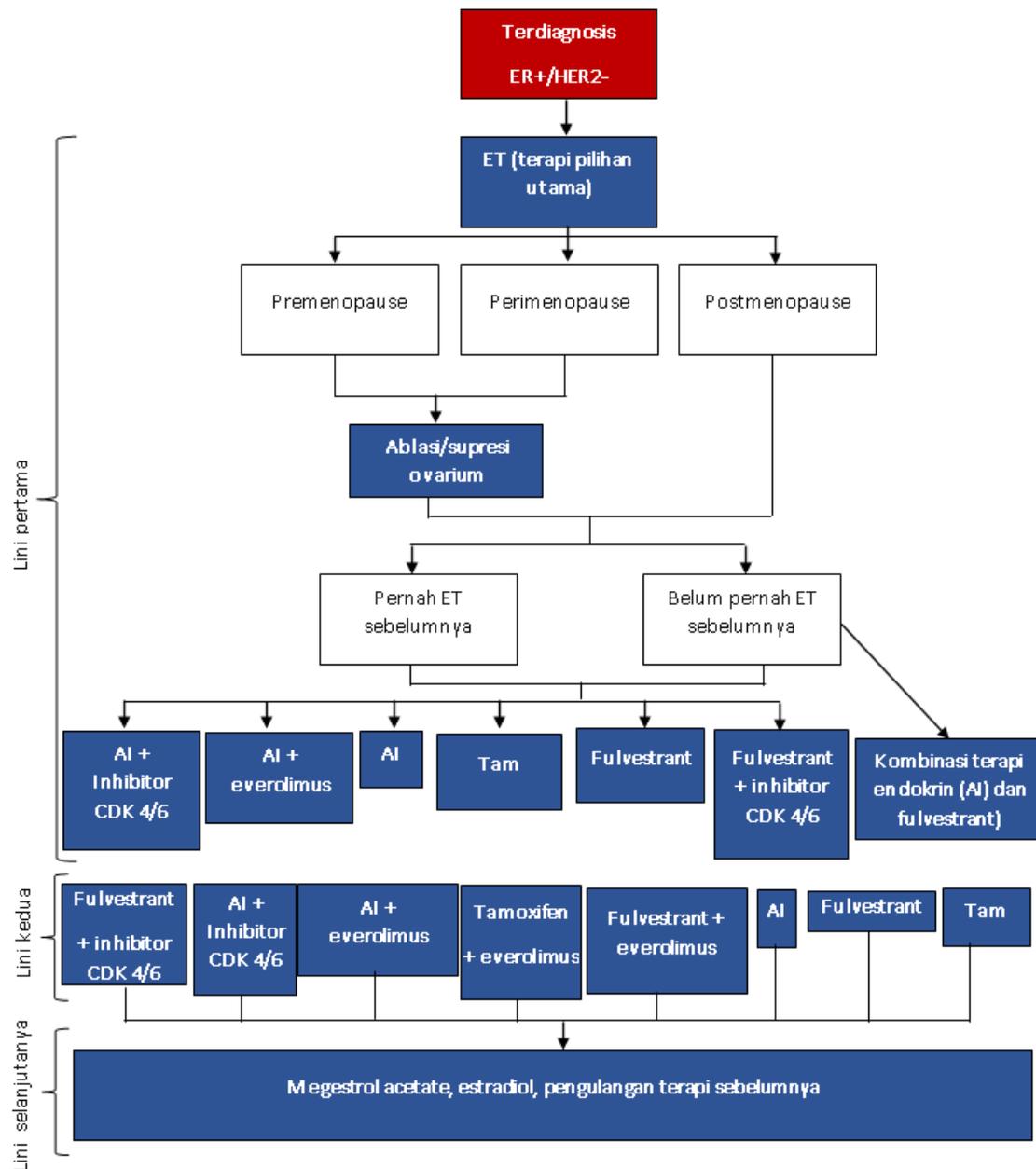


Gambar 1.6 Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-negatif/HER2-positif (Cardoso *et al.*, 2018)

Terapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut ER-Positif / HER2 Negatif

Pada pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-positif, terapi endokrin merupakan pilihan utama walaupun didapatkan adanya penyakit viseral. Namun, terapi endokrin tidak dapat digunakan pada kondisi krisis viseral atau adanya bukti telah gagal terhadap terapi endokrin. Berikut alur tata laksana pasien dengan ER-positif. HER2-

negatif (Gambar 1.7) (Cardoso *et al.*, 2018).



Gambar 1.7 Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-positif/HER2 negatif (Cardoso *et al.*, 2018)

Terapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut ER-Positif/ HER2 Positif

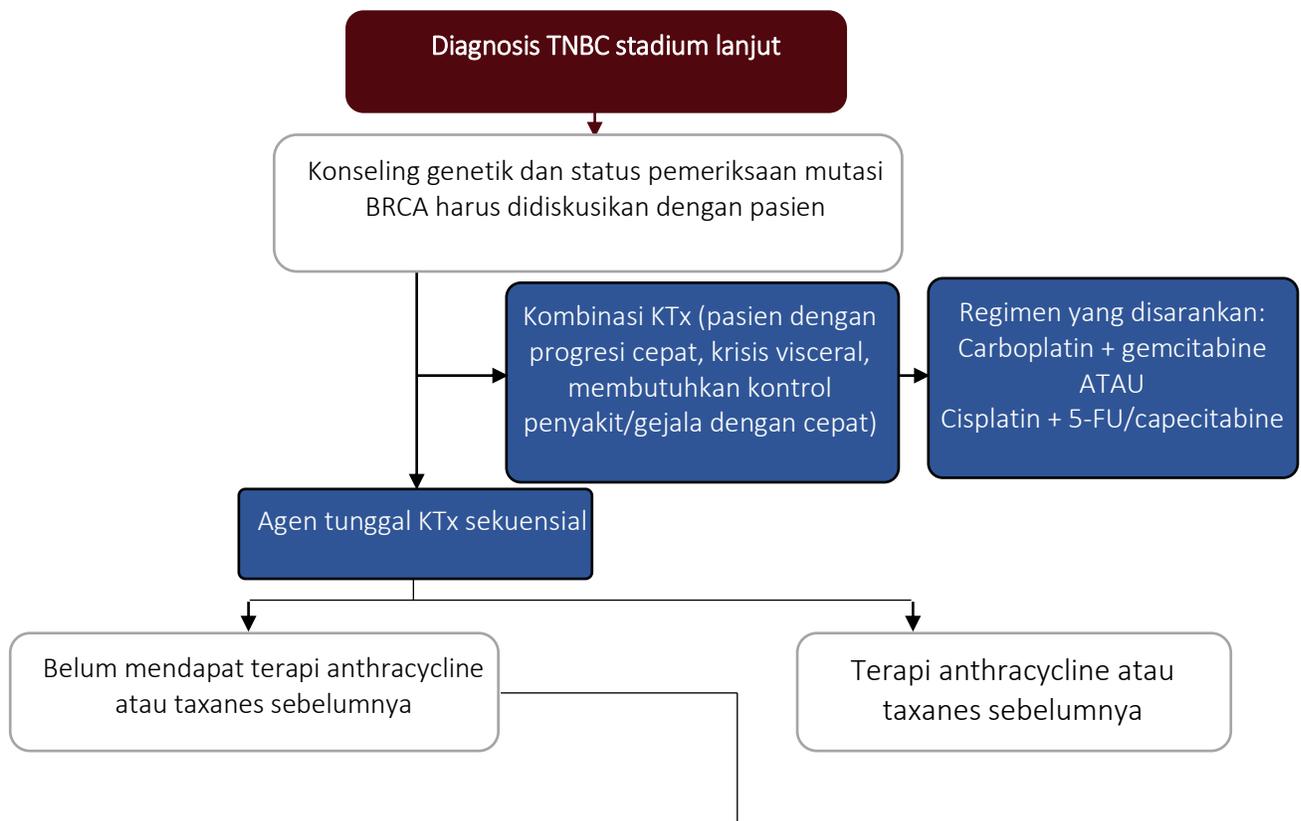
Pada pasien kanker payudara stadium lanjut dengan HER2-positif, perlu diberikan terapi anti-HER2 sebagai lini pertama, kecuali pada pasien yang memiliki kontraindikasi.

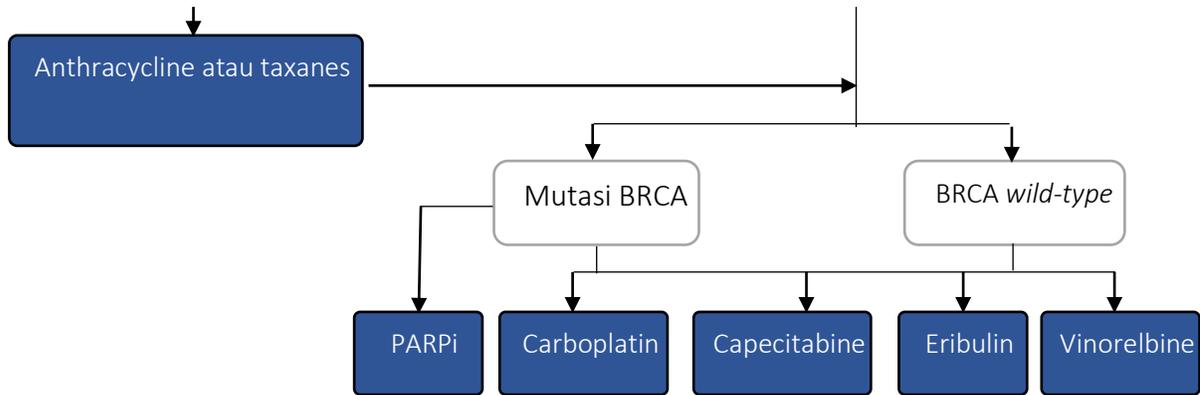
Pasien yang menjalani terapi anti-HER2 dikombinasikan dengan agen sitotoksik atau endokrin harus ditawarkan terapi anti-HER2 tambahan pada perawatan selanjutnya, kecuali jika ada kontraindikasi, karena bermanfaat untuk melanjutkan penekanan jalur HER2 (Gambar 1.8) (Cardoso *et al.*, 2018).

Gambar 1.8 Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-positif/HER2-positif (Sumber: Cardoso *et al.*, 2018)

Terapi Pasien “TNBC” Stadium Lanjut

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat beberapa kemajuan dalam manajemen kanker payudara stadium lanjut triple negatif (TNBC). Kemoterapi masih menjadi pilihan utama terapi sistemik pada TNBC tanpa mutasi BRCA, namun tidak ada rekomendasi spesifik mengenai tipe agen, kecuali pada senyawa platinum. Penggolongan beberapa subtype kanker payudara ini memungkinkan perkembangan terapi spesifik untuk masing-masing kelompok (Gambar 1.9) (Cardoso *et al.*, 2018).

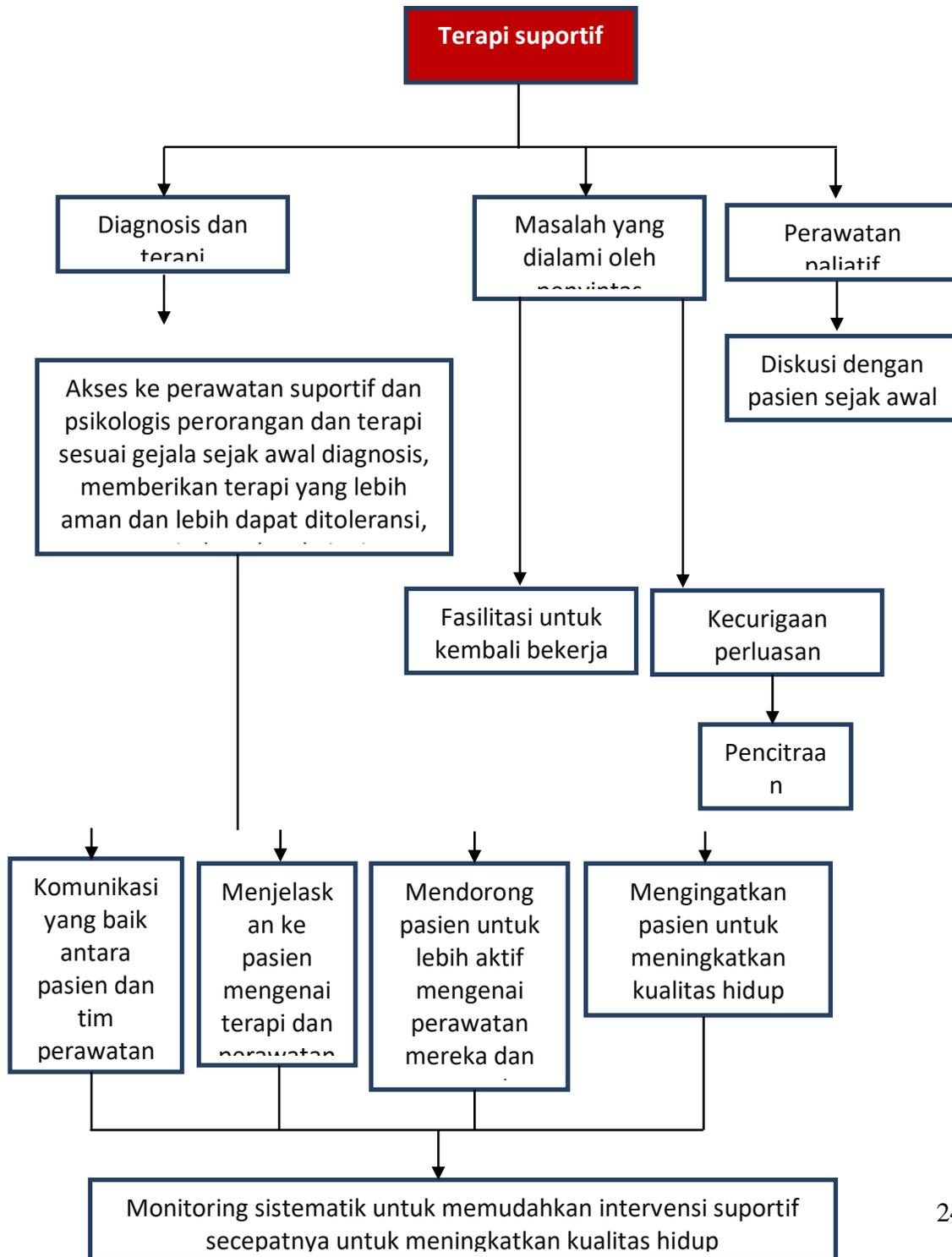




Gambar 1.9 Alur tata laksana TNBC stadium lanjut (Cardoso *et al.*, 2018)

Tindak Lanjut dan Terapi Suportif Kanker Payudara Stadium Lanjut

Terapi suportif merupakan bagian dari perencanaan terapi untuk tata laksana yang lebih aman dan dapat ditoleransi oleh pasien. Pengenalan dini terhadap ahli terapi paliatif, termasuk pengendalian nyeri dan gejala lain yang harus menjadi prioritas. Diskusi dengan pasien mengenai pilihan pasien dalam menghadapi akhir kehidupan harus dimulai sejak awal diagnosis metastasis diketahui (Gambar 1.10) (Cardoso *et al.*, 2018).



Gambar 1.10 Alur tindak lanjut dan terapi suportif kanker payudara stadium lanjut
(Cardoso *et al.*, 2018)

Bedah Tumor Primer

Aspek perawatan lokoregional merupakan topik utama pada konsensus St. Gallen/Wina tahun 2017. Setelah diskusi ekstensif, secara umum dapat dicatat bahwa ada beberapa strategi de-eskalasi dalam aspek bedah reseksi tumor, dan beberapa eskalasi radioterapi lokoregional. Masalah margin, mayoritas memilih margin 2 mm DCIS (62%), dan margin tidak tergantung pada biologi tumor (94%).

Operasi konservasi payudara (BCT), merupakan standar perawatan operasi untuk kanker payudara, kali ini hampir tegas dalam kasus tumor multifokal (97% ya, 3% tidak) atau multisentris (61% ya, 33% tidak, 6% abstain), asalkan jelas margin dapat dicapai dan radioterapi mutlak harus dilakukan. Akhirnya, setelah berdekade-dekade berdiskusi, panel kali ini juga melakukan de-eskalasi operasi setelah perawatan sistemik neoajuvan. Sebanyak 82% dari panelis memilih bahwa reseksi bedah harus berorientasi pada tingkat (daerah) tumor post-neoajuvan, dan hanya 14% panelis bersikeras bahwa lokasi tumor asli (pra-perawatan) perlu direseksi, serta 4% panelis abstain.

Setelah terapi sistemik neoajuvan tanpa residu multifokal dalam spesimen patologi, 96% panelis merasa bahwa bila sudah 'tidak ada tinta pada tumor atau DCIS' adalah cukup. Panel itu sedikit lebih berhati-hati, dalam situasi tertentu residu multifokal setelah terapi sistemik neoajuvan. Sebanyak 55% panelis merasa bahwa bila 'tidak ada tinta pada tumor atau DCIS' adalah sesuai, sedangkan 28% merasa lebih nyaman dengan margin 2 mm (margin 2–5 mm: 7%, > margin 5 mm: 3%, abstain 7%). Nipple sparing dianggap sebagai prosedur yang aman setelah neoajuvan sistemik terapi (80% ya, 4% tidak).

1.11 Strategi-Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Relaps

1. Penanganan kanker payudara relaps lokal

- Apabila terapi pertama dengan mastektomi, maka dilakukan operasi lokal (jika mungkin), ditambah radiasi, dan dilanjutkan terapi sistemik kemoterapi ± hormonal.
- Apabila terapi pertama dengan lumpektomi (BCT) + radiasi, maka dilakukan mastektomi, dan dilanjutkan terapi sistemik kemoterapi ± hormonal.

2. Kasus relaps/metastasis sistemik (lihat skema strategi di atas)

- ER/PR positif atau metastasis tulang: Apabila "1st line hormonal (HR)" sudah diberikan kurang satu tahun, maka dapat diberikan "2nd line HR" sampai timbul "progressive disease (PD)" atau apabila ada gejala toksik (efek samping), baru dihentikan dan digantikan dengan kemoterapi.
- ER/PR positif dan metastasis viseral atau simptomatik : Apabila HR belum pernah atau lebih 1 tahun tidak minum HR :
 - Pasien *post-menopause*, diberikan "Aromatase Inhibitor (AI)" atau anti-estrogen (tamoxifen), dan dilanjutkan sampai PD. Apabila ada gejala toksik, obat baru dihentikan dan digantikan dengan regimen AI yang lain atau kemoterapi.
 - Pasien *pre-menopause*, dilakukan ablasi ovarial (ovarektomi) atau supresi ovarial (Zoladex) kombinasi dengan regimen AI, dan dilanjutkan sampai terjadi PD, hormonal lain baru diberikan Fulvestrant (bila memungkinkan), dan apabila terjadi PD kembali, digantikan dengan kemoterapi.
- ER/PR negatif, metastasis tulang maupun organ viseral:
 - HER2 positif: Trastuzumab ± Pertuzumab + kemoterapi, sampai PD atau toksik (+) baru dihentikan atau diganti dengan Trastuzumab ± Pertuzumab + kemoterapi lain.
 - HER-2 negatif: diberikan kemoterapi saja, dan apabila terdapat respons terhadap kemoterapi maka dilanjutkan sampai ada tanda PD atau toksik (+) atau tidak akan diberikan kemoterapi bila status performan lebih dari 2.

3. Bifosfonat direkomendasikan pada pasien yang mengalami metastasis tulang

Agen pengubah tulang (bifosfonat, denosumab) harus secara rutin digunakan dalam kombinasi dengan sistemik lainnya (kemoterapi ± hormonal) (LoE, I A). Asam zoledronic tiga bulanan tampaknya tidak kalah efikasinya dibanding dengan standar bulanan (LoE, IB). Pasien yang mengalami metastasis tulang wajib diberikan suplemen kalsium dan vitamin D3, kecuali ada kontraindikasi.

1.12 Terapi Sistemik Kanker Payudara

Secara umum, tujuan pemberian terapi sistemik pada kanker payudara untuk mengurangi atau iradikasi sel kanker. Terapi ini dapat diberikan sebagai terapi tambahan (ajuvan) untuk pasien stadium dini, atau sebagai terapi neoajuvan (praoperasi) untuk pasien stadium lokoregional, atau sebagai terapi utama-paliatif untuk pasien stadium lanjut (metastasis) yang dapat berbentuk kemoterapi-sitotoksik, dan/atau terapi target, dan/atau terapi hormonal (endokrin).

Pilihan terapi tergantung dari faktor reseptor hormon, status HER2, dan terapi sebelumnya serta efek sampingnya, respons rate, DFI, tumor *burden* (jumlah dan tempat metastasis), biological multigen, usia, status performans (PS), comorbid (termasuk disfungsi organ), status menopausal (untuk terapi hormon), kebutuhan kecepatan mengatasi gejala yang merusak secara cepat, sosial-ekonomi dan psikologi, keberadaan obat atau sarana di tempat tinggalnya, serta pilihan/kenyamanan pasien. Usia tidak memengaruhi penundaan terapi yang efektif, hanya memengaruhi intensitas terapi (LoE, IE).

Prinsip Kemoterapi Pada Kanker Payudara

Kemoterapi dapat digunakan sebagai terapi utama pada kanker payudara stadium lanjut (stadium IV), dan sebagai terapi neoajuvan pada stadium III. Hal ini dimaksudkan untuk meningkatkan operabilitas (“*down staging*”), dapat menentukan sensitivitas terhadap kemoterapi yang telah diberikan secara *invivo* pada pasien, dapat juga untuk mengurangi kemungkinan kekambuhan. Pada stadium dini (stadium I dan II), kemoterapi

digunakan sebagai terapi tambahan (ajuvan) untuk memperbaiki bebas penyakit (PFS) dan survival.

A. Kemoterapi Ajuvan Pada Stadium I dan II

- Penderita yang menunjukkan **node limfe aksila positif** atau yang menunjukkan **node limfe aksila negatif** tetapi mempunyai **risiko tinggi residif** (Tabel 1.3), perlu diberikan kemoterapi ajuvan yang dimulai dalam 2-6 minggu setelah operasi (Senkus E *et al.*,2015).

- **pT2 atau pT3 dan pN0 atau pN1 mi (metastasis KGB aksila < 2mm)**

▪ **Jika jenis histologi tubular dan koloid:**

- a. < 1 cm : tidak dilakukan terapi ajuvan
- b. 1-2,9 cm : dipertimbangkan terapi ajuvan
- c. \geq 3 cm : terapi ajuvan

▪ **Jika jenis histologi ductal, NOS, lobular; mixed; metaplastik**

a. ER dan/atau PR positif :

1. Jika tumor berukuran <0,5 cm atau mikroinvasif atau 0,5-1 cm, diferensiasibaik, dan tidak terdapat gambaran yang buruk, maka:
 - Apabila pN0 : tidak dilakukan terapi ajuvan
 - Apabila pN1 mi : dipertimbangkan tamoxifen ajuvan
2. Tumor berukuran 0,6-1 cm, deferensiasi sedang- buruk atau terdapat gambaran yang buruk, diberikan tamoxifen ajuvan dan kemoterapi ajuvan
3. Tumor berukuran >1 cm diberikan tamoxifen dan kemoterapi adjuvan

b. ER dan PR negatif

1. Tumor berukuran < 0,5 cm atau mikroinvasif, maka:
 - Apabila pN0 tidak dilakukan terapi ajuvan
 - Apabila pN1mi dipertimbangkan kemoterapi
2. Tumor berukuran 0,6-1 cm dipertimbangkan kemoterapi
3. Tumor berukuran >1 cm dipertimbangkan kemoterapi

- c. KGB positif (1 atau lebih metastasis >2 mm atau satu atau lebih KGB aksila ipsilateral):
 1. Jika ER positif dan/atau PR positif, diberikan tamoxifen ajuvan selama 5 tahun dan kemoterapi ajuvan
 2. Jika ER dan PR negatif : diberikan kemoterapi ajuvan
- Regimen yang dipilih tergantung dari respons rate, "Disease Free Interval (DFI)", perilaku sel kanker (misal ekspresi HER2 , ekspresi p53), dan juga penting atukah regimen tersebut dapat atau tidak dapat dibeli oleh penderita.

Pilihan yang dianjurkan:

 - a. Non-trastuzumab:
 1. CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 Fluorouracil) 6 siklus
 2. FAC/CAF (Cyclophosphamide, Adriamycin, 5 Fluorouracil) 6 siklus
 3. AC (Adriamycin, Cyclophosphamide) 4 siklus
 4. TAC (Taxan, Adriamycin, Cyclophosphamide) atau
 AC 4X → T 4X atau T weekly 12X
 A → T → C
 } pilihan untuk
 triple negatif
 - b. Kombinasi trastuzumab
 1. AC 4X → TH 4X → H sampai satu tahun
 2. TCH (taxan, carboplatin, herceptin/trastuzunab)
 3. TH 6X → H sampai satu tahun
- Pada penderita dengan subtipe Luminal A (ER+ dan PgR+, HER2-negatif, Ki-67 ≤ 14%): kurang responsif pada kemoterapi tetapi sangat sensitif terhadap terapi hormonal (Senkus *et al.*, 2015).
- Pada penderita dengan subtipe Luminal B (ER+ dan PgR-, Ki-67 >14%, dan/atau tanpa HER2-positif): regimen kemoterapi lebih memilih golongan antrasiklin atau taxan daripada CMF (Senkus *et al.*, 2015)
- Pada penderita dengan subtipe HER2 positif: regimen kemoterapi lebih dianjurkan dari golongan antrasiklin dan/atau taxan, tetapi sebaiknya dikombinasi dengan Trastuzumab (diberikan selama satu tahun)
- Pada penderita dengan subtipe basal like (*triple negative*): regimen yang disarankan adalah antrasiklin dan taxan. Dianjurkan kombinasi dengan

siklofosfamid (TAC). Dose dense serta antiangiogenesis tidak dianjurkan (Senkus *et al.*, 2015)

- Pada penderita dengan status reseptor estrogen/progesteron positif, dapat digunakan kombinasi dengan hormonal terapi (Tabel 1.4), dan bila status estrogen *unknown* juga dapat ditambahkan hormonal terapi (Haskell and Casciato, 2000)
- Pasien yang diberikan kemoterapi + hormonal terapi, sebaiknya hormonal terapi (tamoxifen) tidak diberikan bersama-sama saat kemoterapi diberikan, yang direkomendasikan yaitu setelah siklus kemoterapi selesai.
- Penambahan taxan (paclitaxel atau docetaxel) pada regimen antrasiklin dapat menambahkan perbaikan hasil. Taxan diberikan bila ejection fraction >60%

Tabel 1.2 Rekomendasi terapi kanker payudara stadium dini berdasarkan subtype

| Subtipe | Rekomendasi terapi | Keterangan |
|-------------------------------|--|---|
| Luminal A-like | ET saja pada sebagian besar kasus | dipertimbangkan kemoterapi jika: Risiko tinggi (KGB 4 atau lebih, T3 atau lebih, grade 3) |
| Luminal B-like (HER2 negatif) | ET+ KTx untuk sebagian besar kasus | |
| Luminal B-like (HER2 positif) | KTx + anti-HER2 + ET untuk semua kasus | Jika ada kontraindikasi KTx, dipertimbangkan ET + anti HER2 |
| HER2 positif (nonluminal) | KTx + anti-HER2 | |
| Triple negatif (duktal) | KTx + anti-HER2 | |

(Sumber: Senkus *et.al.*, 2015).

Tabel 1.3 Kategori risiko pasien kanker payudara Node-Aksila Negatif

| | Risikorendah (mempunyai semua faktor) | Risiko Intermediate (mempunyai 2 faktor) | Risiko tinggi (mempunyai paling sedikit 1 faktor) |
|----------------------|---------------------------------------|--|---|
| Ukuran Tumor | ≤1 cm | 1-2 cm | > 2 cm |
| ER /PR status | Positif | Positif | Negatif |
| Tumor grade | Grade 1 | Grade 1-2 | Grade 2-3 |
| Usia | > 35 tahun | > 35 years | < 35 years |
| HER-2 status | Negatif | Negatif | Positif |
| PNV invasi | Negatif | Negatif | Positif |

(Sumber: Gradishar *et al.*, 2017; Gnant *et al.*, 2007)

Tabel 1.4 Kombinasi kemoterapi dan hormonal terapi

| GOLONGAN PENDERITA | NODUS AXILLA NEGATIF | | | NODUS AXILLA POSITIF |
|---------------------|----------------------|---|--|---|
| | Risiko rendah | Risiko sedang | Risiko tinggi | |
| Pre-menopause, ER+ | Ox Tam* | Tam Ovarektomi* Chemoterapi* GnRH analog* | Chemo + Tam* Ovarektomi* GnRH analog* | Chemo(+Tam*) Ovarek (+Tam*) GnRH analog* Chemoterapi (+GnRH anal + Tam*) |
| Premenopause, ER- | NA | NA | Chemoterapi | Chemoterapi |
| Post menopause, ER+ | Ox Tam* | Tam | Tam +Chemo | Tam +Chemo |
| Post menopause, ER- | NA | NA | Chemo + Tam* | Chemo + Tam* |
| Usia Lanjut | Ox Tam* | Tam | Tam; jika ER-Chemo +Tam* | Tam; jika ER-Chemo +Tam* |

(Sumber: Gnant *et al.*, 2007)

Keterangan:

- * = Pengobatan sedang dicoba dalam penelitian acak
- Bold = Pengobatan secara rutin telah diterima atau untuk data dasar penelitian klinik
- ER = Estrogen Receptor
- GnRH = Gonadotrophin Releasing Hormone
- NA = Not applicable
- 0 = Tidak diberi
- Ox Tam* = Tidak diberi versus, diberi Tamoxifen
- PNV = PeriNeural Vascular

B. Kemoterapi Neoajuvan

Peranan kemoterapi neoajuvan pada kanker payudara operable (IIA, IIB, IIIA) telah banyak diteliti. Beberapa keuntungannya, yaitu seperti dapat menentukan sensitivitas terhadap kemoterapi yang telah diberikan secara *invivo*, sehingga dapat mengurangi kemungkinan obat tidak efektif atau resistensi obat. Disamping itu, dapat memperbaiki hasil kosmetik operasi ("down staging"). Jika dilakukan tindakan mempertahankan payudara, dilakukan *core biopsy* payudara terlebih dahulu, tetapi apabila KGB aksila

positif (klinis) dapat dilakukan FNA saja, atau prosedur KGB sentinal apabila KGB aksila negatif.

Sebagian besar kasus kanker payudara yang datang berobat di negara kita adalah pasien stadium IIIA, IIIB, dan IIIC yang masih *operable* maupun *inoperable*, atau stadium lanjut. Untuk kasus stadium III yang masih dapat diprediksi untuk *operable*, lebih dianjurkan diberikan kemoterapi *neoajuvan* dahulu untuk tujuan "down staging".

Kemoterapi *neoajuvan* dilakukan antara 2-4 siklus sebelum operasi. Pada kasus estrogen positif, dapat dikombinasikan langsung dengan hormonal terapi tetapi selain dengan tamoxifen (Green and Hortobagyi, 2001), sedangkan pemberian Trastuzumab sebagai regimen kombinasi *neoajuvan* masih kontroversi.

Jika post-kemoterapi didapatkan respons klinis positif (PR/CR), maka dilakukan operasi dan dilanjutkan kemoterapi *ajuvan* 4-6 siklus (regimen yang dipilih akan disesuaikan dengan respons patologi yang terjadi) dan radiasi *ajuvan* (jadwalnya tidak boleh lebih dari 16 minggu dari jadwal operasi). Sedangkan apabila secara klinis tidak merespons bahkan progresif, kemoterapi dilanjutkan ditambah dengan radiasi (pada siklus demi siklus tetap dievaluasi responnya). Apabila menunjukkan progresifitas menyebar ke organ atau tulang, diputuskan pendekatan terapi secara paliatif.

Pilihan regimen yang dianjurkan sebagai kemoterapi *neoajuvan* dapat dipilih seperti regimen *ajuvan* non-trastuzumab, tetapi regimen CMF juga tidak dianjurkan untuk *neoajuvan*.

C. Kemoterapi untuk Kanker Payudara Metastasis

Walaupun keuntungan dari pemberian kemoterapi *ajuvan* sangat bermakna pada penderita kanker payudara stadium dini atau lokal lanjut, tetapi sejumlah penderita masih mempunyai kemungkinan relaps sekitar 20-30% untuk invasi KGB negatif dan 50-60% untuk penderita dengan invasi KGB positif. Seperti pada penderita kanker lainnya, perjalanan klinik dari penderita kanker payudara metastasis sangat bervariasi antar penderita. Meskipun dapat diobati, kanker payudara metastasis tetap merupakan penyakit yang hampir tidak dapat disembuhkan (*incurable*), dengan kelangsungan hidup keseluruhan rata-rata (OS) 3 tahun dan kelangsungan hidup 5 tahun hanya 25%. Penderita dengan metastasis tulang cenderung mempunyai survival lebih lama daripada

metastasis visceral (Green and Hortobagyi, 2001; Cardoso *et al.*, 2018).

Dekade terakhir ini menunjukkan kemajuan pesat dalam hal peningkatan hasil, kualitas of life (QoL), kesadaran dan informasi mengenai kanker payudara stadium lanjut. Baru-baru ini, beberapa penelitian tampaknya mengindikasikan peningkatan OS, sebagian besar karena adanya faktor ekspresi reseptor 2 (HER2) positif pada sebagian penderita. Pada beberapa studi, menunjukkan adanya pemanjangan remisi pada penderita yang menerima kemoterapi + anti-HER2, bahkan diantaranya dapat terjadi remisi komplit dan sekitar 17% mempunyai bebas penyakit lebih dari 5 tahun. Demikian pula, penderita kanker payudara dengan oligometastasis atau “low volume” metastasis, sangat sensitif terhadap terapi sistemik, dapat mencapai remisi lengkap dan mempunyai survival yang panjang (Cardoso *et al.*, 2018).

Keputusan menggunakan kemoterapi atau hormonal terapi tergantung dari beberapa faktor, yaitu penderita dengan metastasis “visceral crisis” atau menunjukkan progresivitas tinggi (relaps dalam waktu kurang 1 tahun) disarankan segera mendapatkan kemoterapi ± hormonal terapi (algoritme penataan kanker payudara stadium IV). Pasien tanpa metastasis organ viseral (oligometastasis) atau menunjukkan progresivitas rendah dan mempunyai ER/PR negatif, disarankan segera mendapatkan kemoterapi, sedangkan yang mempunyai ER/PR positif dapat diberikan lebih dulu hormonal terapi (Tabel 1.5 dan 1.6). Pilihan kemoterapi yang diberikan baik secara kombinasi atau sequensial (berurutan), agen tunggal adalah pilihan yang masih direkomendasi. Berdasarkan pada data yang tersedia, disarankan monoterapi sequensial (berurutan) sebagai pilihan yang disukai untuk pasien kanker payudara metastasis. Kombinasi kemoterapi diindikasikan harus untuk pasien dengan kondisi klinis yang sangat cepat menjadi progresif, atau mengancam jiwa, atau metastasis viseral atau adanya kebutuhan segera kemoterapi untuk mengendalikan gejala dan / atau penyakitnya (Cardoso *et al.*, 2018).

Tidak ada pilihan regimen yang bersifat *gold standart*. Pemilihan dari regimen sebaiknya melihat keadaan waktu yang telah lalu (regimen yang sudah pernah dipakai) dan faktor-faktor prognostik atau prediktif serta *co-morbid* dari pasien. Dengan tidak adanya kontra-indikasi medis atau masalah pasien, antrasiklin atau regimen berbasis taxan lebih disukai sebagai agen tunggal; biasanya akan dipertimbangkan sebagai lini pertama untuk pasien metastasis dengan ekspresi HER2-negatif, terutama pada pasien

naïve atau yang belum pernah menerima regimen ini sebagai ajuvan (neoajuvan) sebelumnya (Konecney *et al.*, 2001; Anelli *et al.*, 2003; Cardoso *et al.*, 2018).

Pada pasien metastasis dengan taxane-naive dan antrasiklin atau dengan antrasiklin dosis kumulatif atau toksisitas maksimum (misal jantung) yang sedang dipertimbangkan untuk kemoterapi lebih lanjut, terapi berbasis taxan lebih disukai sebagai agen tunggal, biasanya dianggap sebagai pengobatan pilihan. Namun, pilihan lain tersedia dan juga efektif, seperti capecitabine dan vinorelbine, terutama jika menghindari alopecia merupakan prioritas bagi pasien (Cardoso *et al.*, 2018).

Pada pasien yang sebelumnya (saat ajuvan dan/atau metastasis) diberikan regimen antrasiklin dan taxan, dan tidak menginginkan kombinasi kemoterapi, agen tunggal seperti capecitabine, vinorelbine atau eribulin merupakan pilihan yang disukai. Tambahan pilihan lain juga termasuk gemcitabine, platinum, taxan, dan antrasiklin liposom. Pada kasus ajuvan “*setting*” dengan regimen taxan atau antrasiklin yang mempunyai DFI lebih satu tahun, direkomendasikan untuk dipakai lagi saat metastasis (Cardoso *et al.*, 2018).

Lama pemberian kemoterapi yang optimal untuk pasien kanker payudara metastatis (stadium lanjut) masih kontroversial. Beberapa studi menyarankan sebaiknya diberikan atau dihentikan sampai penyakitnya menunjukkan tanda-tanda progresivitas atau bila timbul efek samping/toksik selama pengobatan; atau dihentikan 2-3 siklus setelah keuntungan maksimum terlihat (remisi atau perbaikan kualitas hidup); kecuali untuk pasien dengan ekspresi HER2 positif, direkomendasikan dijaga dengan trastuzumab tunggal (Cardoso *et al.*, 2018).

Berikut merupakan pilihan regimen yang dianjurkan:

1. Doxorubicin atau Paclitaxel atau Docetaxel (“1st line single agent”)
2. CMF, FAC/CAF, AC (“1st line combination”)
3. kombinasi Taxan (Paclitaxel atau Docetaxel) dengan Doxorubicin, cisplatin Venorelbine, Eribulin, Gemzar atau gemcitabine, Capecetabine atau Xeloda (“2ndline combination”)
4. kombinasi regimen dosis tinggi dengan ABMT (Autologous bone marrow transplant) atau PBSCT (Peripheral blood stem cell transplant)
5. regimen baru: - *Immunologic therapy: Rhu Mab Her2 (Herceptin)*

- *Antitumor vaccines*
- *Angiogenesis inhibitors*(bevacizumab)
- *Gene therapy*

Tabel 1.5 Aktivitas “single agent” dari obat kanker payudara metastasis

| Drug Name | Response Rate (%) |
|--------------------|--------------------------|
| Doxorubicin | 30-70 |
| Epirubicin | 30-60 |
| Taxanes | 50-72 |
| Vinorelbine | 30-50 |
| Capecitabine | 30-50 |
| Gemcitabine | 20-30 |
| Cisplatin | 10-30 |
| 5 FU | 10-30 |
| Cyclophosphamide | 10-30 |
| Vincristine | 10-30 |

(Sumber: Burris H, 2003)

Dosis dan Regimen Kombinasi untuk kanker payudara (Vahdat ,2010)

1. CMF -Siklus diulang setiap 28 hari

| | | |
|------------------|--------------------------------|------------|
| Cyclophosphamide | 100 mg/m ² PO | days 1-14 |
| Methotrexate | 40 mg/m ² IV bolus | days 1 & 8 |
| 5-Fluorouracil | 600 mg/m ² IV bolus | days 1 & 8 |

2. CMF (Bonadonna) - Siklus diulang setiap 21 hari

| | | |
|------------------|--------------------------|-------|
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² IV | day 1 |
| Methotrexate | 40 mg/m ² IV | day 1 |
| 5 Fluorouracil | 600 mg/m ² IV | day 1 |

3. CAF (Smalley) - Siklus diulang setiap 21 hari

| | | |
|------------------|--------------------------|-------|
| Cyclophosphamide | 500 mg/m ² IV | day 1 |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² IV | day 1 |
| 5-Fluorouracil | 500 mg/m ² IV | day 1 |

4. CAF (CALGB 8541) - Siklus diulang setiap 28 hari

| | | |
|------------------|--------------------------|-----------|
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² IV | day 1 |
| Doxorubicin | 60 mg/m ² IV | day 1 |
| 5-Fluorouracil | 600 mg/m ² IV | day 1 & 8 |

5. AC -Siklus diulang setiap 21 hari, 4 siklus (ajuvan)

| | | |
|------------------|--------------------------|-------|
| Doxorubicin | 60 mg/m ² IV | day 1 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² IV | day 1 |

6. AC diikuti Taxan

Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1

Siklus setiap 21 hari untuk 4 siklus (adjuvant), dilanjutkan

Paclitaxel 175 mg/m²/infuse 3 jam/d1 setiap 21 hari untuk 4 siklus atau

Paclitaxel 80 mg/m²/infuse 1 jam/weekly untuk 12 weeks (adjuvant)

7. TAC (6 siklus untuk ajuvan)

Paclitaxel 175 mg/m² + Doxorubicin 50–75 mg/m² + Cyclo 500mg/m²

Docetaxel 75-100 mg/m² + Doxorubicin 50-75mg/m² + Cyclo 500mg/m²

Siklus 21 hari, disuport dengan GCSF-filgrastim

8. Taxan + Doxorubicin (siklus 3 minggu)

Paclitaxel 175 mg/m² day 1 + Doxorubicin 50–75 mg/m² d1

Docetaxel 80-100 mg/m² d1 + Doxorubicin 50-75mg/m² d1

9. FAC- Paclitaxel

Paclitaxel 225 mg/m² as continous IV infusion over 24 hours on day 1.

Siklus setiap 3 minggu, untuk 4 siklus

5-Fluorouracil 500 mg/m² as IV days 1 and 4

Doxorubicin 50 mg/m² as continuous IV infusion over 72 hours day 1

Cyclophosphamide 500 mg/m² IV day 1

Cycle is repeated every 21 days for 4 cycles.

10. Taxan + Gemcitabine (siklus 3 minggu)

Paclitaxel 175 mg/m² day 1 + Gemcitabine 1000-1200 mg/m² d 1 and 8

Docetaxel 75-100 mg/m² day 1 + Gemcitabine 800-1000 mg/m² d1 and 8

11. AC → TH → H sampai satu tahun (ajuvan)

Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1

Siklus setiap 21 hari untuk 4 siklus (adjuvant), dilanjutkan

Paclitaxel 175 mg/m²/infuse 3 jam/d1 setiap 21 hari untuk 4 siklus atau

Paclitaxel 80 mg/m²/infuse 1 jam/weekly untuk 12 weeks (adjuvant)

Ditambahkan

- Trastuzumab 8 mg/kgBB/d1/infuse 60-90 menit dilanjutkan Trastuzumab

6 mg/kgBB/d1/infuse 60-90 menit, siklus 3 minggu

Atau sebagai alternatif dosis mingguan

- Trastuzumab 4 mg/kgBB/d1/infuse 60-90 menit dilanjutkan

Trastuzumab 2 mg/kgBB/d1/infuse 60-90 menit/minggu

12. TCH weekly

Paclitaxel 80 mg/m²/infuse 1 jam/ day 1,8,15

Carboplatin AUC2/IV/day 1,8,15

Siklus 28 hari

Dikombinasi Trastuzumab 4 mg/kgBB/infuse 60-90 menit/d1 lanjut
 Trastuzumab 2 mg/kgBB/infuse 60-90 menit/weekly

13. TCH 3 weekly

Paclitaxel 175 mg/m²/infuse 3 jam/ day 1

Carboplatin AUC 6/infuse /day 1

Siklus 21 hari

Dikombinasi Trastuzumab 8 mg/kgBB/infuse 60-90 menit/d1 lanjut

Trastuzumab 6 mg/kgBB/infuse 60-90 menit/3weekly

14. Trastuzumab (Herceptin) + Gemcitabine

Trastuzumab 2 mg/kg weekly (4 mg/kg loading dose initially) +

Gemcitabine 1200 mg/m² d1 & 8 q 3 weeks

15. Vinorelbine + Gemcitabine (siklus 5 minggu)

Vinorelbine 25-40 mg/m² d 1,8 + Gemcitabine 1000 mg/m² d 1,8

Siklus 21 hari

16. Capecitabine oral: 2000mg/m²/d/day1-14, siklus 21 hari kombinasi

- Trastuzumab atau Lapatinib oral 1250mg/hari (pada kasus metastasis)

- Hormonal (ER/PR positif)

17. Bevacizumab : 1st line untuk HER2 negative (kasus metastasis)

2nd line untuk kasus Triple negative

- dosis 10-15 mg/kgBB/infuse 90-120 menit/siklus 3 minggu

- kombinasi dengan kemoterapi paclitaxel weekly

Tabel 1.6 Rekomendasi regimen kemoterapi untuk kanker payudara metastasis

| |
|---|
| Single agents |
| Doxorubicin, epirubicin; pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, capecitabine, vinorelbine, gemcitabine, eribulin |
| Combination chemotherapy |
| CAF/FAC; FEC; AC; EC; AT; CMF; docetaxel + capecitabine; gemcitabine + docetaxel |
| Combinations with molecular targeted therapies |
| <i>Trastuzumab – first-line, HER2-positive disease</i> |
| Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin |
| Trastuzumab + docetaxel |
| Trastuzumab + vinorelbine |
| Trastuzumab + capecitabine |
| <i>Trastuzumab-exposed, HER2-positive disease</i> |
| Lapatinib + capecitabine |
| Trastuzumab + other first-line agents |
| Trastuzumab + capecitabine |
| Trastuzumab + lapatinib |
| Trastuzumab + Pertuzumab+Docetaxel |

| |
|---|
| Bevacizumab – first-line, HER2-negative disease |
| Bevacizumab + paclitaxel |

Kombinasi dengan regimen antrasiklin lebih superior bila dibandingkan dengan non-antrasiklin pada pasien disertai ekspresi HER2 positif. Pada penderita KGB positif, dianjurkan diberikan regimen antrasiklin, dan disarankan menggunakan golongan epirubicin apabila ada risiko co-morbid seperti hipertensi, usia lebih 55 tahun (Gradishar *et al.*, 2017), atau pada pasien yang mendapatkan neojuvan dengan regimen antrasiklin doxorubicin (total dosis tidak boleh > 500mg/m²) sebaiknya juga dipilih regimen epirubicin (total dosis tidak boleh > 900mg/m²).

Kombinasi regimen CMF dapat diberikan pada pasien dengan KGB negative dan bila tidak ada faktor risiko prognosis jelek seperti grade III, invasi limfe-neuro-vaskuler (Gradishar *et al.*, 2017). Trastuzumab seharusnya diberikan pada pasien dengan HER2 positif 3 dan KGB positif.

Prinsip Terapi Sistemik Hormonal atau Endokrin

Hormonal terapi (ET: Endokrin terapi), dapat digunakan sebagai terapi utama atau terapi tambahan (ajuvan). Banyak pilihan yang digunakan untuk hormonal terapi, antara lain pemberian antiestrogen (Tamoxifen), OFS/OFA (ovarial function suppression/ablation) seperti LHRH agonist atau ablasi ovarium (Ovarektomi), Aromatase Inhibitor (AI), dan lain lain (Tabel 1.7 dan 1.8).

Indikasi pemberian hormonal terapi adalah apabila reseptor hormonal positif (ER/PR) dapat diberikan pada stadium I sampai dengan IV. Tamoxifen tidak boleh diberikan dahulu sampai pemberian kemoterapi selesai. Pemberian selama 5 tahun tamoxifen sebagai terapi ajuvan standar lini pertama baik untuk pasien *pre-menopause* maupun *post-menopause*, sedangkan aromatase inhibitor sebagai terapi ajuvan mungkin dapat digunakan sebagai lini pertama pada wanita *post-menopause* yang intoleransi atau ada kontraindikasi terhadap tamoxifen.

Konsensus St. Gallen tahun 2015, OFS kombinasi aromatase inhibitor (AI) sebagai terapi endokrin ajuvan disepakati sebagai pilihan pengobatan pada pasien *pre-menopause* disertai risiko tinggi, yaitu adanya infiltrasi kelenjar aksila atau usia < 35 tahun (LoE,I / A). Sedangkan terapi endokrin ajuvan pada pasien *post-menopause* juga

ada kesepakatan untuk mendukung terapi AI yang diberikan segera untuk pasien yang berisiko lebih tinggi (ya 94%, tidak 6%), dan untuk pasien dengan kanker lobular (ya 78%, tidak 14%), tetapi tidak pada pasien yang lain (ya 56%, tidak 40%). Bila ingin beralih dari AI ke tamoxifen setelah 2 tahun tidak boleh dilakukan pada semua pasien (ya 19%, tidak ada 72%) (Gnant *et al.*, 2015; Gnant *et al.*, 2017).

Durasi Terapi Endokrin Ajuvan

Pada pasien kanker payudara ER positif, 50% dari semua rekurensi terjadi lebih dari 5 tahun sejak diagnosis primer. Meskipun perawatan modern mungkin sangat efektif, namun data meta-analisis Oxford ini terakumulasi hingga risiko rekurensi 25% setelah 10 tahun pada pasien dengan kanker payudara ER positif. Oleh karena itu, memperpanjang terapi tambahan setelah tahun ke-5 selalu dibahas dan dipelajari dalam beberapa uji klinis yang diterima dengan baik untuk pasien berisiko tinggi.

Pada pasien yang tetap *pre-menopause* selama 5 tahun pertama, perpanjangan tamoxifen hingga 10 tahun harus dibatasi untuk pasien berisiko tinggi (ya 86%, tidak 10%). Keterlibatan kelenjar getah bening dapat menjadi prediksi untuk manfaat kelangsungan hidup (survival).

Pada pasien *post-menopause*, berdasarkan hasil terbaru, duapertiga dari panelis berpikir bahwa setelah 5 tahun pemberian AI, tidak diperlukan lagi untuk memberikan terapi endokrin lebih lanjut. Namun masih ada sebagian yang durasi AI harus bergantung pada toleransi dan risiko absolut (Gnant *et al.*, 2017). ET adalah pilihan yang lebih disukai untuk pasien reseptor hormon positif, bahkan bila ada metastasis viseral, kecuali ada krisis atau terbukti terjadi resistensi endokrin (LoE, IA) (Gnant *et al.*, 2017).

Respons terhadap terapi endokrin pada penderita kanker payudara **stadium IV** (metastasis) baik *pre-menopause* (preM) atau *post-menopause* (postM) berkisar 30-50%. Umumnya terjadi rata-rata sekitar 1 tahun terapi. Pada pasien kanker payudara stadium IV *pre-menopause*, tamoxifen dan ablasi ovarial sangat efektif. Ablasi ovarial dapat diperoleh dengan memberikan LHRH agonist, radiasi (banyak ditinggalkan para ahli karena efek samping pada organ sekitarnya), atau operasi (ovarektomi) yang dapat memberikan respons klinis yang sama. Pada pasien *post-menopause*, Aromatase Inhibitor (AI) termasuk anastrozole, letrozole, dan exemestane lebih efektif daripada progestin,

tetapi sama efektifnya dengan tamoxifen sebagai terapi initial pada pasien yang metastasis. Jika dibandingkan antara tamoxifen dan AI sebagai pilihan pertama terapi endokrin pada pasien kanker payudara metastasis postM, AI memberikan perbaikan respons klinis (CR/PR), *time to progression* (TTP) tetapi tidak ada perbedaan pada survival. Sebagian besar peneliti telah menemukan bahwa pasien yang disertai ekspresi ER/PR positif dan HER2 positif, kurang memberikan respons klinis terhadap terapi endokrin bila dibandingkan dengan ER/PR positif dan HER2 negatif. Berdasarkan salah satu penelitian random dari pasien kanker payudara “local advanced”, ER/PR positif dan HER2 positif, pemberian letrozole dapat memberikan respons rate lebih tinggi secara signifikan dibandingkan tamoxifen. Lebih lanjut, penelitian terbaru dan masih berjalan, merekomendasikan kombinasi terapi endokrin dengan “biologic agent” yang mempunyai target pada EGFR seperti trastuzumab dan lapatinib untuk meningkatkan efikasi (Gnant *et al.*, 2017).

Penambahan penghambat CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, and abemaciclib—sudah disetujui FDA, dan EMA) pada regimen AI, pada pasien naif atau sebelum terpapar ET, memberikan peningkatan yang signifikan dalam PFS median (10 bulan) dengan profil toksisitas yang dapat diterima, sehingga juga direkomendasikan untuk perawatan pilihan pasien wanita *pre-peri-post-menopause* wanita dengan OFS/OFA, dan pria (lebih direkomendasi dengan LHRH agonist). Pasien kambuh <12 bulan dari akhir ajuvan AI (LoE,IA) tidak termasuk dalam publikasi studi dan mungkin tidak cocok untuk kombinasi ini. Hasil OS masih ditunggu. QoL sebanding dengan ET tunggal (Gnant *et al.*, 2017).

Penambahan penghambat CDK 4/6 untuk fulvestrant pada pasien yang sebelumnya terpapar ET, memberikan peningkatan yang signifikan dalam PFS median (6-7 bulan) sebagai peningkatan kualitas hidup dan merupakan salah satu pilihan perawatan yang direkomendasikan jika regimen inhibitor CDK 4/6 sebelumnya tidak digunakan, namun hasil dari OS masih berlangsung (LoE,IA). Penambahan everolimus ke AI juga merupakan suatu pilihan yang valid untuk pasien yang sebelumnya mengonsumsi ET karena secara signifikan memperpanjang PFS, meskipun tanpa bukti (Gnant *et al.*, 2017). Manfaat OS pada penambahan everolimus ke AI juga harus memperhitungkan beratnya toksisitas yang mungkin terjadi dengan kombinasi ini

(LoE,IB). Tamoxifen atau fulvestrant juga dapat dikombinasi dengan everolimus (LoE,IIB). Pencegahan yang memadai, pemantauan ketat, dan pengobatan proaktif yang merugikan, khususnya pada pasien usia lanjut karena everolimus pada uji coba BOLERO-2 meningkatkan insiden kematian (LoE,IB). Urutan optimal berbasis endokrin terapi tidak pasti, tergantung pada agen mana yang sebelumnya digunakan saat terapi ajuvan atau neojuvan atau pengaturan lanjutan, beban penyakit, preferensi pasien, biaya, dan ketersediaan obat. Pilihan yang tersedia untuk pasien wanita *pra* dan *peri-menopause* adalah OFS/OFA, sedangkan untuk pasien pria adalah LHRH agonist, dan wanita *post-menopause* termasuk AI, tamoxifen, fulvestrant, atau AI/fulvestrant kombinasi dengan CDK 4/6 inhibitor, atau AI/tamoxifen/fulvestrant kombinasi everolimus (LoE,IA). Seharusnya Everolimus dan CDK 4/6 inhibitor tidak digunakan setelah terjadi PD karena sampai saat ini belum ada biomarker yang dapat memprediksi secara valid (Gnant *et al.*, 2017).

Kombinasi AI non-steroid dan fulvestrant sebagai terapi lini pertama untuk pasien *post-menopause*, menghasilkan signifikan peningkatan PFS dan OS dibandingkan dengan AI saja pada uji klinik fase III, tetapi tidak ada manfaatnya dalam uji klinik kedua dengan desain yang sama. Disarankan analisis subset bahwa manfaat terbatas pada pasien tanpa paparan adjuvant ET (tamoxifen) sebelumnya. Berdasarkan data tersebut, kombinasi ET dapat ditawarkan kepada beberapa pasien kanker payudara stadium lanjut (“ABC”) tanpa paparan ajuvan ET sebelumnya (LoE,IIC). Perawatan endokrin setelah kemoterapi (fase maintenance ET) untuk mempertahankan manfaat merupakan pilihan yang tepat, meskipun belum dinilai dalam uji klinik acak (IIB) (Gnant *et al.*, 2017).

“Ovarial Function Supression (OFS)” yang memadai dalam konteks “Advanced Breast Cancer (ABC)”

OFS yang adekuat (optimal) untuk pasien kanker payudara stadium lanjut *pre-menopause*, dapat diperoleh melalui bilateral ovariectomi (LoE, IA), penggunaan Agonis “LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*)” secara terus menerus (setiap 4 minggu sekali–LoE,IIB atau 3 bulan sekali) atau “Ovarial Function Ablation (OFA)” melalui radiasi (RT) pelvis (tidak selalu efektif, sehingga menjadipilihan yang paling tidak disukai). *Maintenance Therapy* pada pasien “ABC” telah direkomendasi untuk diberikan

setelah kemoterapi dihentikan, dengan menggunakan anti-HER2 dan hormonal (Cardoso *et al.*, 2018).

Perkembangan terapi hormonal pasien kanker payudara disajikan dalam Tabel 1.7 berikut ini.

Tabel 1.7 *Evolution of Hormonal Therapies in Breast Cancer*

| | |
|-------|---|
| 1890s | Oophorectomy * |
| 1920s | Ovary radiotherapy |
| 1940s | Estrogens and androgens * |
| 1950s | Adrenalectomy, Hypophysectomy, Adrenocorticosteroids * |
| 1960s | Progestins * |
| 1970s | Estrogen antagonists (Tamoxifen)*, Aromatase Inhibitor (aminoglutethimide) * |
| 1980s | Hormones combined with chemotherapy * |
| 1990s | Gonadotropin-releasing hormones * Aromatase inhibitor (Anastrozole, letrozole) * |

(*aktif dipakai)

(Sumber: Haskell and Casciato, 2000; Buzdar, 2001)

Dosis dan cara pemberian obat hormonal pasien kanker payudara metastasis disajikan dalam Tabel 1.8 berikut ini.

Tabel 1.8 Hormonal Oral untuk “*Metastatic Breast Cancer*”

| Obat | Dosis (mg) | Frekuensi |
|----------------------------------|------------|------------|
| Diethylstilbestrol | 5 | tid |
| Megestrol acetate | 40 | qid |
| Aminoglutethimide | 250 | qid |
| Tamoxifen (1 st line) | 10 | bid |
| Anastrozole (Arimidex) | 1 | once daily |
| Letrozole (Femara) | 2,5 | once daily |
| Exemestane (Aromasin) | 25 | once daily |

(Sumber: Haskell and Casciato, 2000; Buzdar, 2001)

Respons terapi hormonal pada pasien kanker payudara sangat tergantung dari kekuatan ekspresi dari ER dan PR disajikan dalam Tabel 1.9 berikut ini.

Tabel 1.9 “*Response rate*” terapi hormonal pada kanker payudara metastasis dihubungkan dengan ekspresi reseptor hormonal (ER/PR)

| ER | PR | Response Rate (%) |
|----------|----------|-------------------|
| Negative | Negative | 5-10 |
| Positive | Negative | 33-35 |
| Negative | Positive | 33-35 |
| Positive | Positive | 50-70 |
| Unknown | Unknown | 10-30 |

(Sumber: Haskell and Casciato, 2000; Buzdar, 2001)

Prinsip Terapi Target

Selama beberapa puluh tahun terakhir, pengobatan kanker hanya mengandalkan pada kemampuan kemoterapi sitotoksik intravena untuk membunuh sel-sel yang sedang cepat menggandakan diri, yaitu sel-sel kanker dan sel-sel jaringan normal tertentu seperti saluran cerna, sel folikel rambut, dan sumsum tulang. Jadi tidak mengherankan bila kemoterapi sitotoksik dapat mengakibatkan rambut rontok, gangguan saluran cerna, dan mielosupresi. Beberapa tahun terakhir ini, terapi target sudah banyak dikembangkan penggunaannya bersama-sama kemoterapi sitotoksik. Terdapat kelompok obat terapi target yang secara klinis telah terbukti manfaatnya, yaitu antibodi monoklonal dan molekul kecil yang menghambat jalur tirosin kinase (Beuvink *et al.*, 2005).

HER2 (Human EGF Receptor-2) adalah suatu transmembran protein yang disandi oleh gen c-ERBB- (Her-/neu) dan terletak pada kromosom 17. Ekspresi berlebih HER2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. Ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada 5-30% kanker payudara manusia. HER memiliki beberapa hal yang membuatnya menjadi sasaran yang ideal untuk terapi target pada kanker payudara karena tingkat ekspresi HER2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek (Ferrero-Pous *et al.*, 2000).

Salah satu obat yang mempunyai saran HER2 adalah Trastuzumab. Cara kerja trastuzumab melalui caramenghambat transmisi sinyal melalui HER2 dan memicu reaksi imun terhadap sel yang mengekspresikan HER2. Pengiriman sinyal yang berasal dari reseptor HER2 dapat dihambat karena dapat berikatan dengan reseptor HER2, sehingga ligannya (EGF, TGF- α , dan lain-lain) tidak dapat berikatan dengan reseptornya. Disamping itu, secara imunologik juga dapat mengaktifkan sistem imun, yaitu ADCC dan CDC yang mengakibatkan lisis sel yang mengekspresikan HER2. Beberapa cara kerja lain yaitu dengan memicu peningkatan ekspresi p27 kip1 dan interaksinya dengan CDK4 sehingga terjadi pengurangan aktivitas CDK4, memutus jalur sinyal HER2 melalui jalur PI3K-Akt, mengurangi angiogenesis yang tampak dari penurunan kadar VEGF, memicu sintesis trombospondin 1 (TSP1), dan berkurangnya kepadatan pembuluh darah mikro (MVD). Meskipun respons monoterapi dengan trastuzumab hanya sekitar 20% pada pasien kanker payudara metastasis yang mengekspresikan HER2 berlebih, namun bila dikombinasikan dengan Taxan dapat meningkatkan respons rate, *time to*

progression dan *overall survival*. Tetapi pada sebagian pasien yang semula merespons terhadap pemberian trastuzumab, kemudian dapat mengalami resistensi dalam waktu kurang dari setahun (Nahta et al., 2003).

Resistensi terhadap trastuzumab terjadi akibat terhalangnya trastuzumab untuk mencapai HER2 karena: (i) terbentuknya HER2 buntung (*truncated*) yaitu, p95 HER2. Pada molekul ini ranah yang menjadi sasaran trastuzumab tidak terbentuk; (ii) ranah sasaran trastuzumab pada molekul HER2 tertutup oleh MUC-4, suatu protein yang terdapat pada membran sel; (iii) akibat adanya jalur sinyal lain seperti IGFR1, dan melalui anggota keluarga EGFR lain seperti melalui EGFR yang disertai ekspresi berlebih TGF alfa, seperti diketahui bahwa TGF alfa memang merupakan salah satu ligan dari EGFR. Jalur lain juga dapat melalui MET yang merupakan reseptor untuk HGF. Aktifasi aberan dari jalur persinyalan hilir merupakan kemungkinan berikut dari resistensi terhadap trastuzumab. Hilangnya fungsi dari PTEN (*phosphates and tensin homolog deleted in chromosom ten*) untuk mengakhiri aktivitas PI3K berakibat PI3K bekerja terus meskipun sinyal dari reseptor sudah berakhir. Mutasi yang berakibat aktivasi PIK3CA dapat mengakibatkan interaksi antara subunit katalitik p110 dengan subunit regulator p85 terganggu yang pada gilirannya mengakibatkan katalitik subunit menjadi aktif konstitutif. Gangguan persinyalan ke hilir yang berupa pengurangan ekspresi p27 Kip1 menjadi salah satu sebab resistensi terhadap Trastuzumab (Minckwitz *et al.*, 2009).

Pilihan terapi target pada pasien yang mengalami resistensi trastuzumab adalah dengan pemberian Lapatinib, yaitu suatu TKI yang dapat menghambat RTK dari EGFR1 dan HER2 sehingga mempunyai efek ganda. Kajian invitro membuktikan bahwa lapatinib dapat menghambat pertumbuhan sel kanker yang telah resisten terhadap trastuzumab. Kelebihan lain dari lapatinib adalah dapat menembus sawar darah-otak (Corkery *et al.*, 2010; Vahdat, 2010).

Pertuzumab, suatu antibodi monoklonal juga menjadi ranah ekstraseluler dari HER2, akan tetapi bekerja pada epitop yang berbeda. Antibodi monoklonal ini diyakini bekerja dengan cara menghambat heterodimerisasi antara HER2 dengan EGFR1 dan antara HER2 dengan HER3. Hambatan heterodimerisasi yang disebut terakhir tidak dapat dilakukan oleh trastuzumab, padahal aktivasi HER3 sangat penting pada jalur persinyalan melalui reseptor ini (Cortez *et al.*, 2012).

“Guideline Statement” (Cardoso *et al.*, 2018)

HER2 positive “ABC (Advanced Breast Cancer)”

Terapi Anti-HER2 harus ditawarkan sedini mungkin pada semua pasien ABC dengan ekspresi HER2 positif, kecuali ada kontraindikasi untuk pemakaiannya (LoE,IA). Pada pasien yang progresif, direkomendasikan untuk diteruskan anti-HER2 dikombinasi kemoterapi atau ET. Pilihan regimen anti-HER2 tergantung pada keberadaan obat dari daerahnya dan efikasi serta DFI yang tercapai saat pemakaian anti-HER2 sebelumnya (LoE, IA).

Pada pasien yang mencapai remisi lengkap, durasi perawatan optimal terapi anti-HER2 tidak diketahui dan perlu keseimbangan dengan efek toksiknya, demikian juga dengan beban logistik dan biaya. Menghentikan terapi anti-HER2 setelah beberapa kali (tahun) remisi lengkap dapat dipertimbangkan pada beberapa pasien tertentu, terutama untuk kasus apabila pada saat terjadi kekambuhan obat anti-HER2 yang dibutuhkan tersedia. Pendapat para-ahli, pasien yang telah menerima sebelumnya terapi anti HER2 neoajuvan, pasien-pasien ini tetap direkomendasi untuk mendapatkan terapi anti-HER2 (LoE, IB).

Bagi pasien “ABC” dengan ER positif dan HER2 positif, terapi ET dan anti-HER2 dipilih sebagai terapi lini pertama, blokade anti-HER2 ganda (dengan pertuzumab-trastuzumab atau lapatinib-pertuzumab) dapat digunakan karena memberikan manfaat dalam memperbaiki PFS, walaupun tidak bermanfaat dalam memperbaiki OS sejauh ini (LoE, IB).

Terapi lini pertama standar untuk pasien yang sebelumnya tidak diobati (naïve) dengan anti-HER2 diindikasikan diberikan kombinasi kemoterapi dan trastuzumab-pertuzumab; hal ini karena telah terbukti lebih unggul dari kombinasi kemoterapi-trastuzumab dalam hal OS (LoE,IA). Untuk pasien yang sebelumnya dirawat dengan terapi anti-HER2 neoajuvan, kombinasi kemoterapi dan trastuzumab-pertuzumab adalah sebuah pilihan penting untuk terapi lini pertama.

Setelah terapi lini pertama dengan basis trastuzumab, T-DM1 (trastuzumab emtansine) memberikan efikasi yang relatif superior untuk terapi berbasis HER2 lain di lini kedua (versus lapatinib-capecitabine), dan seterusnya (versus pengobatan pilihan dokter). T-DM1 seharusnya lebih disukai pada pasien yang telah progresif setelah

pemberian trastuzumab, karena memberikan manfaat pada OS. Namun tidak ada data tentang penggunaan T-DM1 setelah blokade ganda dengan trastuzumab-pertuzumab (LoE IA). Dalam kasus progresif berbasis trastuzumab terapi, kombinasi trastuzumab dan lapatinib merupakan pilihan yang rasional untuk beberapa pasien. Namun, tidak ada data tentang efikasi penggunaan kombinasi ini pada kasus yang progresif setelah pertuzumab atau T-DM1 (trastuzumab emtansine) (LoE IB).

Kemoterapi pada “ABC” dengan ekspresi HER2 positif

Bila pertuzumab tidak dapat diberikan, regimen lini pertama pada pasien kanker payudara metastasis adalah trastuzumab kombinasi dengan vinorelbine atau taxan. Perbedaan efek samping antar regimen tersebut harus menjadi pertimbangan (LoE,IA). Trastuzumab juga dapat dikombinasi dengan regimen lain seperti capecitabine, eribulin, liposomal antrasiklin, platinum, gemcitabine, atau dosis rendah oral cyclophosphamide and methotrexate (LoE,IIA).

Regimen kemoterapi untuk kombinasi dengan “dual blokade” dari trastuzumab-pertuzumab adalah docetaxel (LoE,IA) atau paclitaxel [LoE I/B], dapat juga dipilih regimen vinorelbine [II/A], nabpaclitaxel [LoE II/B] dan capecitabine [LoE II/A] sebagai kombinasinya.

Kombinasi ET dan anti-HER2 direkomendasi sebagai terapi pemeliharaan pasien ABC dengan ekspresi ER-positive/HER2 positive setelah siklus kemoterapi plus anti HER2 memberikan respon kompli., karena terapi pemeliharaan ini direkomendasikan untuk tujuan memperlambat terjadinya “progressive disease (PD)”. Lama (durasi) dari terapi untuk fase pemeliharaan ini seharusnya sampai terjadi progresivitas dan efek samping yang tidak dapat ditoleransi atau atas permintaan pasien.

Kemoterapi pada kanker payudara “Advanced TNBC”

Bagi pasien “ABC non-BRCA” dikaitkan TNBC, tidak ada data yang dapat mendukung rekomendasi kemoterapi yang berbeda atau spesifik (LoE,IA). Oleh karena itu, semua rekomendasi kemoterapi untuk penyakit HER2-negatif juga berlaku untuk TNBC lanjut. Demikian pula, semua rekomendasi untuk pasien HER2 negatif juga direkomendasikan untuk pasien “ABC” metastasis TNBC.

Pada pasien metastasis TNBC (tanpa melihat status BRCA) yang sebelumnya sudah mendapat terapi regimen antrasiklin dengan atau tanpa dikombinasi taxan (saat neoajuvan), carboplatin ternyata juga menunjukkan efikasi yang sama dan toksisitas yang lebih baik dibanding dengan docetaxel, dan ini penting sebagai pilihan yang penting (LoE,IA).

Reseptor androgen (AR) adalah target yang potensial pada pasien TNBC metastasis, tetapi tidak ada metode standart untuk assay AR. Data yang masih terbatas dan efikasi dari regimen antagonis seperti bicalutamide dan enzalutamide; saat ini regimen tersebut tidak dipakai secara rutin. Masih harus ada banyak trial yang diperlukan supaya AR antagonis dapat dijadikan pilihan (LoE,IID).

PARP (olaparib atau talazaparib) merupakan pilihan terapi untuk pasien BRCA yang dikaitkan dengan TNBC metastasis atau luminal A metastasis (setelah progresif saat terapi ET), yang sebelumnya telah mendapat terapi dengan antrasiklin dengan atau tanpa taxan (pada ajuvant dan/atau metastasis), karena masih memberi efikasi pada PFS dan memperbaiki kualitas hidup dan efek toksis lebih baik, tetapi OS masih tidak jelas apakah dapat dibedakan dengan regimen platinum (LoE,IB).

Pada dekade 2 tahun terakhir, ada perkembangan baru untuk terapi TNBC metastasis, diduga ada satu subtype AR yang dapat dipakai sebagai target terapi. Pada faktanya bicalutamide, suatu antiandrogen telah disetujui untuk terapi kanker prostat, ternyata juga dipakai untuk TNBC metastasis (tidak digunakan secara rutin karena keterbatasan data).

Guideline Statement (tambahan) (Cardoso *et al.*, 2018).

Krisis viseral. Disfungsi organ tubuh yang parah dan dapat dinilai dari tanda-tanda dan gejala, laboratorium, serta progresivitas penyakit yang cepat. Krisis viseral adalah bukan hanya kehadiran metastasis viseral, melainkan mengindikasikan viseral ke arah indikasi klinis untuk segera mendapatkan terapi yang lebih cepat dan efektif, terutama karena tidak ada pilihan terapi lain yang mungkin diberikan.

Resistensi endokrin primer. Pasien sedang dalam kondisi minum hormonal terapi (ET), saat kambuh pada 2 tahun pertama minum ajuvan ET, atau PD terjadi dalam 6 bulan pertama pemakaian ET lini pertama untuk pasien kanker payudara metastasis.

Resistensi endokrin sekunder. Didefinisikan sebagai relaps saat menggunakan ajuvan ET, tetapi setelah 2 tahun pertama, atau kambuh dalam 12 bulan setelah menyelesaikan ET, atau PD 6 bulan setelah memulai ET untuk pasien kanker payudara metastasis, dan sedang minum ET.

Penyakit Oligometastasis. Didefinisikan sebagai penyakit metastasis volume rendah dengan terbatas jumlah dan ukuran metastasis lesi (hingga 5 dan belum tentu dalam organ yang sama), berpotensi menerima untuk perawatan lokal yang bertujuan untuk mencapai status remisi lengkap.

Pasien dengan beberapa kondisi kronis. Didefinisikan sebagai pasien dengan tambah komorbiditas (misal kardiovaskular, gangguan fungsi ginjal atau hati, penyakit autoimun) membuatnya sulit melakukan semua kemungkinan ekstrapolasi untuk mengembangkan rekomendasi spesifik untuk perawatan. Komunitas pasien ABC sangat mendukung penggunaan BIOSIMILARS, baik untuk pengobatan kanker payudara (misal. trastuzumab) dan untuk perawatan suportif (mis. faktor pertumbuhan-GCSF). Tetapi sebelum digunakan, biosimilar harus disetujui setelah melewati proses validasi oleh EMA atau FDA atau lainnya dengan otoritas yang sama ketatnya. Pasien ABC dengan penyakit stabil diperlakukan sebagai 'kondisi kronis', harus memiliki pilihan untuk menjalani rekonstruksi payudara jika sesuai secara klinis. Pada pasien ABC dengan stabil lamapenyakit, skrining pencitraan (imaging) payudara harus menjadi pilihan. Pencitraan ("imaging") payudara juga harus dilakukan ketika ada kecurigaan infiltrasi locoregional (LoE, IA).

Pelestarian kesuburan. Dampak dari terapi antikanker pada kesuburan harus didiskusikan dengan semua wanita dengan ABC usia subur dan pasangannya sebelum memulai perawatan. Diskusi juga harus memasukkan informasi yang sesuai tentang prognosis penyakit dan konsekuensi potensial kehamilan (misal berhenti terus menerus pengobatan).

Penilaian imaging dan penyakit pedoman. *Workup* minimal untuk pasien ABC termasuk pemeriksaan riwayat penyakit dan fisik, tes hematologi dan biokimia, pencitraan dada, perut, dan tulang. *Imaging* otak tidak harus dilakukan secara rutin pada pasien tanpa gejala. Pendekatan ini berlaku untuk semua pasien dengan ABC termasuk dengan HER2-TNBC positif dan/ atau metastasis (LoE, II/D).

Nilai klinis dari penanda tumor tidak mapan untuk diagnosis atau tindak lanjut setelah terapi ajuvan, tetapi penggunaannya (meningkat) sebagai bantuan untuk mengevaluasi respons untuk perawatan, khususnya pada pasien dengan metastasis yang tidak dapat diukur penyakit. Perubahan penanda tumor saja seharusnya tidak digunakan untuk memulai perubahan dalam pengobatan.

Evaluasi respons terhadap terapi untuk pemakaian hormonal, umumnya dilakukan setiap 2-4 bulan atau setelah 2-4 siklus kemoterapi; dan tergantung pada dinamika penyakit, lokasi, dan luasnya metastasis, serta keterlibatan dan jenis perawatan.

Imaging lesi target mungkin cukup bagi sebagian besar pasien. Bagi pasien tertentu, seperti pada yang indolent, pemantauan tidak harus terlalu sering. Pemeriksaan tambahan harus dilakukan dengan cara lebih tepat waktu, bila terjadi dugaan progresif atau gejala yang baru timbul, baru dilakukan imaging secara menyeluruh dan pemeriksaan fisik harus selalu dilakukan terlebih dahulu.

Pedoman biopsi (LoE, IB). Biopsi dari lesi metastasis harus dilakukan terutama pada kasus yang mudah diakses untuk dilakukan biopsi, dengan tujuan untuk memberikan konfirmasi diagnosis khususnya ketika metastasis didiagnosis untuk pertama kalinya. Penanda biologis (terutama ER/PR dan HER2) harus dinilai ulang setidaknya sekali dalam pengaturan metastasis. Penilaian secara klinis layak tergantung pada lokasi metastasis (misal. jaringan tulang), namun pertimbangan teknis perlu didiskusikan dengan ahli patologi. Apabila hasil biopsi lesi metastasis tidak sama dengan tumor primernya, sebaiknya diputuskan untuk memberikan terapi target seperti Hormonal atau anti-HER2 jika ekspresi ER/PR atau HER2 positif sekurang-kurang pada satu biopsi.

Terapi Locoregional (LoE, IC). Pada saat ini, melakukan operasi tumor primer pada pasien kanker payudara stadium IV (*de novo*) direkomendasikan khususnya untuk pasien yang hanya untuk meningkatkan kualitas hidup dan pada pilihan pasien (seperti pada luka berdarah payudara yang mempunyai risiko berdarah terus). Tetapi tidak dapat dihubungkan dengan pemanjangan survival kecuali untuk pasien metastasis tulang saja.

1.13 Konsensus St. Gallen 2017 dan St. Gallen 2019

A. Tes patologi dan *multigene*

Pertanyaan konsensus tentang patologi dan multigen pengujian dirangkum di

bawah judul "kapan tradisional patologi (tahap, tingkat, LVI, ER/PR/HER2) tidak cukup informatif?" sebanyak 100% panelis setuju bahwa perbedaan antara luminal A-like dan luminal B-like oleh imunohistokimia menjelaskan kategori penting dalam biologi kanker payudara luminal. Sebanyak 80% setuju bahwa kedua kategori ini harus digunakan untuk memutuskan terapi dan 67% setuju bahwa IHC dapat digunakan untuk perkiraan pengujian multigen dalam konteks ini. Sementara 79% setuju bahwa ER, PR, dan 'tinggi' nya ekspresi Ki67 dapat digunakan untuk membedakan antara luminal A-like dan kanker payudara mirip B luminal; serta mayoritas 64% menyatakan subtype itu dapat lebih tepat ditentukan oleh tes multigene. Hanya 29% panelis yang percaya bahwa evaluasi tumor infiltrasi limfosit (TIL) harus dilaporkan pada kasus triple-negative dan HER2 + kanker payudara stadium dini (EBC) (Gnant *et al.*, 2017).

Pertanyaan-pertanyaan tentang tes multigen khusus ditujukan pada 5 tes, yaitu Indeks Kanker Payudara®, EndoPredict® (EPclin®), MammaPrint®, Oncotype DX®, dan Prosigna®. Mayoritas panelis (86%) tidak menganggap pengujian multigen diperlukan dalam pT1a-b pN0 ER + PR + HER2- Ki67 rendah dan "EBC" risiko rendah.

Secara keseluruhan, di luar dari subkelompok berisiko rendah ini, panelis setuju bahwa semua tes multigen memberikan informasi prognosis dan adanya risiko kejadian kanker payudara, dengan demikian dapat membantu mengetahui bahwa kemoterapi tidak diperlukan pada pasien kanker payudara stadium dini yang mengekspresikan ER positif HER2 negatif dan pN0 (Gnant *et al.*, 2017; Balic *et al.*, 2019). Untuk pasien Luminal A disertai multigen risiko rendah, 655 panelis memberikan rekomendasi kemoterapi hanya pada pasien yang disertai pN+ lebih atau sama dengan > 4 (Balic *et al.*, 2019).

Dalam kondisi pN + (misal. melibatkan kelenjar getah bening 1-3), disepakati oleh 78% para ahli bahwa klasifikasi multigen (Tabel 1.10) digunakan sebagai penentu untuk memutuskan penggunaan kemoterapi pada populasi ini. Dan hanya 46% panelis (tidak 50%) percaya bahwa multigen merupakan tanda yang dapat memberikan informasi berharga untuk pengambilan keputusan terapi endokrin yang diperpanjang (Gnant *et al.*, 2017; Balic *et al.*, 2019).

Tabel 1.10 *Clinical Utility of Multigene Test*

| Test | ER+ HER2- pN0 | ER+ HER2- pN+ | ER+ HER2- pN+ |
|------|---------------|---------------|---------------|
|------|---------------|---------------|---------------|

| | prognosis year 1-5 yes/no/abstain | prognosis year 1-5 yes/no/abstain | chemotherapy indication yes/no/abstain |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Breast Cancer Index (BCI) [®] | 60% / 20% / 20% | 43.3% / 33.3% / 23.3% | 8.1% / 64.9% / 27% |
| EndoPredict [®] (EPclin [®]) | 70% / 20% / 10% | 55.6% / 16.7% / 27.8% | 15.8% / 52.6% / 31.6% |
| MammaPrint [®] | 81.3% / 6.3% / 12.5% | 42.9% / 35.7% / 21.4% | 40% / 50% / 10% |
| Onkotype DX [®] | 93.8% / 6.3% / 0% | 60% / 30% / 10% | 58.6% / 31% / 10.3% |
| Prosigna [®] | 80% / 0% / 20% | 75%/12.5%/12.5% | 46.7% / 53.3% / 0% |

(Sumber: Gnant *et al.*, 2017).

Biomarker prognostik dan prediktif juga dibicarakan, sebagian besar panelis (90%) memutuskan pemberian kemoterapi tidak berdasar pada tingginya ekspresi *Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs)*, dan panel tidak merekomendasi pemeriksaan TILs secara rutin dilakukan untuk pasien kanker payudara stadium lanjut (Balic *et al.*, 2019).

B. Kemoterapi ajuvan dan neoajuvan

Konsensus mengenai kemoterapi pada “*EBC*”, sebanyak 96,1% panelis menyetujui diberikan kemoterapi ajuvan untuk pasien N0 bila dapat dibantu oleh biologi tumor seperti yang didefinisikan oleh IHC dan juga oleh prediktor risiko multigen. Sebagai indikasi relatif untuk kemoterapi ajuvan, kesepakatan panelis terlihat dengan mengacu pada beberapa faktor seperti: histologis derajat 3 (ya 90,6%), setiap kelenjar aksila positif (ya 68,5%, tidak 31,5%), Ki67 tinggi (ya 84,9%), usia <35 tahun (ya 55,6%, tidak 44,2%), invasi limfo-vaskular yang luas (ya 67,9%, tidak 30,2%), dan apabila ekspresi reseptor hormon ER/PR rendah (ya 91,1%), 57,1% (no 34,7%) panelis percaya bahwa kemoterapi harus direkomendasikan dalam pada semua pasien N0 dan N + yang mempunyai petanda biologi prognosis buruk (Gnant *et al.*, 2017).

Pada pasien dengan tumor luminal B, tes multigen dilakukan untuk mendukung keputusan penggunaan kemoterapi ajuvan dengan regimen antrasiklin dan taxanes, sedangkan 39,6% panelis tidak menyetujui hanya 23,1% yang berpikir bahwa kemoterapi harus terdiri atas 6 siklus terapi dengan regimen seperti 6 × EC, atau AC atau TC, sedangkan 63,5% tidak setuju (Gnant *et al.*, 2017).

Pada kanker payudara triple-negative (TNBC), hanya 55,8% panelis yang setuju (tidak setuju 40,4%) dengan regimen yang mengandung antrasiklin dan taxan untuk pasien stadium I, sedangkan 94% setuju untuk dua zat ini menjadi standar pada stadium

II dan III TNBC. Sebanyak 86,3% tidak menerima penggunaan regimen berbasis platinum untuk kemoterapi ajuvan di semua pasien dengan TNBC. Pada pasien dengan mutasi germline, 47,1% akan mempertimbangkan regimen berbasis platinum, sedangkan 43,1% tidak. Sebanyak 78% panelis setuju (tidak 20%) bahwa kemoterapi harus dapat dihindari pada kasus pT1a pN0 TNBC. Hanya 37,7% yang berpikir *dose-dense regimen* lebih disukai untuk pasien TNBC (tidak setuju 54,9%) (Gnant *et al.*, 2017).

Pada “HER2 + EBC” dengan kelenjar getah bening positif, 86,2% panelis setuju kemoterapi harus selalu diberikan. Sebanyak 62% panelis menginginkan antrasiklin dan 87,8% taxan untuk menjadi bagian dari tulang punggung kemoterapi. Pada pasien HER2 positif ER negative EBC, terapi anti-HER2 direkomendasi oleh panelis sebesar 33,3% untuk kasus ukuran tumor pT1a (tidak setuju 62,5%), sedangkan pada kasus ukuran tumor pT1b, 87,5% panelis setuju, demikian pula pada ukuran tumor pT1c, 94,1% panelis juga setuju. Pada kasus HER2 positif (sesuai dengan pedoman ASCO/CAP), 92% panelis menganggap kombinasi paclitaxel dan trastuzumab sebagai pilihan lini pertama (Gnant *et al.*, 2017).

Pada pasien dengan N0, kesepakatan tergantung pada ukuran tumor primer dengan 88,5% setuju untuk tumor <1 cm, 78,8% untuk tumor 1–2 cm, dan hanya 50% untuk tumor 2–3 cm (tidak ada 44%). Empat siklus kombinasi docetaxel dan cyclophosphamide bersama dengan trastuzumab juga diterima sebagai hal yang wajar pilihan untuk kasus HER2 + ER-negatif. Ada 53,8% dukungan untuk penggunaan biosimilar trastuzumab sebagai terapi anti-HER2 neoajuvan bila pasien menyetujui, sedangkan 17,3% tidak setuju, dan 28,8% abstain. Bagi pasien stadium II-III disertai ekspresi HER2 positif, 94,1% panelis setuju diberikan terapi neoajuvan, demikian pula 92,5% panelis setuju untuk pasien stadium II-III TNBC (Gnant *et al.*, 2017).

Untuk penyakit HER2 + stadium II, III, hanya 34,8% panelis (tidak ada 56,5%) yang setuju kombinasi taxan dan trastuzumab saja sebagai pilihan terapi neoajuvan, sedangkan 84,3% setuju apabila taxan dikombinasi dengan trastuzumab dan pertuzumab. Pada pasien yang menerima kemoterapi neoajuvan dengan dual blokade HER2 (trastuzumab dan pertuzumab), 88% panelis setuju untuk melanjutkan terapi anti-HER2 dengan ajuvan trastuzumab saja selama 1 tahun dan hanya 6,1% setuju bahwa ajuvan terapi juga harus terdiri atas trastuzumab dan pertuzumab (tidak setuju 69,4%)

(Gnant *et al.*, 2017).

Pada stadium II TNBC, 70,8% mempertimbangkan menggunakan regimen platinum atau *alkylating agent* sebagai regimen neoajuvan tanpa melihat dari status BRCA. Untuk jenis regimen yang dipilih, 74,5% panelis setuju penggunaan regimen antrasiklin diikuti oleh taxan dengan cara dose-dense. Selanjutnya 56,3% percaya bahwa nab-paclitaxel diikuti oleh EC adalah regimen neoajuvan yang masuk akal untuk pasien TNBC terlepas status dari BRCA (Gnant *et al.*, 2017).

Untuk pasien TNBC setelah kemoterapi neoajuvan (berbasis regimen antrasiklin-taxan-alkilator) apabila meninggalkan residual tumor > 1 cm dan/atau node aksila positif pada operasi, 31,1% panelis memilih untuk tidak menjalani terapi lebih lanjut (ajuvan), sementara 48,9% mengusulkan diberikan regimen capecitabine, platinum 8,9% pada kasus BRCA +, dan 4,4% kemoterapi metronomik (bila uji klinis tersedia, 90,2% setuju bahwa kemoterapi metronomic harus diusulkan untuk pasien tersebut) (Gnant *et al.*, 2017).

C. Populasi khusus

Tidak adanya komorbiditas yang signifikan, menyebabkan sebanyak 94,1% setuju bahwa tidak ada batasan usia absolut untuk penggunaan kemoterapi, tetapi indikasinya agak tergantung pada sifat penyakit. Pendinginan kulit kepala diterima oleh 83% panelis sebagai pilihan untuk mencegah kerontokan rambut selama (neo-) kemoterapi ajuvan. Pengujian genetik untuk mutasi risiko tinggi harus dipertimbangkan. Setelah konseling, pada pasien dengan riwayat keluarga yang kuat (ya 96,2%), pasien <40 tahun saat didiagnosis kanker payudara (ya 75%), pasien <60 tahun dengan TNBC saja (ya 68,6%), tetapi belum tentu pada semua pasien <50 tahun saat didiagnosis kanker payudara (ya 18,9%, tidak ada 77,4%). Panelis percaya bahwa mutasi BRCA 1 atau 2 dapat berdampak keputusan tentang operasi payudara (ya 88,5%), dan terapi sistemik (ya 73,1%, tidak 23,1%), serta intervensi profilaksis lainnya (ya 94,1%) (Gnant *et al.*, 2017).

D. Terapi target tulang ajuvan

ASCO/Care Ontario Clinical Practice Guideline mengatakan bahwa agen target tulang ajuvan (bifosfonat) seperti asam zoledronic setiap 6 bulan atau clodronate oral

selama terapi endokrin ajuvan dipakai sebagai standar perawatan untuk pasien *post-menopause* dengan tujuan untuk perbaikan survival bebas penyakit (DFS), dan perawatan densitas mineral tulang (panelis 76% setuju, 18% tidak, 6% abstain). Sejak pertemuan St Gallen 2017, bifosfonat digunakan juga untuk pasien *pre-menopause* yang disertai supresi fungsi ovarium (plus tamoxifen atau AI) (panelis 53% setuju, 37% tidak, 10% abstain). Bagi pasien post-menopause, pemberian bifosfonat ajuvan didukung secara kuat oleh panelis karena dapat memperbaiki DFS, hanya saja lama pemberiannya masih diperdebatkan, hanya 42,6% setuju diberika secara rutin. Meskipun uji coba ABCSG-18 menunjukkan hasil yang menjanjikan, namun panelis tidak mendukung penggantian bifosfonat dengan denosumab 60 mg (diberikan 2x per tahun) dalam situasi perawatan tersebut (75% tidak setuju) (Gnant *et al.*, 2017; Balic *et al.*, 2019).

E. Masalah dan populasi pasien khusus

Bagi pasien usia lanjut, dukungan para panelis sudah jelas, usia berapa pun tidak penting untuk keputusan pengobatan (94% panelis setuju). Tetapi, faktor penyakit individu, komorbiditas pasien, *overall survival*, dan pilihan pasien sangat penting dalam proses pengambilan keputusan (87% ya). Sehubungan dengan radioterapi setelah operasi konservasi payudara (BCT), 53% panel merasakan radioterapi itu dapat dihilangkan ketika beberapa komorbiditas hadir. Sebanyak 12% memilih bahwa ini dapat dilakukan di atas usia 65, sedangkan 27% di atas usia 70 tahun (75 tahun: 2%, 80 tahun: 4%, 2% abstain). Panel terpecah pada pertanyaan apakah kehamilan bisa terjadi dicoba selama 5 tahun pertama setelah operasi (ya: 38%, tidak 52%, abstain 10%) (Gnant *et al.*, 2017), tetapi pada pertemuan stGallen 2019 sebagian besar panelis (91,5%) mendukung OFS untuk pasien ER negatif yang menginginkan hamil dikemudian hari; sedang untuk pasien ER positif, 79,6% mendukung OFS (Balic *et al.*, 2019).

Pada pasien yang merencanakan kehamilan dalam 5 tahun setelah menjalani operasi payudara, para panelis tidak mendukung terapi endokrin selama waktu itu, tetapi sebagian panelis (78,0 %) merekomendasikan perencanaan kehamilan setelah 18 bulan terapi endokrin (Balic *et al.*, 2019).

Sehubungan dengan kanker payudara pria, panel menolak penggunaan AI tetapi untuk pemberian tamoxifen (setuju 16%, tidak 69%, abstain 16%), tetapi panelis

merekomendasikan pemberian AI + LHRH untuk dapat menjadi pilihan (setuju 55%, tidak 23%, abstain 21%) (Gnant *et al.*, 2017).

F. Pengujian genetik

Panel meningkatkan indikasi untuk pengujian genetik dengan menyatakan bahwa pengujian tersebut harus dilakukan untuk risiko tinggi terjadi mutasi, tentunya setelah dilakukan konseling, terutama dipertimbangkan untuk pasien dengan riwayat keluarga yang kuat (setuju 96%, tidak 2%, abstain 2%), sedang untuk pasien dengan kanker payudara di bawah usia 35 tahun (95,9% setuju, tidak ada 21%, abstain 4%) .Panel jelas menolak pengujian genetik untuk semua pasien dengan diagnosis kanker payudara di bawah usia 50 (65,3% tidak setuju pengujian genetik), tetapi pengujian genetik yang disetujui untuk risiko tinggi kejadian mutasi pada pasien triple-negatif (TNBC) dengan usia di bawah 60 (setuju 85,4%). Panel juga menyatakan bahwa ada mutasi BRCA 1-2 dapat memengaruhi keputusan operasi payudara (ya 88%, tidak 8%, abstain 4%), terapi sistemik (ya 73%, tidak 23%), dan profilaksis lainnya intervensi (ya 94%, tidak 4%) (Gnant *et al.*, 2017; Balic *et al.*, 2019).

1.14. “*Follow Up*” Hasil Terapi

Follow up pada penderita kanker membutuhkan waktu yang cukup lama, bahkan untuk sebagian penderita harus dilakukan *follow up* seumur hidupnya. Keberhasilan pengobatan kanker diukur dari masa bebas penyakit (*disease free interval*) dan umur harapan hidup (*survival*). Keberhasilan pengobatan sangat tergantung pada faktor prognostik dan prediktif yang dimiliki penderita. Faktor tersebut diantaranya adalah : stadium, umur, adanya infiltrasi kelenjar, adanya angioinvasi, dan/atau invasi limfe, status reseptor hormonal, tipe histologi, grading histologi, penanda biologis (c-erbB-2/ HER2, p53, Bcl-2), dan masih banyak lagi (Ferrero-Pous *et al.*, 2000).

Jadwal *follow up* pemeriksaan fisik secara umum adalah :

0-3 tahun post-operasi : tiap 3 bulan

3-5 tahun post-operasi : tiap 6 bulan

> 5 tahun post-operasi: tiap tahun sekali

- jadwal *follow up* pemeriksaan fisik, *imaging*, dan laboratorium fisik secara umum adalah 0-3 tahun pertama post-operasi yaitu tiap tahun sekali; 3 tahun-dan seterusnya post-operasi yaitu tiap 2 tahun sekali.
- mamografi tahunan ipsilateral dan/atau kontralateral dengan USG direkomendasi setelah BCT (LoE, IIA). Pada pasien asimtomatis, tidak ada indikasi untuk pemeriksaan laboratorium atau *imaging* bila hanya untuk melihat keuntungan survival, tetapi diperkenankan untuk data trial. Ultrasound direkomendasikan untuk *followup* pasien invasif lobular (LoE, IIIB) (Cardoso *et al.*, 2018).
- pemeriksaan darah rutin diindikasikan untuk *follow up* pasien dengan ET, karena risiko efek samping dari obat (profile lipid) (LoE, VA). (Cardoso *et al.*,2018).
- untuk pasien yang diberikan Tamoxifen, pemeriksaan kandungan tahunan oleh ahlinya dan USG direkomendasi (LoE, VB) (Cardoso *et al.*,2018).
- evaluasi *bone density* secara regular juga direkomendasi untuk pasien yang diberikan terapi hormon AIs (LoE, IA) (Cardoso *et al.*, 2018).
- latihan fisik secara regular untuk pasien kanker payudara yang layak (LoE, IIB) (Cardoso *et al.*, 2018).
- konseling nutrisi direkomendasi sebagai bagian perawatan survivor bagi pasien obesitas (LoE, IIIB) (Cardoso *et al.*, 2018).

BAB 2

TERAPI TARGET MOLEKULER PADA KANKER PAYUDARA METASTASIS

2.1 Pendahuluan

Angka kejadian kanker payudara sampai saat ini masih terus meningkat pada wanita berusia diantara 40-45 tahun. Setiap tahunnya, terjadi sekitar 182,460 kasus baru dan 40,480 wanita di Amerika akan meninggal karena kanker payudara yang telah metastasis (data tahun 2008). Kanker payudara metastasis masih *incurable*, dan median survival untuk semua penderita setelah mencapai remisi dari metastasisnya berkisar 2 tahun. Namun dengan adanya terapi terbaru, median survival diperkirakan akan meningkat dapat mencapai sekitar 4 tahun (Bever, 2001; Senkus *et al.*, 2015).

Penataan medik dengan kemoterapi atau terapi sistemik yang lain, digunakan sebagai terapi utama pada kanker payudara metastasis, dan prinsipnya regimen yang akan dipilih, tidak ada baku emas serta sangat individual. Regimen yang dipilih juga sangat tergantung dari *response rate*, perilaku sel kanker (misal ekspresi HER2, ekspresi ER/PR, p53), dan juga penting apakah regimen tersebut dapat dibeli oleh penderita. Khususnya pada penderita kanker payudara metastasis atau stadium lanjut, *goal* yang akan dicapai terutama ditujukan pada penurunan dari keluhan kanker, peningkatan *response rate* atau *time to progression*, atau survival serta toleransi yang baik pada terapi sistemik yang diberikan.

Beberapa tahun terakhir ini, terapi target sudah banyak dikembangkan penggunaannya bersama-sama kemoterapi sitotoksik. Terdapat kelompok obat terapi target yang secara klinis telah terbukti manfaatnya, yaitu antibodi monoklonal dan molekul kecil yang menghambat jalur tirosin kinase.

HER2 (Human EGF Receptor-2) adalah suatu transmembran protein yang disandi oleh gen c-ERBB- (Her-/neu) dan terletak pada kromosom 17. Ekspresi berlebih HER2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. Ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada 5-30% kanker payudara manusia. HER2 memiliki beberapa hal yang membuatnya menjadi sasaran yang ideal

untuk terapi target pada kanker payudara karena tingkat ekspresi HER2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek.

2.2 Mekanisme Pengiriman Sinyal pada Kanker

Pensinyalan melalui kinase tirosine reseptor atau RTK (*Receptor Tyrosin Kinase*), jalur pensinyalan ini biasanya bekerja pada sel-sel epitel. Keluarga RTK yang paling banyak berperan adalah keluarga *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Sel-sel epitel ini sendiri merupakan asal dari keganasan yang berbentuk karsinoma, termasuk kanker payudara didalamnya.

Jalur Ras-Raf-MAPK sisi hulu. Berbagai faktor pertumbuhan, proto-onkogen dan sitokin mengaktifkan siklus sel melalui suatu *small G protein* yang dikenal sebagai Ras. Periode aktivasi siklus sel akan memicu proliferasi sel, dan dibutuhkan kekuatan 20 kali dari aktivitas Ras. Hal ini dapat dicapai melalui amplifikasi aktivasi yang terjadi pada jalur kaskade Ras-Raf-MEK1/2 dan ERK1/2. Aktivasi akan terjadi bila fosforilasi pada residu asam amino baik asam amino tirosin maupun asam amino serin/threonin terbentuk. Selain jalur Ras-Raf-MEK1/2 dan ERK1/2, aktivasi RTK juga mengaktifkan jalur PI3K-Akt (PKB) yang berlanjut ke jalur mTOR. Jalur yang disebut belakangan ini berfungsi untuk menyiapkan sisi metabolik sel pada saat terjadi penggandaan sel.

Aktivasi Ras membutuhkan protein adaptor Grb-2 yang berfungsi untuk mengarahkan SOS, suatu Guanine nucleotide exchange factor (GEF) ke membran sel sehingga berdekatan dengan Ras, dengan demikian dapat bekerja menggantikan GDP pada Ras dengan GTP. Ras yang mengikat GDP bersifat tidak aktif, sebaliknya yang mengikat GTP bersifat aktif. Aktivasi Ras dihentikan bila terjadi hidrolisis GTP menjadi GDP oleh enzim GTPase yang secara intrinsik terdapat didalam molekul Ras sendiri. Namun GTPase harus diaktifkan terlebih dahulu untuk dapat bekerja, dan proses pengaktifan ini dikatalisis oleh GAP. Jadi dapat dipahami bahwa bila terjadi mutasi pada Ras yang mengakibatkan GTPase resisten terhadap aktivasi GAP, maka akan terjadi aktivasi terus menerus pada Ras meskipun tidak ada sinyal dari suatu RTK.

Selain EGFR, RTK yang lain seperti FGFR (*fibroblast growth factor receptor*) dan PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*) adalah reseptor yang ranah sitosoliknya mempunyai aktivitas kinase tirosin. Dalam keadaan tidak mengikat ligan,

reseptor ini merupakan monomer dan tidak terfosforilasi serta ranah juxtamembrannya membentuk konformasi yang menghambat aktivitas kinase tirosinnya. Pada saat terjadi pengikatan ligan, reseptor-reseptor ini mengalami dimerisasi sehingga terjadi otoposforilasi dan transposforilasi pada residu tirosin diarah sitosoliknya dan konformasi hambatan juxtamembran lenyap. Fosforilasi ini selain mengaktifkan kinase tirosin, juga menciptakan tempat tambatan berbagai protein yang memiliki ranah SH2 (src homolog2) atau ranah PTB (*phosphotyrosine binding domain*).

MAPK dan faktor-faktor transkripsi pada sisi hilir mempunyai peranan yang sama. Ketika ERK telah bertranslokasi dari sitoplasma ke inti sel, protein ini dengan segera akan memfosforilasi residu asam amino serin/threonin dari berbagai faktor transkripsi, yaitu fos, elk1, myc, dan stat. Melalui elk1 dan fos, ERK akan mengaktifkan cyclinD1 yang pada gilirannya protein ini akan memicu sel untuk memasuki siklus sel fase G1. Sedangkan myc sudah cukup dikenal sebagai salah satu onkogen. Stat akan memicu sel untuk proliferasi dan bertahan hidup melalui kerjanya sebagai faktor transkripsi.

2.3 Cara Kerja Obat Target Molekular

HER2 (Human EGF Receptor-2) adalah suatu transmembran protein yang disandi oleh gen c-ERBB- (Her-/neu) dan terletak pada kromosom 17. Ekspresi berlebih HER2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. Ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada 5-30% kanker payudara manusia. Her memiliki beberapa hal yang membuatnya menjadi sasaran yang ideal untuk terapi target pada kanker payudara karena tingkat ekspresi HER2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek.

Salah satu obat yang mempunyai saran HER2 adalah Trastuzumab. Cara kerja trastuzumab melalui cara yaitu, menghambat transmisi sinyal melalui HER2 dan memicu reaksi imun terhadap sel yang mengekspresikan HER2. Pengiriman sinyal yang berasal dari reseptor HER2 dapat dihambat karena dapat berikatan dengan reseptor HER2, sehingga ligan (EGF, TGF- α , dan lain-lain) tidak dapat berikatan dengan reseptornya. Disamping itu, secara imunologik juga dapat mengaktifkan sistem imun, yaitu ADCC dan CDC yang mengakibatkan lisis sel yang mengekspresikan HER2. Beberapa cara

kerja lain yaitu dengan memicu peningkatan ekspresi p27 kip1 dan interaksinya dengan CDK2 sehingga terjadi pengurangan aktivitas CDK2, memutus jalur sinyal HER2 melalui jalur PI3K-Akt dan mengurangi angiogenesis yang tampak dari penurunan kadar VEGF, memicu sintesis trombospondin 1 (TSP1), dan berkurangnya kepadatan pembuluh darah mikro (MVD). Meskipun respons monoterapi dengan trastuzumab hanya sekitar 20% pada pasien kanker payudara metastasis yang mengekspresikan HER-2 berlebih, namun bila dikombinasikan dengan Taxan dapat meningkatkan *respons rate*, *time to progression*, dan *overall survival*. Tetapi pada sebagian pasien yang semula merespons terhadap pemberian trastuzumab, kemudian mengalami resistansi dalam waktu kurang dari setahun.

Trastuzumab

Dengan berkembangnya regimen *targeted therapy* yang diberikan bersama kemoterapi, maka akan memperbaiki DFS ataupun median survival penderita kanker payudara metastasis. Pemberian kombinasi kemoterapi (antrasiklin atau taxan) dan trastuzumab pada penderita dengan HER2 positif dibandingkan kemoterapi saja, secara signifikan lebih baik pada yang kombinasi dalam respons klinis (50% vs 32%), TTP (7.4 vs 4.6 bulan) dan survival (median dari 25.1 vs 20.3 bulan). Disamping itu, pemberian kemoterapi secara berurutan (*sequensial*) diikuti trastuzumab tidak lebih baik dibandingkan kombinasi langsung antara trastuzumab dan kemoterapi (misal AC 4 siklus diikuti Trastuzumab dibanding Taxan + Trastuzumab). Pemberian trastuzumab secara tunggal masih layak dan mungkin lebih nyaman untuk beberapa penderita. Pada penelitian preklinik, ketika trastuzumab dikombinasi dengan kemoterapi menyebabkan aktivitas sinergisme dan adiktif, dan ternyata dapat menyebabkan resistensi endokrin pada kultur sel tumor (Corkery *et al.*, 2010; Vahdat, 2010).

Masih belum jelas berapa lama trastuzumab diberikan secara *continue* pada penderita yang respons atau stabil Hal ini disebabkan karena penggunaan trastuzumab berkaitan dengan efek toksik yang minimal, adanya kecenderungan yang meningkat dari penderita untuk menghentikan terapi (problem finansial, dan sebagian besar klinikus meneruskan terapi tidak sama (*indefinitively*). Lebih lanjut dikatakan, pemberian trastuzumab secara siklus 3 mingguan dapat memberikan hasil yang sama dengan

mingguan. Namun, belum ada kejelasan apakah trastuzumab akan terus diberikan atau tidak jika terjadi progresivitas penyakit.

Terapi dengan trastuzumab dapat memperbaiki hasil terapi pada wanita yang menderita kanker payudara dengan HER2 yang positif serta mengalami metastasis. Namun resistensi primer/de-novo atau sekunder terhadap trastuzumab dapat terjadi pada beberapa pasien. Mekanisme potensial terjadinya resistensi meliputi peningkatan signaling melalui reseptor faktor pertumbuhan yang lain (misalnya EGFR atau IGF1-R) atau perubahan pada reseptor HER2 yang dapat mengurangi afinitas dari trastuzumab. *Protease cleavage* dari ECD menghasilkan pembangkitan dari *active truncated fragment* p95HER2 yang berhubungan dengan fenotip yang lebih agresif dan resisten terhadap trastuzumab (Corkery *et al.*, 2010; Vahdat, 2010).

Molekul kecil TKIs seperti lapatinib yang berinteraksi dengan domain intraselular, tidak memerlukan munculnya reseptor secara utuh untuk menimbulkan aktivitas, dan mungkin hal tersebut merupakan salah satu mekanisme untuk mengantisipasi terjadinya resistensi dari trastuzumab. Pada beberapa penelitian, trastuzumab memberikan kemungkinan untuk dikombinasi dengan *targeted therapy* lain seperti TKI.

Lapatinib

Regimen terapi kombinasi yang telah disetujui oleh FDA adalah capecitabine dikombinasi dengan lapatinib untuk MBC HER2-positif menyusul obat sebelumnya yaitu antrasiklin, taxan, dan trastuzumab. Persetujuan tersebut didasarkan pada penelitian tahap III dari *heavily pretreated* dan dari pasien trastuzumab-refraktori (N = 399). Penambahan lapatinib 1.250 mg/hari pada capecitabine 2.000 mg/m²/hari 1-14 dengan siklus 21 hari dibandingkan kelompok capecitabine 2.500 mg/m², akan meningkatkan median TTP dari 4,3 bulan sampai 6,2 bulan (P <0,001), dengan kecenderungan peningkatan OS (15,6 bulan vs 15,3 bulan; HR: 0,78, 95% confidence interval [CI]: 0,55-1,12, P = 0,177). Hanya didapatkan efek samping yang ringan pada susunan saraf pusat dari kelompok kombinasi dibandingkan monoterapi capecitabine (4 vs 13 ; P = 0,045) (Corkery *et al.*, 2010; Vahdat, 2010).

Penelitian lain fase III, meneliti kombinasi lapatinib 1.500 mg/hari dan paclitaxel 175 mg/m² versus monoterapi untuk lini pertama MBC. Dalam *intent-to-treat* populasi dari 579 pasien, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok-kelompok tersebut mengenai *duration of response* (28 minggu vs 27 minggu) atau TTP (29 minggu vs 23 minggu). ORR adalah 35% versus 25% (P = 0,008). Pada 86 pasien dengan HER2-positif (15%), kombinasi paclitaxel plus lapatinib secara signifikan dapat meningkatkan TTP, event-free survival, ORR dan tingkat manfaat klinis dibandingkan dengan plasebo plus paclitaxel. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan yang diamati untuk setiap *endpoint* pada pasien HER2-negatif (Corkery *et al.*, 2010). Kombinasi lapatinib lainnya dengan kemoterapi, terapi hormonal, atau *targeted therapy* sedang dalam penelitian. Sebuah penelitian tahap II single-arm (EGF105764), dari 57 pasien baru MBC HER2-positif yang diberikan kombinasi lapatinib 1.500 mg/hari plus paclitaxel mingguan 80 mg/m², dievaluasi setiap tiga minggu terhadap ORR. Hasilnya adalah 51% untuk ORR dan *duration of response* adalah 40 minggu. Dari penelitian tahap II lain mengenai kombinasi lapatinib plus vinorelbine (NCT00709618, NCT00754702) atau nab-paclitaxel (NCT00709761) untuk *first* dan *second-line* MBC sedang dilakukan. Penelitian secara acak dari 1.286 wanita *post-menopause* dengan hormon-reseptor-positif MBC yang belum pernah diterapi, dari 212 pusat-pusat internasional (EGF30008), pasien-pasien tersebut menerima kombinasi lapatinib 1500 mg sekali sehari plus letrozole 2,5 mg versus letrozole monoterapi. Pada populasi HER2-positif, median PFS secara signifikan meningkat dari 3,0 bulan pada kelompok letrozole monoterapi menjadi 8,2 bulan pada kelompok kombinasi lapatinib plus letrozole (p = 0.019), dan ORR adalah 15% versus 28% (p = 0,021). Dalam penelitian tahap II lain (n = 52), preliminary data dari 32 pasien yang menerima kombinasi lapatinib 1.500 mg/hari plus bevacizumab 10 mg/kg siklus dua minggu, menunjukkan a crude 12-week PFS rate of 63% and an ORR of 13% (Vahdat, 2010). Sedangkan penelitian lain tentang pemberian kombinasi Lapatinib plus trastuzumab juga tengah diteliti (*ongoing*).

Pertuzumab

Pertuzumab (Perjeta) adalah antibodi monoklonal manusia rekombinan yang

mempunyai target kerja pada domain dimerisasi ekstraseluler HER2 dan dengan demikian memblokir heterodimerisasi HER2 yang bergantung pada ligan dengan anggota keluarga HER lainnya, termasuk EGFR, HER3, dan HER4. Akibatnya, pertuzumab menghambat persinyalan intraseluler yang diprakarsai ligan melalui dua jalur persinyalan utama, yaitu mitogen-activated protein (MAP) dan phosphoinositide 3-kinase (PI3K) (Genentech, 2012). Penghambatan jalur persinyalan ini dapat menyebabkan terhentinya pertumbuhan sel dan apoptosis.

Model praklinis telah menunjukkan bahwa pertuzumab menghambat pertumbuhan tumor tanpa adanya ekspresi berlebih HER2, tidak seperti trastuzumab. Hal ini karena pertuzumab dan trastuzumab berikatan dengan epitop HER2 yang berbeda, dihipotesiskan bahwa mekanisme aksi komplementer dari kedua agen dapat menyebabkan efek antitumor sinergis ketika diberikan dalam kombinasi.

Pertuzumab diindikasikan dalam kombinasi dengan trastuzumab dan docetaxel untuk pengobatan pasien dengan kanker payudara metastatik HER2-positif. Dosis awal pertuzumab adalah 840 mg yang diberikan sebagai infus 60 menit IV, diikuti setiap 3 minggu sesudahnya dengan 420 mg yang diberikan sebagai infus 30-60 menit. Uji klinis pertuzumab untuk pengobatan kanker payudara metastasis telah merekomendasikan pemberian regimen sendiri saja (tunggal) atau dalam kombinasi dengan trastuzumab. Percobaan fase II pertuzumab pada pasien dengan kanker payudara metastasis HER2-negatif dilakukan untuk menilai aktivitas antitumor dan profil keamanan monoterapi pertuzumab.

Pada salah satu studi acak internasional, multisenter, label terbuka (random) di mana 79 pasien secara acak diberikan “*loading dose*” (dosis pemuatan) 840 mg pada hari 1 diikuti oleh 420 mg setiap 3 minggu (kelompok A) atau tanpa dosis pemuatan dan 1.050 mg setiap 3 minggu (lengan B). Pengobatan dilanjutkan sampai penyakit progresif (PD), toksisitas yang tidak dapat diterima, atau terjadi kematian. Dari 78 pasien yang dapat dievaluasi untuk efikasinya, 2 pasien dalam kelompok A (n = 41) memiliki respons parsial, dan 18 pasien (44%) mengalami penyakit stabil yang berlangsung > 12 minggu. Pada kelompok B (n = 37), penyakit stabil (StD=stable disease) dapat diamati pada 14 pasien (38%). Secara keseluruhan, 6 dari 78 pasien merespons atau memiliki penyakit stabil > 6 bulan. Pada kedua level dosis pertuzumab, pada umumnya dapat ditoleransi

dengan baik. Toksisitas yang paling sering terlihat pada kedua kelompok adalah diare grade 1 atau 2, asthenia, mual, dan muntah. Delapan pasien mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) >10%, namun, semua kasus tidak menunjukkan gejala. Data farmakokinetik mendukung pertuzumab dosis tetap setiap 3 minggu.

Dalam studi multisenter lain, label terbuka, uji fase II lengan tunggal (*single arm*), adanya efikasi dan toksisitas terkontrol dari pemberian kombinasi pertuzumab dan trastuzumab pada pasien kanker payudara HER2-positif yang progresif selama terapi berbasis trastuzumab sebelumnya (Baselga *et al.*, 2012). Pasien menerima trastuzumab setiap minggu (dosis pemuatan 4 mg/kg, kemudian 2 mg/kg) atau setiap 3 minggu (dosis pemuatan 8 mg/kg, kemudian 6 mg/kg) dan pertuzumab setiap 3 minggu (840 mg/kg dosis pemuatan, kemudian 420 mg). Dari 66 pasien, 5 pasien (7,6%) mengalami respons lengkap, 11 pasien (16,7%) mengalami respons parsial, dan 17 pasien (25,8%) mengalami penyakit stabil >6 bulan. Kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata (median PFS) adalah 5,5 bulan. Kombinasi pertuzumab/trastuzumab pada umumnya ditoleransi dengan baik, dan efek samping yang paling sering adalah ringan hingga sedang.

Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh (Cortés *et al.*, 2012) 29 pasien dengan kanker payudara HER2-positif yang penyakitnya berkembang (PD) selama terapi berbasis trastuzumab, sebelumnya menerima pertuzumab (dosis pemuatan 840 mg, kemudian 420 mg setiap 3 minggu) sampai penyakit progresif atau timbul toksisitas yang tidak dapat diterima (Cortés *et al.*, 2012). Tujuh belas pasien dengan perkembangan penyakit terus menerima pertuzumab (pada dosis yang sama) dengan penambahan trastuzumab (dosis pemuatan 4 mg/kg dan kemudian 2 mg/kg mingguan atau dosis pemuatan 8 mg/kg dan kemudian 6 mg/kg setiap 3 minggu). Semua 29 pasien yang terdaftar untuk monoterapi pertuzumab mengalami perkembangan penyakit (PD).

Respons objektif rate (ORR) dan tingkat manfaat klinis (CBR) masing-masing adalah 3,4% dan 10,3% selama monoterapi pertuzumab. Dengan penambahan trastuzumab, ORR dan CBR masing-masing 17,6% dan 41,2%. Kelangsungan hidup bebas perkembangan adalah (PFS) 17,4 minggu dengan terapi kombinasi vs. 7,1 minggu dengan monoterapi pertuzumab.

Percobaan internasional, acak, *double-blind*, terkontrol plasebo fase III dilakukan

pada sekitar 800 pasien kanker payudara metastasis positif-HER2. Pasien menerima plasebo plus trastuzumab dan docetaxel atau pertuzumab plus trastuzumab dan docetaxel (Baselga *et al.*, 2012). Kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata (median PFS) adalah 12,4 bulan pada kelompok kontrol dibandingkan dengan 18,5 bulan pada kelompok pertuzumab (rasio bahaya untuk perkembangan atau kematian 0,62; interval kepercayaan 95% = 0,51 hingga 0,75; $p < 0,001$). Profil keamanan pada umumnya serupa di kedua kelompok. Efek samping yang paling umum dilaporkan yang telah terjadi pada pasien pada pertuzumab termasuk diare, alopecia, neutropenia, mual, kelelahan, ruam, dan neuropati perifer. Sebagian besar efek samping adalah grade 1/2. Efek samping paling umum dari grade 3 atau lebih tinggi adalah neutropenia, febrile neutropenia, dan leukopenia (Patel *et al.*, 2015).

2.4 Implikasi untuk Strategi Terapi yang Lain

Salah satu tujuan melakukan identifikasi dari mekanisme yang menyebabkan resistensi obat adalah untuk menemukan target molekul tambahan terhadap strategi terapi yang dapat didesain. Dengan demikian, terapi HER2-targeted dapat dikombinasikan dengan regimen target lainnya (lampiran II) untuk meningkatkan *overall response rates (ORR)* dan *overall survival (OS)*. Berdasarkan data yang diperoleh dari sampel klinis, menunjukkan sinyal PI3K sebagai mekanisme kemungkinan resistensi trastuzumab, inhibitor dari target mTOR kinase (mamalia dari rapamycin), downstream PI3K, sedang diteliti dalam uji klinis pada pasien MBC disertai HER2-positive yang gagal atau menjadi progresif dari pemberian trastuzumab. Penghambat PI3K juga sedang dikembangkan untuk penggunaan klinis dan kemungkinan besar akan diuji pada pemberian kombinasi trastuzumab plus lapatinib di masa depan. Selain itu, berdasarkan data preklinis sel kultur, diketahui adanya keterlibatan IGF-1 (*insulin-like growth factor-I*) pada mekanisme terjadinya resistensi trastuzumab. Hasil preklinis tersebut menduga bahwa over-ekspresi IGF-IR, heterodimerisasi IGF-IR/HER2, dan *cross talk* berikutnya dari IGF-IR ke HER2 mungkin dapat mendukung terjadinya resistensi trastuzumab. Penghambat IGF-IR kinase dan antibodi monoklonal telah memasuki uji klinis, dan salah satu uji klinik tersebut adalah pengaruh obat tersebut pada pasien kanker payudara disertai over-ekspresi HER2 yang progresif saat diberikan trastuzumab. Hasil dari uji

klinis ini akhirnya dapat digunakannya target molekuler baru untuk pasien kanker payudara yang mempunyai over-ekspresi HER2 yang progresif terhadap trastuzumab, dan perbaikan survival dari pasien bisa tercapai (Corkery *et al.*, 2010; Vahdat,2010).

Beberapa dari agent ini seperti *anti-vascular endothelial growth factor receptor antibody* (bevacizumab) telah menunjukkan aktivitasnya sebagai *single agent*, tetapi masih dalam penelitian termasuk bila dikombinasi dengan kemoterapi. Hal ini karena semua tujuan terapi pada penderita metastasis adalah paliatif, sebaiknya kemoterapi dapat dibuat lebih diterima oleh setiap penderita dan ini merupakan tujuan utama terpenting dari terapi.

Berikut ini (Tabel 2.1) memberikan gambaran tentang obat-obat yang dapat meningkatkan sensitivitas pada terapi HER2 targeted.

Tabel 2.1 *Novel Agents for Increasing Sensitivity to HER2-Targeted Therapy*

| <i>Novel Agent Class (Examples)</i> | <i>Rationale</i> |
|--|--|
| PI3K and mTOR inhibitors (NVP-BEZ235, SF1126, RAD001, CCI-779) | Increased PI3K signaling associated with trastuzumab resistance mTOR is downstream in this pathway |
| IGF-IR inhibitors- tyrosine kinase inhibitors or monoclonal antibodies(BMS-536924, NVP-AEW541, CP-751,871) | IGF-IR cross-signaling to HER2, and IGF-IR over-expression associated with trastuzumab resistance |
| HSP90 inhibitors (IPI-504/ retaspimycin hydrochloride, 17-AAG/ geldanamycin) | Inhibition of hsp90 induces degradation of HER2 |
| Trastuzumab-chemotherapy conjugates(trastuzumabdoxorubicin nanoparticles) | Trastuzumab-coated doxorubicin nanoparticles bind to and are taken up by breast cancer cells |

Keterangan : **PI3K**, phosphatidylinositol-3-kinase; **mTOR**, mammalian target of rapamycin; **IGF-IR**, insulin-like growth factor-I receptor; **Hsp90**, heat shock protein 90
(*Sumber:* Vahdat, 2010)

BAB 3

PANDANGAN TENTANG TERAPI TARGET MOLEKULER (TARGETED THERAPY) PADA KANKER PAYUDARA: FOKUS PADA HER2 DAN TRASTUZUMAB

3.1 Pendahuluan

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) 40th Annual Meeting mengamati peningkatan kesadaran bahwa kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen, dengan beberapa tipe klinis dan biologis yang berbeda untuk masing masing jenisnya. Salah satunya adalah tumor HER2 positif. Tumor payudara memiliki ciri berupa ekspresi onkogen HER2 yang berlebihan dan dapat dilakukan terapi tepat sasaran berupa antibodi monoklonal trastuzumab. Penelitian acak pada pasien metastasis, telah menunjukkan adanya perbaikan respons serta peningkatan angka ketahanan hidup ketika trastuzumab diberikan secara kombinasi dengan kemoterapi. Temuan-temuan ini menimbulkan ketertarikan banyak orang dalam mengenali pasien-pasien mana yang akan memberikan respons terbaik terhadap terapi trastuzumab, mengoptimalkan regimen trastuzumab, serta mempelajari keamanan dan efektifitasnya pada perawatan kanker payudara yang masih pada tahap awal.

3.2 APAKAH TRASTUZUMAB MEMILIKI PENGARUH TERHADAP TUMOR HER2-"NORMAL"?

Pada dasarnya, penelitian klinis ini dikembangkan untuk trastuzumab, sehinggayang dipilih adalah pasien yang tumornya mengekspresikan HER2 secara berlebihan. Sebagian besar peneliti berpendapat bahwa trastuzumab memiliki pengaruh sangat kecil terhadap tumor HER2 “normal”. Hampir semua kanker payudara akan mengekspresikan HER2 pada permukaan selnya. Pada tumor HER2 positif, akan mengekspresikan HER2 50–100 kali lipat daripada HER2 negatif. Akan tetapi, hal ini belum pernah sepenuhnya diteliti.

Untuk menjawab pertanyaan ini, Cancer and Leukemia Group B (CALGB) melakukan penelitian acak pada kanker payudara metastase. Pasien dengan tumor HER2 “normal”

(dijabarkan sebagai 0, +1, +2 dengan imuno histokimia (IHC)) akan diikuti sertakan dalam penelitian model 2 x 2, dimana mereka diberikan paclitaxel mingguan atau tiap tiga minggu, dengan dan tanpa trastuzumab (Seidman *et al.*, 2004). Temuan penting pertamanya adalah bahwa pemberian paclitaxel 80 mg/m² mingguan memberikan hasil klinis yang lebih baik dari pada paclitaxel 175 mg/m² yang diberikan tiga minggu, terutama pada pasien kanker payudara yang HER2 normal. Hasil penambahan trastuzumab pada kanker payudara yang HER2 normal dapat dilihat di Tabel 3.1 berikut.

Tabel 3.1 Trastuzumab pada kanker payudara HER2-Normal

| | Paclitaxel | Paclitaxel + Trastuzumab | P Value |
|----------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------|
| Patients (n) | 111 | 112 | |
| Response rate | 29% | 35% | 0.34 |
| Time to progression | 6 months | 7 months | 0.09 |
| Overall survival | 20 months | 22 months | 0.67 |

(Sumber: Seidman *et al.*, 2004)

Temuan ini menunjukkan bahwa, tidak ada perbedaan yang berarti antara menambahkan trastuzumab atau tidak pada pasien kanker payudara HER2 normal.

3.3 Trastuzumab pada Keadaan Praoperatif (Neoajuvan): Apakah Siap untuk Langsung Diberikan?

Pada keadaan metastasis, trastuzumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi jelas memberikan respons pasien apabila dibandingkan dengan tanpa trastuzumab. Peranan penting trastuzumab pada kanker payudara tahap awal masih harus menunggu beberapa penelitian tambahan yang saat ini sedang berlangsung dengan desain kemoterapi ± trastuzumab. Akan tetapi, mengingat baiknya terapi yang berdasarkan trastuzumab dalam memberikan respons, banyak peneliti yang meneliti peranan terapi berbasis trastuzumab untuk pra-operasi (neoajuvan). Beberapa penelitian sebelumnya dengan beberapa regimen (Tabel 3.2) menunjukkan bahwa terapi berbasis trastuzumab juga baik untuk pra-operasi, dengan respons klinis tinggi dan mudah diberikan tanpa adanya toksisitas yang berlebihan. Meskipun kejadian gagal jantung kongestif secara klinis sangat kecil, namun sebagian besar pasien mengalami perubahan *left ventricular*

ejection fraction (LVEF) yang hingga kini masih belum diketahui penting atau tidaknya secara klinis.

Tabel 3.2 Penelitian fase 2 terapi trastuzumab pra-operasi

| | N | Duration | RR | pCR |
|--|----------|-----------------|-----------|------------|
| Trastuzumab + Paclitaxel^[2] | 40 | 12 weeks | 75% | 19% |
| Trastuzumab + Vinorelbine^[3] | 42 | 12 weeks | 88% | 19% |
| Trastuzumab + Cisplatin + Docetaxel^[4] | 42 | 12 weeks | NR | 23% |

*Ket: RR = response rate; pCR = pathologic complete response
(Sumber: Haris et al., 2003)*

Untuk memastikan keunggulan menambahkan trastuzumab pada kemoterapi pra-operasi, para peneliti di MD Anderson Cancer Center (MDACC) menyusun penelitian klinis acak. Pasien di penelitian ini secara acak diberi paclitaxel diikuti dengan 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (P → FEC) atau P → FEC ditambah trastuzumab. Hasilnya tampak di Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Kemoterapi berbasis trastuzumab pra-operasi: MDACC

| Treatment | P → FEC | P → FEC + Trastuzumab | P Value |
|------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| Number | 19 | 23 | |
| Ccr | 47% | 87% | 0.007 |
| Pcr | 26% | 65% | 0.013 |

*Ket: MDACC = MD Anderson Cancer Center; P = paclitaxel; FEC = 5-fluorouracil/ epirubicin/ cyclophosphamide; cCR = clinical complete response; pCR = pathologic complete response
(Sumber: Burstein et al., 2004)*

Menambahkan trastuzumab pada kemoterapi P → FEC sangat meningkatkan respons klinis komplit (cCR) dan juga respons patologis komplit (pCR) yang merupakan hasil akhir saat pengukuran. Perbedaan aktivitas klinis yang mencolok ini, menyebabkan Data Safety and Monitoring Board di MDACC memutuskan untuk menghentikan penelitian tersebut dan melakukan penelitian kembali P → FEC + trastuzumab untuk mempelajari keamanan regimen ini pada pasien dalam jumlah besar. Analisis toksisitas

menunjukkan peningkatan angka neutropeni pada pasien yang menerima kemoterapi dan trastuzumab, dan sebagian pasien mengalami perubahan LVEF yang dampak klinisnya masih belum jelas.

Bagaimana kita mengartikan data-data ini? Di satu pihak, hal ini menambah tumpukan literatur yang menunjukkan bahwa tumor payudara HER2 positif akan merespons baik terhadap terapi yang berbasis trastuzumab. Di lain pihak, penelitian kecil ini tidak mampu menentukan apakah menambahkan trastuzumab ke kemoterapi P → FEC akan memperbaiki hasil akhirnya, dan juga tidak cukup untuk memastikan keamanan regimen tersebut saat ini, mengingat penelitian hanya skala kecil. Dengan keterbatasan yang ada, hal yang paling memungkinkan adalah dengan memberikan perawatan pra-operasi berbasis trastuzumab untuk wanita dengan kanker payudara *locally advanced* dengan HER2 positif yang tidak dapat dioperasi, atau untuk wanita dengan tumor HER2 positif yang memerlukan mastektomi, serta untuk mereka yang memiliki tujuan mempermudah konservasi payudara. Trastuzumab umumnya dapat memberikan perbaikan hasil terapi bila diberikan pada saat pra-operasi (neoajuvan) pada pasien stadium *locally advanced*, atau pasien stadium dini yang dengan tujuan untuk mempermudah konservasi payudara (BCT).

Trastuzumab sebaiknya tidak diberikan bersamaan dengan antrasiklin kecuali untuk kepentingan penelitian klinis, karena belum ada data penelitian dalam skala besar tentang keamanan kombinasi dua obat tersebut. Pengalaman yang ada menunjukkan adanya risiko kardi toksisitas yang cukup besar pada pasien yang menerima trastuzumab dan antrasiklin secara bersamaan, sehingga dibutuhkan data yang lebih mumpuni untuk memberikan trastuzumab dan antrasiklin secara bersamaan secara rutin.

3.4 PERCOBAAN HER2: PERDEBATAN YANG TERUS BERLANJUT

Strategi yang optimal untuk menentukan pasien yang akan memperoleh keuntungan terbesar dengan trastuzumab hingga kini masih diperdebatkan. Pilihan yang ada saat ini adalah IHC atau hibridisasi fluorosensi insitu (FISH). Dr. Edith Perez menunjukkan hasil terbaru mengenai percobaan blok tumor dari Intergroup N9831 trastuzumab adjuvant (Perez *et al.*, 2004). Pada percobaan ini, blok tumor dites status HER-nya oleh laboratorium lokal dan pusat. Klinik Mayo telah melakukan percobaan klinis dengan

menggunakan IHC dan FISH pada semua pasiennya. Dengan pengalaman 967 pasien, Dr Perez melaporkan adanya angka ketidaksesuaian yang tinggi antara laboratorium lokal dan pusat dalam pemeriksaan IHC dan FISH. Untuk IHC, angka kesesuaiannya hanya 80% dan FISH 85%. Data-data ini menunjukkan bahwa pengalaman memegang peranan sangat penting – fasilitas tes yang melakukan lebih banyak pemeriksaan tes tersebut, mungkin akan memberikan hasil yang lebih konsisten. Bahkan mungkin **dimana tes tersebut dilakukan memegang peranan lebih penting dari pada tes apa yang digunakan.**

Apa yang menyebabkan ketidak sesuaian tes HER2? Ada yang berpendapat bahwa hal itu disebabkan adanya heterogenitas tumor intrinsik dengan klon sel tumor yang ekspresi HER2-nya teramplifikasi secara fokal yang dikerumuni oleh populasi sel tumor lain dalam jumlah besar. Peneliti lain menggunakan data dari bank tumor yang sama dari N9831-defined focal HER2 amplified clones yang terdiri dari tumor-tumor yang 2%-40% bagiannya memiliki amplifikasi gen HER2 yang tidak seragam. Hasilnya ditunjukkan pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Frekuensi klon teramplifikasi HER2 fokal di spesimen tumor: N9831

| | No. Cases | FISH Positive | | FHAC Present | |
|-----------|-----------|---------------|-----|--------------|-----|
| | | N | % | N | % |
| IHC 0, 1+ | 183 | 19 | 10% | 4 | 21% |
| IHC 2+ | 247 | 95 | 38% | 29 | 30% |
| IHC 3+ | 1301 | 1169 | 90% | 27 | 2% |

Ket: FISH = fluorescence in situ hybridization; FHAC = focal HER2 amplified clones; IHC = immunohistochemistry

(Sumber: Andre et.al., 2008)

Temuan ini menunjukkan adanya sebagian kasus tumor yang IHC-nya lemah, namun memiliki amplifikasi gen HER2, mungkin memiliki fokal-fokal klon yang menyebabkan hal tersebut. Apakah tumor seperti itu akan merespons baik terhadap terapi berbasis trastuzumab masih belum dapat dipastikan.

3.5 Kardiomiopati Akibat Trastuzumab: Apakah Berbeda dengan Kardiomiopati yang Dihubungkan dengan Antrasiklin?

Kemungkinan terjadinya kardiomiopati yang berhubungan dengan trastuzumab terus menjadi perhatian. Hingga kini, hanya ada sedikit data patologi yang mampu membantu kita untuk memahami mekanisme yang menyebabkan kelainan jantung seperti itu. Penyelidik dari MDACC melaporkan sebuah penelitian kecil dimana pasien diberi doxorubicin, siklofosamid, dan trastuzumab sebagai terapi lini pertama kanker payudara tingkat lanjutnya. Fungsi jantung pasien diawasi, termasuk kateterisasi jantung dengan biopsi jantung. Ada 10 pasien yang menjalani perawatan, 2 diantaranya mengalami kelainan fungsi jantung (1 NYHA grade II dan 1 NYHA grade IV). beruntungnya gejala ini dapat diredakan dengan terapi. Dari pemeriksaan biopsi, tidak ada perubahan dari jantung pasien. Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa kardiomiopati yang berhubungan dengan trastuzumab secara patologi berbeda dengan kardiomiopati yang berhubungan dengan doxorubicin, karena tidak ditemukannya kelainan patologis. Akan tetapi, mengingat ada kemungkinan kesalahan sampling biopsi jantung dan sedikitnya jumlah gagal jantung pada sampel (n=1) menyebabkan penarikan kesimpulan yang pasti masih sukar untuk dilakukan. Penelitian ini mengingatkan para klinisi bahwa ada kemungkinan kelainan jantung yang cukup tinggi pada pasien yang menerima antrasiklin dan trastuzumab secara bersamaan.

3.6 KOMBINASI TRASTUZUMAB-KEMOTERAPI

Beberapa peneliti memaparkan laporan baru mengenai kombinasi trastuzumab-kemoterapi (Tabel 3.5). Mereka melaporkan bahwa kombinasi ini dapat ditoleransi dengan baik dan efek sampingnya hampir sama dengan bila menjalani kemoterapi saja, serta tidak memburuk ketika ditambah trastuzumab (dibandingkan dengan pengalaman yang lalu). Hingga kini, kombinasi trastuzumab-kemoterapi yang ideal masih belum ditemukan.

Tabel 3.5 Kombinasi trastuzumab-kemoterapi: New Reports ASCO 2004

| Author | Chemo Agent/Dose | No. | Prior Chemo | Response |
|---------------|-------------------------|------------|--------------------|-----------------|
|---------------|-------------------------|------------|--------------------|-----------------|

| | | Patients | for MBC | Rate |
|---------------------|---|-----------------|----------------|-------------|
| Chia et al | Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m ² every 4 weeks | 30 | 0 | 55% |
| Guillem Porta et al | Vinorelbine 30 mg/m ² /week | 69 | 0 | 61% |
| Yardley et al | Docetaxel 30 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² days 1 and 8, every 21 days | 29 | 0 | 75% |

MBC = metastatic breast cancer

(Sumber: Chia et al., 2004)

3.7 Apakah Status HER2 dapat Memprediksi Adanya Keuntungan Kemoterapi Dosis-Intensif (*Dose-Dense*)?

Sejak hasil CALGB 9741 dapat dilihat 1 tahun yang lalu, kemoterapi ajuvan dosis-intensif (dua minggu sekali) sering digunakan sebagai terapi untuk kanker payudara risiko tinggi. Hingga kini, masih belum jelas pasien seperti apa yang akan memperoleh keuntungan terbesar dari terapi dosis-sering ini. Ada satu hipotesis yang mengatakan bahwa tumor HER2 positif yang dikenal sebagai tumor payudara yang paling proliferasif dan hampir tidak berdiferensiasi, mungkin akan merespons baik dengan terapi dosis-sering ini. Hipotesis ini masih belum dipelajari di CALGB 9741. Akan tetapi, ada penelitian kemoterapi ajuvan dosis-sering lain yang menganalisis hasil akhir berupa status tumor HER2 (Del-Mastro *et al.*, 2004). Penelitian GONO membandingkan siklofosfamid, epirubisin, dan 5-fluorouracil (FEC) yang diberikan tiap 14 atau 21 hari. Diantara tumor HER2 negatif, ternyata tidak ada perbedaan antara FEC 21 vs. FEC 14 (hazard ratio: 0.91 untuk ketahanan hidup tanpa ada even). Akan tetapi diantara tumor HER2 positif (n = 103; 14% dari populasi penelitian), ada kecenderungan yang menunjukkan bahwa terapi dosis-intensif cukup menguntungkan (hazard ratio: 0.91 for event-free survival) (Del-Mastro *et al.*, 2004)

Dari penelitian retrospektif lain, menunjukkan bahwa penderita tumor HER2 positif juga mendapatkan keuntungan dari terapi berbasis antrasiklin dan relatif kebal terhadap

terapi endokrin dengan tamoxifen. Saat ini, ada pendapat yang beredar di kalangan luas bahwa keuntungan dilakukannya terapi dosis-sering akan nampak pada populasi tumor HER2 positif.

Pelajaran yang bisa kita petik adalah, ketika kita menganggap bahwa kanker payudara adalah kumpulan tumor yang heterogen, kita akan mengerti betapa sukarnya merawat sekelompok pasien tertentu dengan tumor yang spesifik. Penelitian prospektif kedepannya harus mengenali heterogenitas tumor ini dan mengembangkan strategi untuk menguji konsep terapi yang bermacam-macam (antrasiklin, taxan, dosis-sering dll) pada sekelompok pasien yang spesifik.

BAB 4

TATALAKSANA PASIEN KANKER PAYUDARA TRIPLE NEGATIF

4.1 Pendahuluan

Angka kejadian kanker payudara dengan triple-negatif [reseptor estrogen (ER) negatif/reseptor progesterone (PR) negatif/ HER2 negatif] sekitar 15% dari kanker payudara secara keseluruhan. Kanker payudara triple-negatif menunjukkan panel perubahan molekul tertentu termasuk mutasi tingkat tinggi p53, sering kehilangan fungsi dari BRCA1, kehilangan fosfatase dan homolog tensin (PTEN) dan sebuah panel khusus aktivasi dari tirosin kinase [*fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)*]. Bentuk molekular ini dipertimbangkan sebagai bentuk yang sensitif terhadap kemoterapi dalam program ajuvan. Ketika metastasis, penyakit ini biasanya agresif dan kebal terhadap obat untuk sebagian besar pasien menyebabkan kematian akibat kanker dalam waktu 18 bulan. Dari uji acak, tidak ada bukti bahwa kanker payudara triple-negatif memiliki kepekaan yang berbeda terhadap kemoterapi tertentu dibandingkan dengan kelas molekul lainnya. Temuan serupa telah dilaporkan untuk bevacizumab. Beberapa upaya penelitian baru-baru ini telah difokuskan pada bentuk ini dalam beberapa tahun terakhir. Agen-agen *alkylating DNA* telah menunjukkan aktivitas yang menjanjikan dalam program neoajuvan, tetapi sampai saat ini tidak ada bukti dari penelitian tahap III yang mendukung penggunaannya. Beberapa *targeted* terapi juga berhasil dikembangkan. Inhibitor *Poly (ADP ribose) polymerase 1 (PARP1)* dapat menginduksi respons tumor sebagai agen tunggal pada kanker payudara BRCA1-mutasi dan bisa mensensitisasi cisplatin pada seluruh populasi triple-negatif. Beberapa agen *targeted* lain sedang dikembangkan dalam tatacara ini, termasuk inhibitor-inhibitor *epidermal growth factor receptor (EGFR)*, *FGFR2*, *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, dan *NOTCH*.

4.2 Definisi dan Karakteristik Kanker Payudara Triple-Negatif

Kanker payudara adalah kanker yang terbanyak di kalangan perempuan. Peningkatan skrining, pencitraan, dan pengobatan telah meningkatkan kelangsungan hidup. Tingkat kelangsungan hidup 10 tahun secara keseluruhan untuk kanker payudara, saat ini berkisar antara 70% dan 85% di negara yang berbeda. Teknologi canggih telah menunjukkan bahwa kanker payudara meliputi beberapa bentuk molekul (subtipe), yaitu luminal A, luminal B, HER2-overexpressing dan kanker payudara *basal-like*. Kanker payudara *basal-like* terhitung 15% dari kanker payudara secara keseluruhan. Untuk memudahkan, kanker payudara *basal-like* telah disebut sebagai kanker payudara triple-negatif (TNBC), yaitu mereka yang tidak over-ekspresi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) atau HER2. Namun demikian, beberapa laporan menunjukkan bahwa TNBC tidak sepenuhnya tumpang tindih dengan fenotip *basal-like*. Nielsen dkk, 2004, telah mendefinisikan kanker payudara *basal-like* sebagai kanker payudara ER-/HER2- /cytokerin 5-6 (CK5-6) + dan/atau epidermal growth factor receptor (EGFR)+. Berdasarkan definisi ini, Bidard dkk, 2007, telah menunjukkan bahwa TNBCs termasuk *basal-like* kanker payudara maupun subset *poorly differentiated*, merupakan kanker payudara luminal yang sangat berproliferasi. Harus ditekankan bahwa topik ini adalah masalah kontroversi sebagaimana Kreike dkk, 2007, telah melaporkan suatu tumpang tindih yang sempurna antara fenotip *basal-like* dan triple-negatif. Secara keseluruhan, populasi TNBC setidaknya diwakili pada pasien yang memiliki fenotip *basal-like*. TNBCs menunjukkan beberapa karakteristik patologi klinis tertentu. Mereka terkait dengan usia yang lebih muda, indeks mitosis yang tinggi, dan prognosis yang buruk.

Meskipun TNBC terkadang disebut sebagai penyakit yang sulit disembuhkan, studi biomarker baru-baru ini jelas menunjukkan bahwa kemoterapi ajuvan dikaitkan dengan keberhasilan yang tinggi. Rouzier dkk, 2005, telah menunjukkan bahwa kemoterapi neoajuvan dikaitkan dengan suatu respons lengkap patologis terdokumentasikan (respons lengkap patologis) pada subset dari pasien, yang berkorelasi dengan hasil yang lebih baik. Selain itu, dalam studi ini dilaporkan oleh Conforti dkk, 2007, kemoterapi ajuvan dikaitkan dengan rasio hazard untuk kekambuhan atau kematian 0,54 [interval kepercayaan 95% (CI) 0,27-1,08] pada pasien dengan fenotipe *basal-like*. Sayangnya, pasien yang refrakter terhadap kemoterapi akan kambuh dini, dengan puncak metastasis terjadi pada 1 tahun. Bagi pasien yang mengalami kekambuhan metastasis, harapan hidup

sangat rendah. Dalam sebuah penelitian yang meliputi 284 pasien, kelangsungan hidup rata-rata setelah kekambuhan metastasis adalah 1 tahun pada TNBC dibandingkan dengan 2,3 tahun untuk subtype yang lain. Secara keseluruhan, TNBC tampaknya menjadi penyakit agresif dimanasebagian dari pasien dengan kanker payudara tahap awal dapat disembuhkan dengan kemoterapi, sedangkan sebagian sisanya biasanya mengalami kekambuhan metastasis dini dengan hasil yang sangat jelek.

Pengobatan konvensional TNBC metastasis: apakah mereka menunjukkan beberapa sensitivitas obat tertentu? Tidak ada dariagen target pada pasien dengan TNBC yang berinteraksi dengan jalur onkogenik yang belum dikenali. Di semua percobaan baru-baru ini yang dilakukan secara acak di lini pertama program metastasis, tidak ada bukti suatu kepekaan tertentu dari TNBC. Sebagai ilustrasi dalam uji coba kemoterapi, O'Shaughnessy dkk, 2002, melaporkan bahwa penambahan capecitabine pada docetaxel menunjukkan manfaat apapun status ER-nya. Pengamatan serupa dilakukan pada percobaan yang mengevaluasi kombinasi gemcitabine/vinorelbine dan gemcitabine/paclitaxel. Dalam analisis terakhir percobaan dari lima studi tahap II dan dua studi tahap III, Perez dkk, 2010, menemukan bahwa penambahan ixabepilone untuk capecitabine menghasilkan peningkatan median progression-free survival (PFS) untuk pasien dengan TNBC versus capecitabine saja, sebanding dengan yang terlihat pada pasien dengantumor non-triple-negatif. Akhirnya, dalam penelitian acak yang mengevaluasi keberhasilan bevacizumab, tidak ada perbedaan pada peningkatan keberhasilan yang diamati antara subtype triple-negatif dan lainnya. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa, ketika disesuaikan dengan paparan obat sebelumnya, TNBCs menunjukkan tingkat keberhasilan yang relatif sama (rasio hazard untuk respons dan progresifitas) pada pengobatan konvensional. Namun demikian, karakteristik spesifik TNBC berkaitan dengan presentasi pada saat metastasis. Seperti yang disebutkan sebelumnya, walaupun minoritas pasien datang dengan TNBC stadium IV, sebagian besar pasien dengan metastasis telah kambuh sesaat setelah neoajuvan kemoterapi. Oleh karena itu, pasien-pasien harus dianggap sebagai resisten terhadap taxanes dan anthracyclines.

Sifat khas lain TNBC berkaitan dengan lokasi metastasis. Dalam studi Liedkte dkk 2008, 74% dari pasien relaps pada organ hati dan paru-paru. Mereka juga mengalami

perkembangan metastase otak lebih dini dalam perjalanan penyakitnya. Secara keseluruhan, meski memiliki tingkat yang sama kepekaan terhadap obat lain, TNBCs adalah penyakit yang lebih agresif yang biasanya resistan terhadap obat karena pengobatan ajuvan sebelumnya. Dalam keadaan ini, apa yang bisa menjadi perawatan optimal pada pasien dengan TNBC mengalami kekambuhan pada tahun pertama setelah kemoterapi yang mengandung antrasiklin-/taxan. Meskipun rekomendasi menunjukkan bahwa kemoterapi berurutan (sequential) merupakan pilihan tepat untuk kanker payudara metastatik, pedoman yang sama mengakui bahwa terapi kombinasi lebih direkomendasikan dalam kasus penyakit yang agresif. Mengambil dari hipotesis bahwa bila seorang pasien resisten terhadap taxan, kombinasi dari capecitabine dan vinorelbine, atau gemcitabine dan vinorelbine dapat diterima. Juga, beberapa obat baru telah menunjukkan keberhasilan pada kasus kebal terhadap taxane.

Nabpaclitaxel, sebuah paclitaxel albumin-bound, telah menunjukkan tingkat respons 13% dalam populasi 15 pasien sebelum-diobati dengan paclitaxel. Selain itu, ixabepilone bila dikombinasi dengan capecitabine, telah menunjukkan efikasi pada pasien dengan anthracycline-/taxane-resistant. Dalam sebuah percobaan yang meliputi 752 pasien, ixabepilone dikaitkan dengan penurunan 25% terhadap risiko progresifitas penyakit (hazard ratio 0,75, 95% CI 0,64-0,88). Terakhir obat ini tidak disetujui di Eropa. Akhirnya, bevacizumab telah menunjukkan penurunan yang signifikan terhadap progresifitas dalam empat penelitian acak. Temuan menarik tentang bevacizumab yaitu dapat meningkatkan *respons rate* secara konsisten bila dibandingkan dengan kemoterapi saja. Sebagai ilustrasi, pada penelitian E2100, penambahan bevacizumab terhadap paclitaxel meningkatkan *respons rate* dari 21,2% menjadi 36,9% pada populasi secara keseluruhan ($P < 0,001$). Secara keseluruhan, hal ini menekankan fakta bahwa, mengingat agresivitas dan resistensi TNBC terhadap kemoterapi, semua pilihan yang diusulkan dalam pengobatan lini pertama akan berkaitan dengan kegagalan dalam beberapa bulan. Oleh karena itu strategi barusangat diperlukan.

DNA alkylating agents: TNBCs ditandai oleh kekurangan dalam mesin perbaikan DNA. Berdasarkan latar belakang ini, telah dihipotesiskan bahwa *DNA alkylating agents* bisa secara khusus efektif dalam subset tersebut. Hanya sedikit data klinis yang benar-benar mendukung hipotesis ini. Dalam publikasi terbaru, Silver dkk, 2010, melaporkan

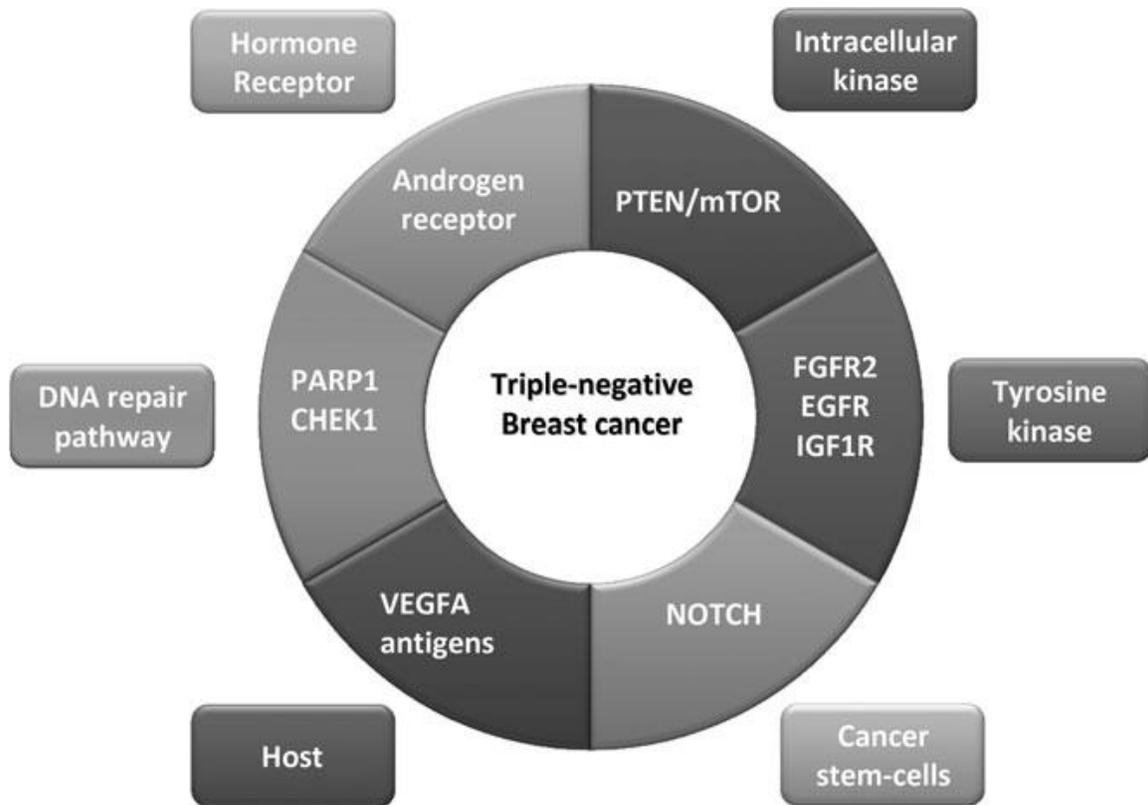
terjadi respons lengkap patologis (pCR) terhadap kemoterapi neoajuvan sebesar 22% dari 28 pasien TNBCs. Sedangkan dalam konteks kanker payudara metastatik, O'Shaughnessy dkk, 2002, telah melaporkan PFS rata-rata 3 bulan pada pasien yang diobati dengan carboplatin/gemcitabine. Beberapa data yang lain menunjukkan bahwa, dalam populasi TNBC yang disertai mutasi BRCA1 dapat sangat sensitif terhadap cisplatin. Beberapa agen alkylating lain telah dievaluasi dalam seri kecil. Akhirnya, trabectedin baru-baru ini dilaporkan memiliki khasiat dalam TNBC. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa terlalu dini untuk mencapai kesimpulan tentang kemanjuran cisplatin dan trabectedin pada pasien dengan TNBC. Namun demikian, beberapa data awal menunjukkan bahwa obat-obatan ini dapat secara khusus efektif pada pasien dengan mutasi germinal BRCA1, menyoroti perpecahan potensi biologi tumor antara kanker payudara TNBC/BRCA negatif dan TNBC BRCA positif. Meskipun data-data ini dapat dianggap sebagai masukan yang positif, para peneliti lebih menekankan perlunya terapi baru yang secara spesifik dapat berinteraksi dengan jalur onkogenesis dari TNBC.

4.3 Biologi TNBC: untuk Mencari Calon Target

TNBC timbul dari sel mioepitel dan karena itu terbagi dalam biomarker sel-sel permukaan termasuk CK5-6 dan EGFR. Dalam beberapa tahun terakhir, karakteristik molekul TNBC sudah mulai bisa diuraikan. Target utama dalam pengamatan dilaporkan pada gambar (4.1). Kanker payudara basal-like ditandai dengan cacat pada p53 dan jalur perbaikan DNA yang menyebabkan ketidakstabilan genetik. Perbaikan cacat DNA biasanya berhubungan dengan kurangnya fungsi BRCA1. Hilangnya fungsi ini dapat disebabkan baik mutasi germline atau *underexpression*. Beberapa penjelasan telah dikemukakan untuk menjelaskan underexpression dari BRCA1, misalnya metilasi promotor atau ID4 over-ekspresi. Secara keseluruhan, dianggap bahwa mayoritas kanker payudara basal-like memiliki cacat pada fungsi BRCA1. Menariknya, ketika profil genom TNBC dibandingkan dengan lesi jinak, jalur perbaikan DNA merupakan salah satu jalur yang paling sering diekspresikan.

Over-ekspresi dapat diartikan sebagai mekanisme kompensasi dari cacat perbaikan DNA. Di antara gen yang diekspresikan yaitu penanda kinase 1 (CHEK1) dan poli (ADP ribosa) polimerase (PARP1) timbul sebagai calon target yang dapat menghambat. Ketika

melihat disregulasi kinase, ada beberapa perubahan spesifik yang dapat diamati pada TNBC, yaitu pada fosfatase dan homolog tensin (PTEN) merupakan protein yang dapat menghambat aktivasi pada AKT/jalur *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Hilangnya PTEN telah diamati pada 30% dari pasien TNBCs. Menariknya, hilangnya PTEN telah dikaitkan dengan aktivasi AKT pada sampel TNBC. Data ini menunjukkan bahwa ada alasan untuk mengevaluasi mTOR inhibitor pada pasien dengan TNBC. Over-ekspresi EGFR merupakan ciri khas TNBC yang didapatkan 45-70% dari TNBCs. Namun demikian, hanya sedikit data penelitian yang mendukung aktivasi atau over-ekspresi tersebut pada pasien dengan TNBC. Menariknya, *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2) baru-baru ini dilaporkan juga mempunyai pengaruh yang kuat pada pasien dengan TNBC. Dalam penelitian yang sama, para penulis menunjukkan bahwa hambatan FGFR2 menyebabkan penurunan proliferasi sel. Pada studi *array* hibridisasi genomik komparatif (CGH), *vascular endothelial growth factor A* (VEGFA) dilaporkan meningkat pada 34% dari TNBCs dan dapat memberikan keuntungan bila terjadi over-ekspresi VEGF bila dilakukan pengecatan imunohistokimia. Kanker payudara basal-like telah dilaporkan mempunyai lebih kaya stem cell kanker payudara (CD44 + / CD24-/low); sel seperti ini mempunyai disregulasi pada jalur NOTCH. Menariknya, profil kanker payudara basal-like telah menunjukkan sebagai subtipe dari kanker yang dapat menyebabkan amplifikasi NOTCH4 secara khusus.



Gambar 4.1 Calon target dan jalur pada kanker payudara triple-negatif.

4.4 Targeting Jalur Perbaikan DNA dalam TNBC

PARP1 adalah enzim yang terlibat dalam *nucleotide excision repair* (NER). Dua strategi terapi dapat diikuti saat menargetkan PARP1. Pertama, inhibitor PARP1 dapat diberikan sebagai agen tunggal pada TNBC BRCA1-bermutasi. Dalam pendekatan ini, inhibitor PARP1 akan mengakibatkan lethality sintetik dengan merusak jalur perbaikan DNA (NER) kedua. Beberapa senyawa telah dievaluasi dalam uji coba fase II. Tutt dkk, 2009, telah melaporkan khasiat dari olaparib pada 27 pasien dengan mutasi BRCA1 atau 2. Ada 41% *response rate* dilaporkan pada populasi yang belum pernah diobati. Strategi lain bertujuan untuk menghambat PARP1 dalam rangka untuk sensitisasi sel-sel kanker terhadap DNA *alkylating agent*. Dalam strategi ini, PARP1 dianggap sebagai pemain yang terlibat dalam resistensi terhadap cisplatin. Dalam percobaan tahap II acak yang mencakup 116 pasien dengan TNBC, O'Shaughnessy dkk, 2009, melaporkan bahwa pengobatan dengan inhibitor PARP1 dikaitkan dengan risiko progresif 0,34 (95% CI 0,200-0,584). Secara keseluruhan, kedua studi menekankan bahwa PARP1 adalah target

utama dalam TNBC. Beberapa penelitian sedang berlangsung untuk memvalidasi temuan tersebut. Beberapa mekanisme resistensi terhadap inhibitor PARP1 juga telah diuraikan. Penelitian lain mengatakan, CHEK1 adalah over-ekspresi gen dalam TNBC. Protein ini terlibat dalam penanda siklus sel dan memediasi separuh dari siklus sel dalam kasus perubahan genom. CHEK1 telah dilaporkan untuk memediasi kehancuran mitosis dan kematian pada sel-sel kanker. Beberapa senyawa baru sedang dikembangkan dalam rangka untuk menargetkan CHEK1 di TNBC.

4.5 Kinase Inhibitor untuk TNBC

Beberapa kinase secara khusus diaktifkan pada pasien TNBC. Inhibitor EGFR telah dievaluasi dalam beberapa penelitian. Carey dkk, 2008, pada penelitian tahap II acak dari pasien TNBC melaporkan bahwa penambahan cetuximab untuk carboplatin tidak meningkatkan respons. Dalam studi ini, *respons rate* 17% pada dua kelompok. Menariknya, cetuximab saja dikaitkan dengan *respons rate* 6%, menunjukkan bahwa obat ini bisa memberikan beberapa keberhasilan pada pasien tertentu. Baru-baru ini Harbeck dkk, 2009 pada penelitian BIBW 2992, menunjukkan sebuah obat oral baru, suatu EGFR dan HER2 inhibitor, mencapai manfaat klinis hanya 13% dari 29 pasien TNBC metastasis. Data ini menunjukkan bahwa inhibisi EGFR tidak memperbaiki hasil pada TNBC. Demikian juga, kegagalan inhibitor EGFR dapat dikaitkan karena adanya aktivasi jalur alternatif. Sebagai ilustrasi, TNBC menunjukkan hilangnya PTEN secara berlebihan sehingga terjadi aktivasi AKT secara berlebihan. Oleh karena itu, inhibitor EGFR tidak akan efektif pada TNBC yang menunjukkan hilangnya PTEN walaupun terjadi aktivasi EGFR. Pertimbangan ini akan menunjukkan bahwa inhibitor EGFR harus dikembangkan sebagai terapi kombinasi dengan penghambat mTOR.

Inhibitor FGFR merupakan keluarga obat baru. Setidaknya empat senyawa sedang dalam uji klinis. Inhibitor mTOR telah terbukti meningkatkan hasil dalam beberapa jenis kanker, termasuk kanker ginjal. Seperti sebelumnya dilaporkan, TNBC menyajikan frekuensi tinggi hilangnya PTEN dan aktivasi mTOR. Oleh karena itu ada sebuah alasan untuk mengembangkan mTOR *inhibitor* pada pasien dengan TNBC yang menunjukkan hilangnya PTEN. Menariknya, beberapa makalah juga melaporkan bahwa aktivasi mTOR dapat menyebabkan resistensi cisplatin, sebuah fenomena reversibel oleh everolimus.

Cardoso dkk, 2018, melaporkan bahwa penambahan everolimus terhadap cisplatin dapat meningkat 5 kali lipat hilangnya viabilitas *in vitro*. Data ini menunjukkan bahwa ada alasan untuk memberikan kombinasi cisplatin dan inhibitor mTOR pada pasien dengan TNBC.

4.6 Host Targeting

Kanker merupakan infiltrasi sel *host* yang tidak terkendali dan berkontribusi terhadap perkembangan tumor. Angiogenesis diatur oleh VEGFA. Menariknya, subset TNBC menunjukkan peningkatan pada gen VEGFA. Namun, hingga saat ini belum ada bukti bahwa TNBC bisa sangat sensitif terhadap bevacizumab. VEGFA inhibitor juga dapat diberikan dengan tujuan sensitisasi kemoterapi. Inhibitor VEGFA signifikan meningkatkan *respons rate* dibandingkan dengan sitotoksik konvensional.

TNBC juga ditandai dengan infiltrasi sel kekebalan tubuh dan ekspresi gen interferon-terkait. Baru-baru ini pengembangan ajuvan kekebalan baru [ligan untuk reseptor Tol-like (TLRs)], bersama dengan penemuan antigen baru (WT1, dll) menunjukkan bahwa ada ruang untuk pengembangan vaksin kanker pada TNBC. Namun demikian, seperti ditunjukkan sebelumnya, TNBC metastasis biasanya muncul sebagai penyakit yang sangat agresif, sebuah karakteristik yang tidak kompatibel dengan vaksinasi yang optimal. Pertimbangan ini menunjukkan bahwa vaksin kanker akan lebih baik ditempatkan di program ajuvan.

4.7 Targeting Sel Induk

Sel induk adalah sel yang memiliki kemampuan memperbaharui dirinya sendiri (*self-renewing*), yang menunjukkan resistensi terhadap pengobatan konvensional dan memungkinkan repopulasi kanker. Sel-sel ini memiliki beberapa perubahan molekuler tertentu termasuk aktivasi Hedgehog dan jalur NOTCH. Dalam CD34+ sel leukemia, resistensi obat akan dikembalikan oleh inhibitor Hedgehog. Beberapa agen *targeted* dalam pengembangan khusus menargetkan jalur ini. GDC-0449, sebuah antagonis Hedgehog, saat ini sedang diuji dalam hubungannya dengan inhibitor c-secretase (RO4929097) pada kanker payudara stadium lanjut.

4.8 Implikasi dalam Praktik Sehari-Hari

Seperti dijelaskan di atas, dua strategi yang berbeda sedang dikembangkan dalam bidang TNBC (lihat Tabel 4.1). Pada pendekatan pertama, obat ini dianggap sebagai agen *targeted* yang menghambat suatu perubahan molekul tertentu. Dalam pendekatan ini, setiap *family* obat yang sedang dikembangkan pada populasi ditetapkan secara biologis. Sebagai ilustrasi, olaparib dikembangkan pada pasien dengan mutasi BRCA1 yang sebagian merupakan pasien TNBC.

Tabel 4.1 *Single drug driven by biology or chemosensitizers to treat metastatic TNBC*

| <i>Small biology-driven trial of targeted agent</i> | <i>Large trials of chemosensitizers</i> |
|--|--|
| Inhibitor PARP1 pada TNBC BRCA1-mutant | Inhibitor PARP1 kombinasi dengan cisplatin |
| Inhibitor mTOR pada TNBC dengan hilangnya PTEN | Inhibitor mTOR kombinasi dengan cisplatin |
| Inhibitor FGFR pada kanker payudara FGFR2-amplified | Inhibitor Angiogenesis kombinasi dengan kemoterapi |
| Inhibitor EGFR pada kanker payudara EGFR-amplified | Inhibitor NOTCH pd semua pendatang untuk sensitisasi sel induk terhadap kemoterapi |
| Inhibitor VEGF dalam kanker payudara VEGFA-amplified | |
| Inhibitor NOTCH dalam kanker payudara NOTCH4/3-amplified | |

EGFR, *epidermal growth factor receptor*; FGFR, *fibroblast growth factor receptor*; mTOR, *mammalian target of rapamycin*; PARP1, *poly(ADP ribose) polymerase*; PTEN, *phosphatase and tensin homolog*; TNBC, *triple-negative breast cancer*; VEGFA, *vascular endothelial growth factor A*.

Menggunakan pendekatan yang sama, inhibitor FGFR dapat dikembangkan pada pasien dengan amplifikasi FGFR2. Pendekatan ini akan membutuhkan pengembangan *bioassay* untuk seleksi pasien. Dengan pendekatan ini, biomarker sedang dikembangkan sebagai pendamping terhadap obat tersebut. Pada pendekatan kedua, obat bisa diberikan sebagai *chemosensitizer* untuk 'semua pendatang' dengan TNBC. Pendekatan ini digunakan untuk

pengembangan BSI-201 pada TNBC. Pendekatan yang sama dapat digunakan untuk everolimus karena obat ini telah ditunjukkan untuk mengantisipasi resistensi terhadap cisplatin. Demikian pula, pengobatan *targetting host* dan sel-sel induk bisa berasal dari strategi yang sama. Dalam pendekatan ini, biomarker prediktif (jika ada) diidentifikasi setelah uji klinis dan membutuhkan sejumlah besar pasien. Karena semua pendekatan dijalankan secara paralel, maka sangat mungkin bahwa beberapa obat akan muncul disubset molekul TNBC (FGFR), sementara yang lain akan dikembangkan di semua pendatang (BSI-201).

Beberapa masalah spesifik dihadapi dengan kedua strategi. Dalam skenario pertama, masalah yang muncul telah diberi nama 'penyakit yatim piatu molekuler'. Memang, semua perubahan yang telah dibahas sebelumnya termasuk hilangnya PTEN, FGFR2, dan EGFR amplifikasi, tetapi juga mutasi AKT, dan lain-lain terlihat secara keseluruhan hanya dalam beberapa pasien, menciptakan kesulitan dalam melakukan penelitian secara acak, dan pengembangan *bioassay* berdedikasi. Untuk pasien-pasien ini, ada kebutuhan untuk mengembangkan skrining molekul dengan menggunakan teknologi *high-throughput* dan memungkinkan registrasi obat berdasarkan percobaan biologi *small-driven* tahap II. Dalam skenario kedua, yakni ketika agen *targeted* sedang digunakan untuk kemoterapi sensitisasi, ada kebutuhan untuk menjaga kemoterapi sebagai dasar pengobatan, dan ada risiko perubahan molekuler pada penyakit yang dapat juga sensitif terhadap agen "*targeted*"

DAFTAR PUSTAKA

- Albain, K.S., Nag, S.M., Calderillo-Ruiz, G. et al. 2008. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*, 26 (24):3950–3957.
- Andre, F., Dessen, P., Job, B. et al. 2009. Functional pathways analyses to identify candidate therapeutic targets in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 27 (Suppl.15):569.
- Andre, F., Job, B., Dessen, P. et al. 2009. Molecular characterization of breast cancer with high-resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array. *Clin Cancer Res*, 15(2):441–451.
- Anelli, A., Brentani, R.R. et al. 2003. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer. *Annals of Oncology*, 14(3):428–432.
- Arslan, M.A., Goktuna, S.I., Balpaoa, H. 2005. Signaling pathways as drug targets in cancer. *Adv Mol Med*, 1: 69–74.
- Ashariati, A. 2011. Kanker Payudara. Buku Ajar, cetakan pertama. Hal.1-30. Surabaya: Global Persada Pers.
- Balic M, Thomssen C, Würtle R, Gnant M, Harbeck N. 2019. St. Gallen/ Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care*, 14:103-110.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, et al. 2012. CLEOPATRA Study Group Pertuzumab plus Trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.*, 366:109–19.
- Berrada, N., Delaloge, S., and Andre, F. 2010. Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization? *Annals of Oncology*, 21 (Suppl.7):30–35.
- Beuvink, I., Boulay, A., Fumagalli, S. et al. 2005. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation. *Cell*, 120:747–759.
- Bidard, F.C., Conforti, R., Boulet, T. et al. 2007. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 ‘triple-negative’ breast cancers. *Ann Oncol*, 18:1285–1286.
- Blum, J.L., Beveridge, R., Robert, N. et al. 2003. ABI-007 nanoparticle paclitaxel: demonstration of anti-tumor activity in taxane-refractory metastatic breast cancer. *ASCO Annual Meeting*, 64.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 68:394-424.
- Brufsky, A., Bondarenko, I.N., Smirnov, V. et al. 2009. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res*, 69 (Suppl.24):42.
- Burris, H. 2003. The Evolving Role of Gemcitabine in Metastatic Breast Cancer. *Monographs Breast Cancer*, 1 (1):3–9.
- Burstein, H.J., Elias, A.D., Rugo, H.S. et al. 2008. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*, 26:1810–1816.
- Burstein, H.J., Harris, L.N., Gelman, R. et al. 2003. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for

- HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol*, 21:46–53.
- Buzdar, A.U. 2001. Endocrine therapy for Breast Cancer, in *MD Anderson Cancer Care Series Breast Cancer*, pp. 366–381, edited by Hunt, K.K., Robb, G. et al. New York, Berlin, Singapore, Tokyo: Springer Co.
- Buzdar, A.U., Hunt, K., Smith, T. et al. 2004. Significantly higher pathological complete remission rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and anthracycline-containing chemotherapy: initial results of a randomized trial in operable breast cancer with HER2 positive disease. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23:7. 520.
- Cameron, D., Casey, M., Press, M., Lindquist, D., Pienkowski, T., Romieu, C.G., Chan, S. 2007. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*, 1–11.
- Cardoso, F., Bedard, P.L., Winer, E.P. et al. 2009. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 101:1174–1181.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 2018. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*, 29(8):1634-1657.
- Carey, L.A., Perou, C.M., Livasy C.A. et al. 2006. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295:2492–2502.
- Carey, L.A., Rugo, H.S., Marcom, P.K. et al. 2008. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol*, 26 (Suppl.15):1009.
- Chan, A. 2006. Lapatinib - Overview and Current Role in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res Treat*, 38 (4):198–200.
- Chia, S.K., Clemons, M., Martin, L.A., Rodgers, A., Gelmon, K., Panasci, L. 2004. A multi-centre phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(34): 630.
- Coates AS (2015). Evolution of the St. Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer. *The Breast*, 24 (Suppl.1): PG 0.1.
- Conforti, R., Boulet, T., Tomasic, G. et al. 2007. Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy: a biomarker study from two randomized trials. *Ann Oncol*, 18:1477–1483.
- Corkery, B., O'Donovan, N., Crown. September, 2008. Targeted treatment of advanced and metastatic breast cancer with lapatinib. 20:1.
- Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. 2012 Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 30:1594-600.
- Cortés J, Baselga J, Im YH, et al., 2013. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 24:2630-5.
- Del Mastro, L., Bruzzi, P., Venturini, M. et al. 2004. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(19):571.
- Delalogue, S., Tedesco, K.L., Blum, J. et al. 2009. Preliminary safety and activity results of trabectedin in a phase II trial dedicated to triple-negative (ER-, PR-, HER2-), HER2+++ , or BRCA1/2 germ-line-mutated metastatic breast cancer

(MBC) patients (pts). *J Clin Oncol*, 27 (Suppl.15):1010.Desmedt, C., Haibe-Kains, B., Wirapati, P. et al. 2008. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 14:5158–5165.Ferrero-Pous, M., Hacene, K. et al. 2000. Relationship between c-erbB-2/HER2 and Other tumor Characteristics in Breast Cancer Prognosis. *Clin Cancer research*, 6: 4745–4754.Gerber, D.E.2007. Targeted therapies: a new generation of cancer treatment. *Am Fam Physician*, 77:31–319.Gnant, M., Harbeck, N., Thomssen, C. 2015. St. Gallen/Vienna 2015: a brief summary of the consensus discussion. *Breast Care*, 10:124–130.Gnant, M., Harbeck, N., Thomssen, C. 2017. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care*,12:102–107.Goldhirsch, A., Glick J.H. et al.2001. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol*,19 (18):3817-3827.Gradishar WJ, Enderson WO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. 2017. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15 (4):433-51.Green, M.C. and Hortobagyi. 2001. Chemotherapy for breast cancer,in*MD anderson cancer care series breast cancer*, pp.309-364, edited by Hunt, K.K., Robb, G.L. et al., New York, Berlin, Singapore, Tokyo: Springer Co.Gronwald, J., Byrski, T., Huzarski, T. et al. 2009. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 27 (Suppl.15):502.Guillem, Porta, V., Martin, M., Gil, M., et al. 2004. Evaluation of vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy for patients with HER2 positive metastatic breast cancer: impact on clinical response and cardiac function. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(36):636.Harbeck, N., Schmidt, M., Harter, P. et al. 2009. BIBW 2992, a novel irreversible EGFR/ HER1 and HER2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two prior chemotherapies. *Cancer Res*, 69 (Suppl.24):5062.Harris, L., Burstein, H.J., Gelman, R. et al. 2003. Preoperative trastuzumab and vinorelbine (HN) is a highly active, well-tolerated regimen for HER2 3+/FISH+ Stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*,22(22):86.Haskell, C.M. and Casciato, D.A. 2000. Breast Cancer,in *Manual of Clinical Oncology 4thEdition*, pp.218-237, edited by Casciato, D.A. and Lowitzs, B.B. Philadelphia, New York, London, Sydney, Tokyo:Lippincott WW Co.Heitz, F., Harter, P., Lueck, H.J. et al. 2009. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*, 45:2792–2798.Henderson, I.C., Berry, D.A. et al. 2008. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary braest cancer. *J Clin Oncol*,21 (6): 1–9.Hurley, J., Doliny, P., De Zarraga, F. et al. 2003. Platinum salts and docetaxel as primary therapy of locally advanced and inflammatory breast cancer: the final report of three sequential studies. *Breast Cancer Res Treat*, 82(Suppl.1):238.

Imai, K., Takaoka, A. 2006. Comparing antibody and small molecule therapies for cancer.*Nat Rev Cancer*,6: 714–727.Irminger, F.I. 2010. Basic Science of Breast Cancer in Older patients,in*management of breast cancerin older women*, pp.3–19, edited by Reed, M.W.R. and Audisio, R.A. London:Singer-Verlag.

- Jones, C., Mackay, A., Grigoriadis, A. et al. 2004. Expression profiling of purified normal human luminal and myoepithelial breast cells: identification of novel prognostic markers for breast cancer. *Cancer Res*, 64(12):3037–3045.
- Konecny, G., Fritz, M. et al. 2001. HER2/Neu overexpression and in vitro chemosensitivity to CMF and FEC in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 69:53–63.
- Krause, D.S., VanEtten, R.S. 2005. Tyrosine Kinase as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*, 353:172–319.
- Kreike, B., van Kouwenhove, M., Horlings, H. et al. 2007. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*, 9:R65.
- Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K.R. et al. 2008. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 26: 1275–1281.
- Martín, M., Ruiz, A., Muñoz, M. et al. 2007. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*, 8:219–225.
- Marty, B., Maire, V., Gravier, E. et al. 2008. Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells. *Breast Cancer Res*, 10:R101.
- Matros, E., Wang, Z.C., Lodeiro, G. et al. 2005. BRCA1 promoter methylation in sporadic breast tumors: relationship to gene expression profiles. *Breast Cancer Res Treat*, 91:179–186.
- Miles, D., Chan, A., Romieu, G. et al. 2008. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol*, 26 (Suppl.15):1011.
- Miller, D.V., Jenkins, R.B., Lingle, W.L. et al. 2004. Focal HER2/neu amplified clones partially account for discordance between immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization results: data from NCCTG N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(19):568.
- Miller, K., Wang, M., Gralow, J. et al. 2007. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 357:2666–2676.
- Minckwitz, G., Bois, D., Schmidt, M., Maass, N., Cufer, T., de Jongh FE. 2009. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2–positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*, 27:1–9.
- Mukohara, T. 2011. Mechanism of resistance to anti human epidermal growth factor receptor-2 agents in breast cancer. *Cancer Sci*, 102:1–8.
- Nahta, R., Hortobagyi, G.N., Esteva, F.J. 2003. Growth factor receptors in breast cancer: potential for therapeutic intervention. *The Oncologist*, 8(1):5–17.
- Nahta, R., Yu, D., Hung, M.C., Hortobagyi, G.N., Esteva, F.J. 2005. Mechanisms of disease: understanding resistance to Her2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Prac*, 3:269–280.
- Nielsen, T.O., Hsu, F.D., Jensen, K. et al. 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10:5367–5374.
- Niemeier, L.A., Dabbs, D.J., Beriwal, S. et al. 2010. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol*, 23:205–212.
- O’Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S. et al. 2002. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced

breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*, 20:2812–2823.

O’Shaughnessy, J., Osborne, C., Pippen, J. et al. 2009. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/ carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 27 (Suppl.18):3.

Park, S.Y., Lee, H.E., Li, H. et al. 2010. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 16:876–887.

Pal D, De T, Baral A, 2013. Eribulin Mesylate: A drug for treatment of advanced metastatic breast cancer (mBC) with new treatment strategies, *Int J Pharma Sci*, 3(3):244-247.

Patel, R., Bates, J.S. 2012. Pertuzumab in metastatic breast cancer. *J Adv Pract Oncol*, 3(6):391–394.

Perez, E.A., Patel, T., Moreno-Aspitia, A. 2010. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 121:261–271.

Perez, E.A., Suman, V.J., Davidson, N.E., et al. 2004. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in NCCTG N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(18):567.

Perou, C.M., Sorlie, T., Eisen, M.B. et al. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406:747–752.

Robert, N.J., Dieras, J., Glaspy, J. et al. 2009. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*, 27(Suppl.15):1005.

Rouzier, R., Perou, C.M., Symmans, W.F. et al. 2005. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 11:5678–5685.

Sebolt-Leopold, J.S., English, J.M. 2007. Mechanisms of drug inhibition of signaling molecules. *Nature*, 441:457-462.

Seidman, A.D., Berry, D., Cirrincione, C. et al. 2004. Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23 (suppl.2):14. 512.

Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F. et al. 2015. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(5): v8–v30.

Silver, D.P., Richardson, A.L., Eklund, A.C. et al. 2010. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 28:1145–1153.

Sorlie, T., Perou, C.M., Tibshirani, R. et al. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:10869–10874.

Sotiriou, C., Neo, S.Y., McShane, L.M. et al. 2003. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:10393–10398.

Swain, S.M., Baselga, J., Kim, S., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E. 2015. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 372:724–34.

Taylor, R., Davis, P., Boyages, J. 2003. Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales. *Eur J Cancer*, 39:215–222.

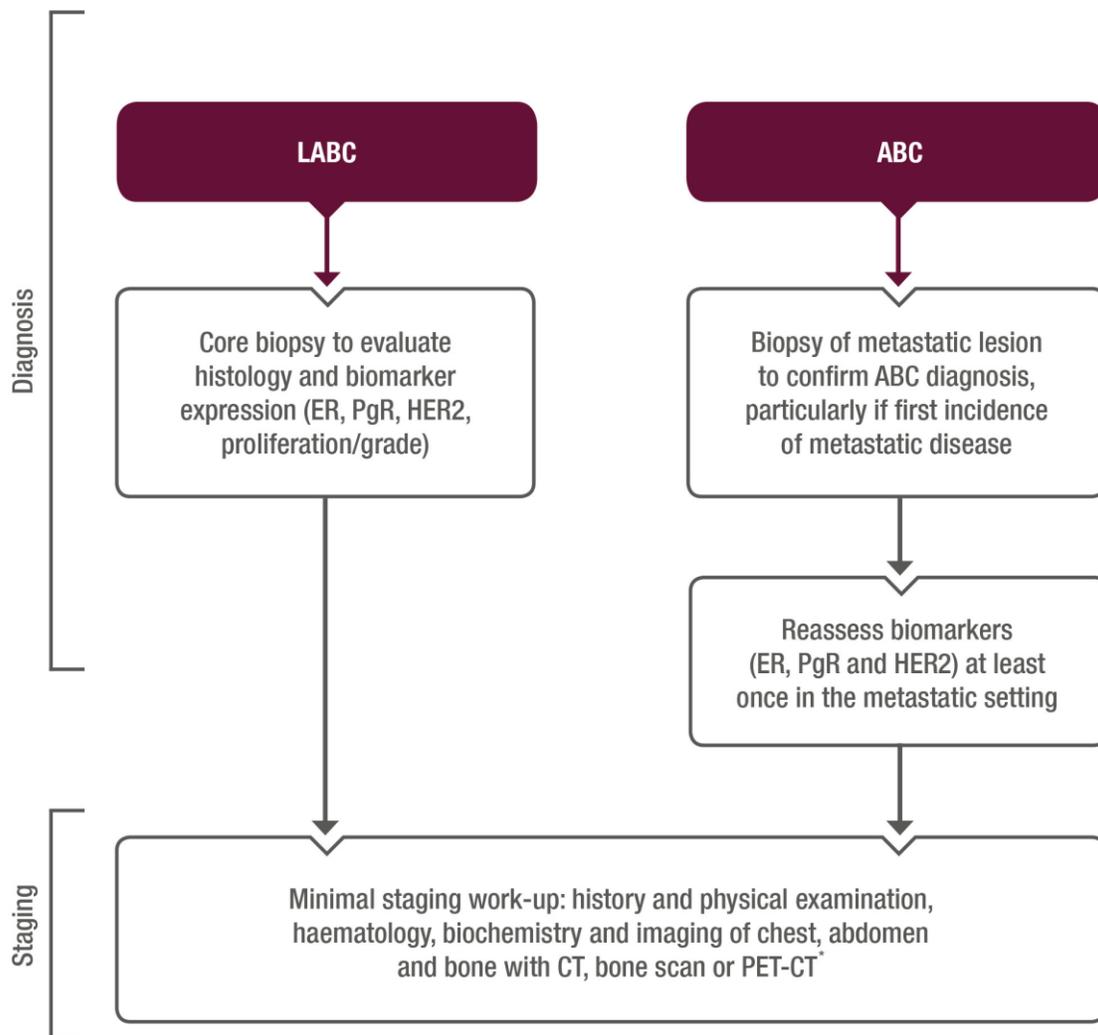
Teschendorff, A.E., Miremadi, A., Pinder, S.E. et al. 2007. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*, 8:R157.

Thomas, E.A., Gomez, H.L., Li, R.K. et al. 2007. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane

- treatment. *J Clin Oncol*, 25:5210–5217. Turner, N., Lambros, M.B., Horlings, H.M. et al. 2010. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. *Oncogene*, 29:2013–2023. Tutt, A., Robson, M., Garber, J.E. et al. 2009. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 27 (Suppl.18): CRA501. Tyagi NK and Dhesy-Thind S. 2018. Clinical Practice Guidelines in Breast Cancer. *Current Oncology*, 25:151-160. Vahdat, L.T. 2010. Novel Combinations for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Cancers*, 2:1–19. Valabrega, G., Montemuro, F., Aglietta, M. 2007. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in Her- overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*, 18:977–984. Valero, V., Gill, E., Paton, V., et al. 2004. Normal cardiac biopsy results following co-administration of doxorubicin, cyclophosphamide, and trastuzumab to women with HER2 positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(20):572.
- Wood, W.C., Muss, H.B., Solin, L.J. and Olopade, O.I. 2005. Malignant tumors of the breast (metastatic breast cancer), in *Cancer. Principle and Practice of Oncology*. 7th Edition, pp.1453–1462, edited by DeVita, V.T., Hellman, S., and Rosenberg, S.A. Philadelphia, New York, London, Sydney, Tokyo: William Lippincott & Wilkins, A Wolters Kluwer Co.
- Yardley, D.A., Greco, F.A., Porter, L.L. et al. 2004. First line treatment with weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer: a minniepearl cancer research network phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23(37):643.

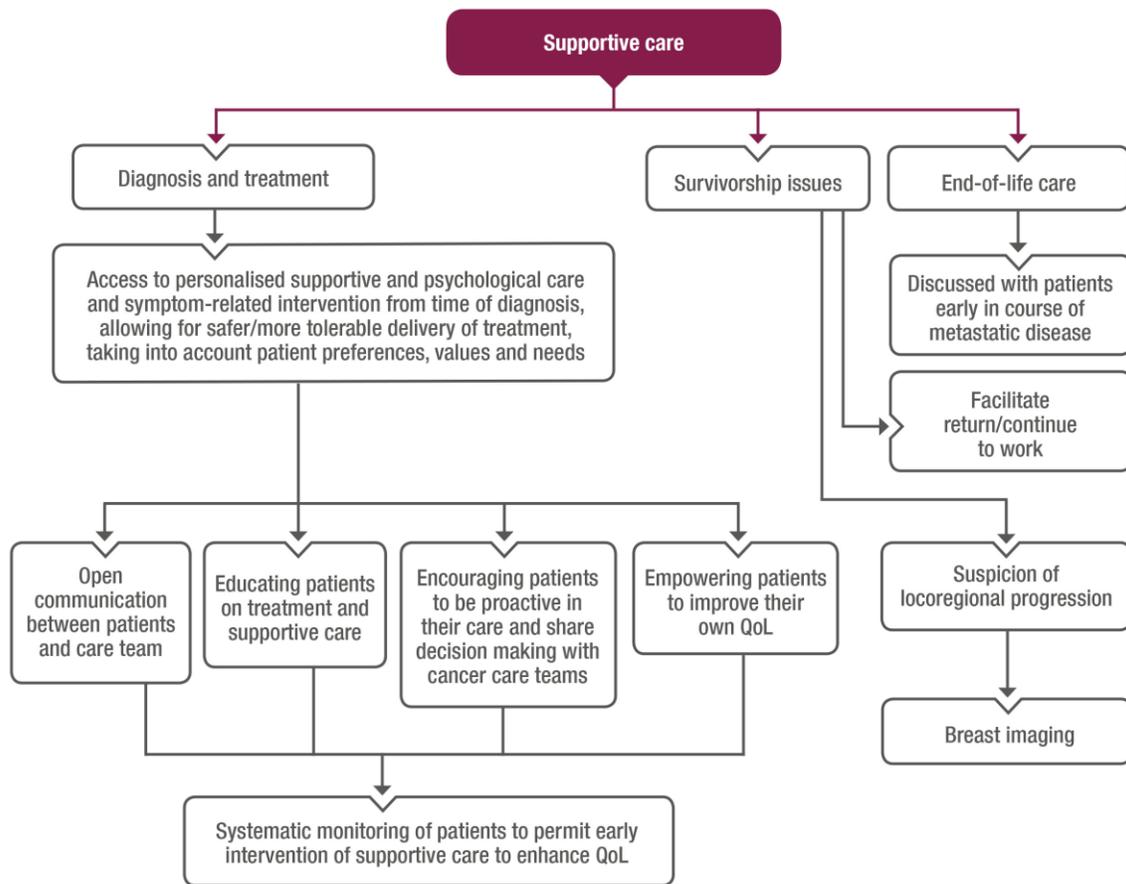
Lampiran 1

“ABC diagnostic work-up and staging”



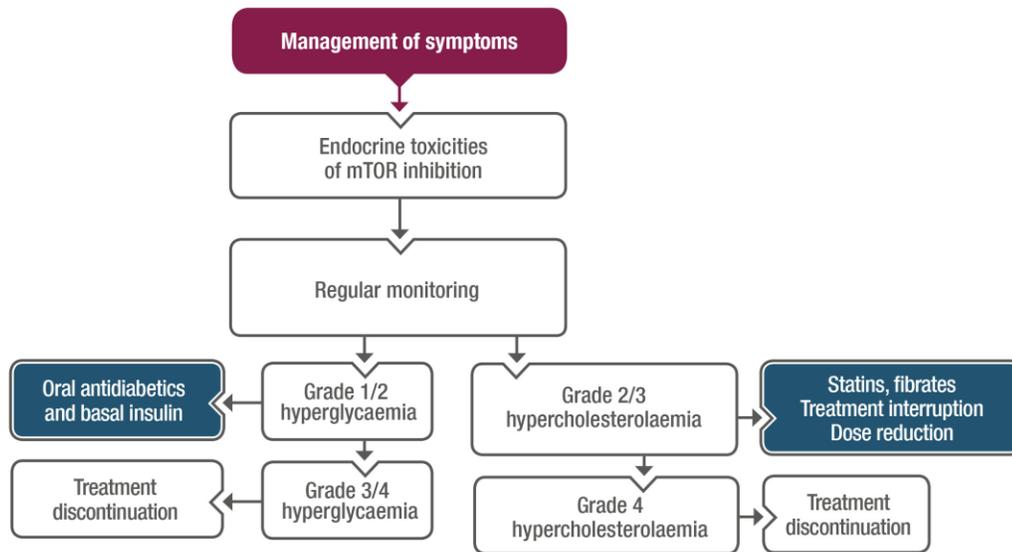
Lampiran 2

ABC follow-up and supportive care



Lampiran 3

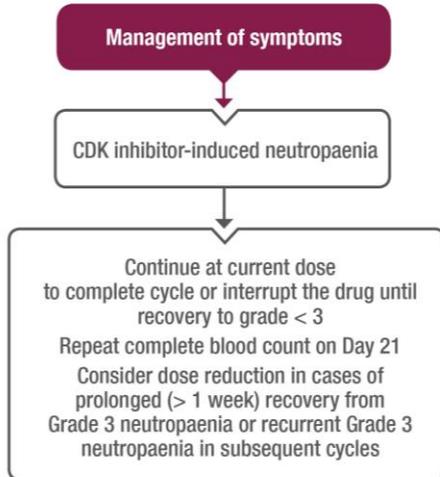
**ABC symptom control
Endocrine toxicities of mTOR inhibition**



© 2018 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/Guidelines/ Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4](http://esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4)

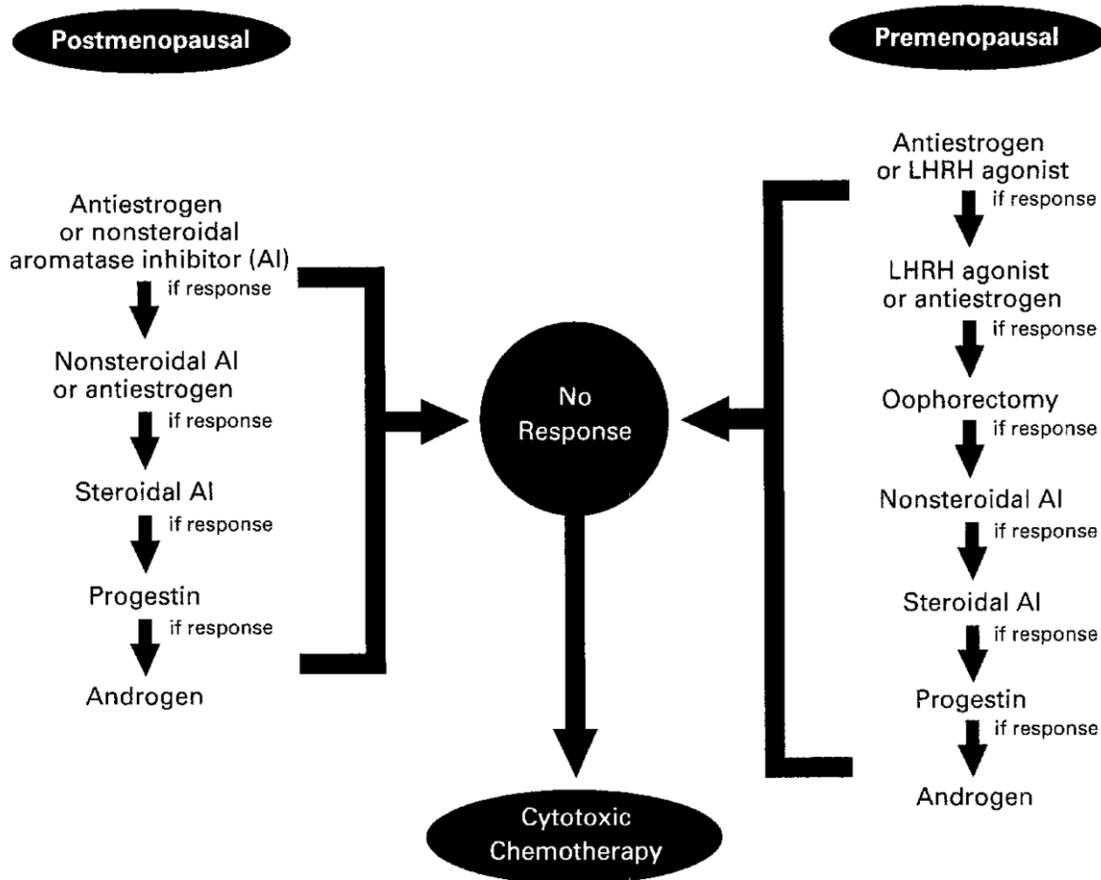
Lampiran 4

**ABC symptom control
CDK inhibitor-induced neutropaenia**



Lampiran 5

Sequences of endocrine therapies for metastatic breast cancer in premenopausal and postmenopausal women.



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------|---|
| ABC | : <i>Advanced Breast Cancer</i> |
| ABMT | : <i>Autologous Bone Marrow Transplant</i> |
| AC | : <i>Adriamycine, Cyclophosphamide</i> |
| ADCC | : <i>Antibody dependent cellular cytotoxicity</i> |
| AI | : <i>Aromatase Inhibitor</i> |
| AJCC | : <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| AR | : <i>Androgen Receptor</i> |
| ASCO | : <i>American Society of Clinical Oncology</i> |
| BCT | : <i>Breast Conserving Treatment</i> |
| BRCA | : <i>Breast cancer DNA Repair Associated</i> |
| BUN | : <i>Blood Urea Nitrogen</i> |
| CALGB | : <i>Cancer and Leukaemia Group B</i> |
| CGH | : <i>Comparative Genomic Hybridization</i> |
| CISH | : <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i> |
| CMF | : <i>Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 Fluorouracil</i> |
| CT Scan | : <i>Computed Tomography Scan</i> |
| DCIS | : <i>Distal Carcinoma InSitu</i> |
| DL | : <i>Darah Lengkap</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| EBC | : <i>Early Breast Cancer</i> |
| EGFR | : <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> |
| EMA | : <i>Epithelial Membrane Antigen</i> |
| ER | : <i>Estrogen Receptor</i> |
| ERK | : <i>Extracellular-signal-regulated kinase</i> |
| ET | : <i>Endocrine Therapy</i> |
| FAC | : <i>5 Fluorouracil, Adriamycine, Cyclophosphamide</i> |

| | |
|----------|---|
| FDA | : <i>Food & Drug Association</i> |
| FEC | : <i>5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamide</i> |
| FGFR | : <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> |
| FHAC | : <i>Focal HER2 Amplified Clones</i> |
| FISH | : <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> |
| FNAB | : <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i> |
| GDP | : <i>Guanine Di Phosphate</i> |
| GEF | : <i>Guanine Nucleotide Exchange Factor</i> |
| GTP | : <i>Guanine Tri Phosphate</i> |
| GLOBOCAN | : <i>Global Cancer Statistic</i> |
| GnRH | : <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> |
| HER-2 | : <i>Human epidermal growth factor receptor – 2</i> |
| Hsp90 | : <i>Heat shock protein 90</i> |
| IGF-IR | : <i>Insulin-like Growth Factor-I Receptor</i> |
| IHC | : <i>Immunohistochemistry</i> |
| KGB | : <i>Kelenjar Getah Bening</i> |
| KTX | : <i>Kemoterapi</i> |
| LABC | : <i>Local Advanced Breast Cancer</i> |
| LCIS | : <i>Lobular Carcinoma InSitu</i> |
| LoE | : <i>Level of Evidence</i> |
| LHRH | : <i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i> |
| LVEF | : <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> |
| MAPK | : <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |
| MBC | : <i>Metastatic Breast Cancer</i> |
| MDACC | : <i>MD Anderson Cancer Centre</i> |
| MET | : <i>Mesenchymal-epithelial Transition</i> |
| MRM | : <i>Modified Radical Mastectomy</i> |
| mTOR | : <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> |

| | |
|----------|--|
| MVD | : <i>Microvascular Density</i> |
| OFS/A | : <i>Ovarial Function Suppression/Ablation</i> |
| ORR | : <i>Objective Response Rate</i> |
| OS | : <i>Overall Survival</i> |
| PA | : <i>Patologi Anatomi</i> |
| PARP1 | : <i>Poly ADP ribose polymerase</i> |
| PBSCT | : <i>Peripheral Blood Stem Cell Transplant</i> |
| PCNA | : <i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i> |
| pCR | : <i>Pathologic Complete Response</i> |
| PD | : <i>Progressive Disease</i> |
| PDGFR | : <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> |
| PET Scan | : <i>Positron Emission Tomography Scan</i> |
| PFS | : <i>Progression-free Survival</i> |
| PI3K | : <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i> |
| PR/PgR | : <i>Progesteron Receptor</i> |
| PS | : <i>Performance Status</i> |
| PTB | : <i>Phosphotyrosine Binding Domain</i> |
| PTEN | : <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i> |
| QoL | : <i>Quality of Life</i> |
| RT | : <i>Radiation Therapy</i> |
| RTK | : <i>Receptor Tyrosine Kinase</i> |
| SGOT | : <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> |
| SGPT | : <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i> |
| SLNB | : <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i> |
| TAC | : <i>Taxan, Adriamycine, Cyclophosphamide</i> |
| TCH | : <i>Taxan, Carboplatin, Herceptin</i> |
| T-DM1 | : <i>Trastuzumab emtastinine</i> |
| TGF | : <i>Transforming Growth Factor</i> |

TLR : *Toll-Like Receptor*
TIL : *Tumor Infiltrating Lymphocyte*
TKI : *Tyrosine Kinase Inhibitor*
TNBC : *Triple Negative Breast Cancer*
TTP : *Time To Progression*
USG : *Ultrasonografi*
VC : *Vries Coupe*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
: