

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

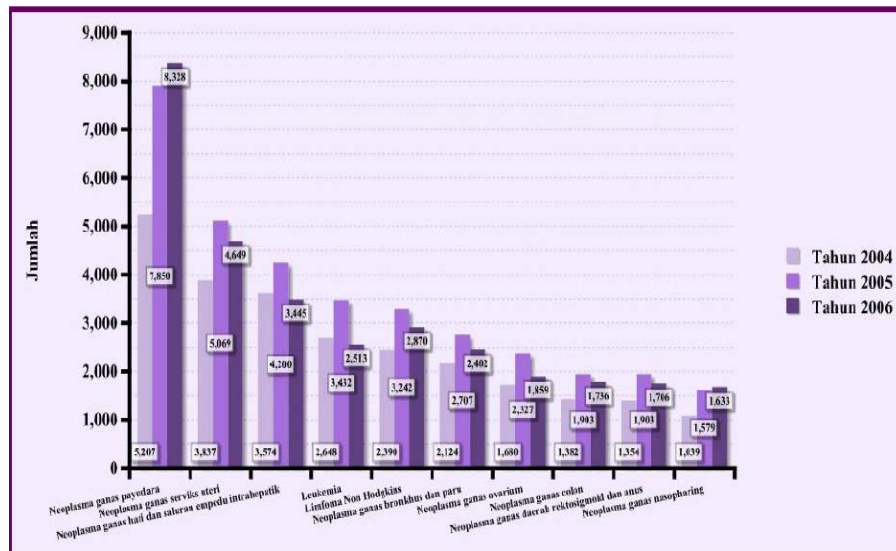
Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel epitel payudara (AJCC, 2010). Tumor ganas adalah sekelompok sel-sel kanker yang dapat tumbuh (menyerang) menjadi jaringan atau menyebar (metastasis) ke daerah yang jauh dari tubuh sekitarnya. Tumor ini tumbuh progresif, dan relatif cepat membesar. Penyakit ini terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi pria bisa terkena juga (*American Cancer Society*, 2013).

2.2 Epidemiologi

Kanker payudara pada wanita menduduki tempat nomor dua setelah kanker serviks uterus. Di Amerika Serikat kanker payudara merupakan 28 % kanker pada wanita kulit putih, dan 25 % pada wanita kulit hitam. Kanker ini jarang ditemukan pada wanita usia di bawah 20 tahun. Angka tertinggi terdapat pada usia 45 – 66 tahun. Sedangkan insidens karsinoma mammae pada laki – laki hanya 1 % dari kejadian pada perempuan.

Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker dengan insiden tertinggi nomor satu dan terdapat kecenderungan dari tahun ke tahun insidennya meningkat. Sebagian besar keganasan payudara datang pada stadium lanjut. Jumlah kanker payudara di Indonesia didapatkan kurang lebih 23.140 kasus baru setiap tahun (200 juta populasi). Muchlis Ramli dkk pada penelitiannya di RSCM, mendapatkan stadium IIIA dan IIIB sebanyak 43,3%, stadium IV sebanyak 14,3%, berbeda dengan negara maju dimana kanker payudara ditemukan lebih banyak pada stadium dini. Ini mungkin karena kurangnya informasi, letak geografis, pendidikan, banyaknya iklan yang menerangkan tentang pengobatan alternatif, kurangnya alat diagnostik seperti mamografi, USG dan kurangnya ketrampilan tenaga medis dalam mendiagnosis keganasan payudara. (Suyatno, Pasaribu E.T, 2014)

Jumlah penderita 10 jenis kanker terbanyak di Indonesia pada tahun 2004-2006 dapat dilihat pada gambar 2.1. Dari gambar 2.1 diketahui bahwa jumlah penyakit kanker tertinggi di Indonesia selama periode tersebut adalah kanker

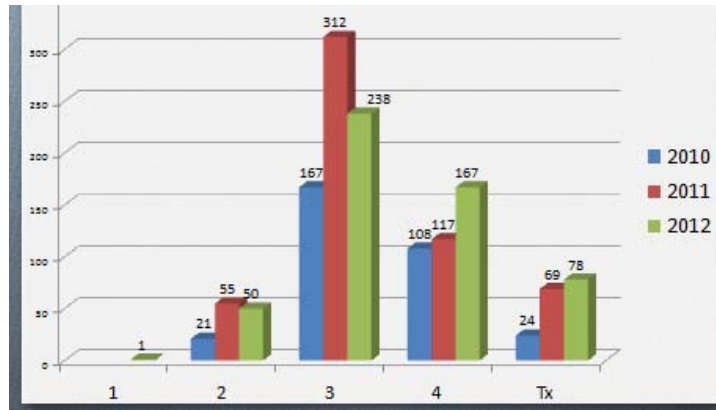


payudara diikuti dengan kanker leher rahim.

Gambar 2.1 : Situasi Penyakit Kanker di Indonesi tahun 2004-2006

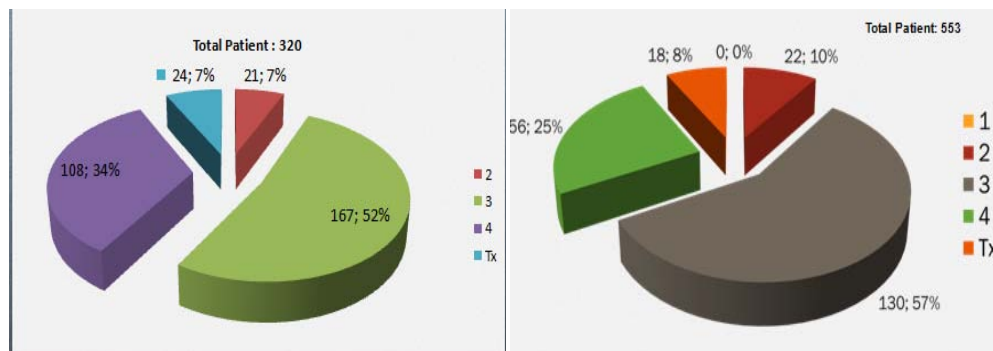
(Sumber : SIRS 2007, Ditjen Yanmedik, Depkes RI)

Di RS Adam Malik sendiri insiden penderita kanker payudara meningkat setiap tahunnya, data tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini dari tahun 2010-2012 (Gambar 2.2). Rata-rata pasien datang sudah pada stadium lokal lanjut, sehingga pendekatan terapi menjadi hal yang menjadi masalah hingga saat ini (Gambar 2.3).



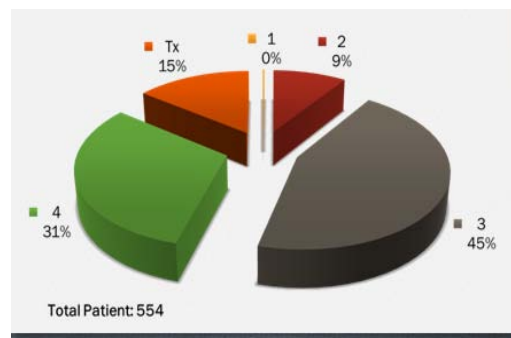
Gambar 2.2 : Insidensi Kanker Payudara di RSUP H, Adam Malik tahun 2010-2012.

(Sumber data Divisi B. Onkologi 2012)



a. Karakteristik Penderita Kanker Payudara di RSUP HAM 2010

b. Karakteristik Penderita Kanker Payudara di RSUP HAM 2011



c. Karakteristik Penderita Kanker Payudara di RSUP HAM 2012

Gambar 2.3 : Karakteristik penderita kanker payudara RSUP HAM 2010–2012

(a) tahun 2010,(b) tahun 2011, (c)tahun 2012

(Sumber data Divisi B. Onkologi 2012)

2.3 Prognosis dan Prediksi Kanker Payudara

Pengobatan terhadap kanker payudara pada dekade akhir telah banyak mengalami perubahan yang diakibatkan penemuan terbaru dari biomarker prognostik dan prediktif spesifik. Marker molekular yang sudah luas digunakan yaitu reseptor estrogen dan progesteron memegang peranan yang penting terhadap terapi hormonal. *Human epidermal growth factor receptor-2* (HER-2) juga telah di validasi tidak hanya sebagai faktor prognostik tetapi juga sebagai respon prediktor terhadap terapi target. Marker Ki-67 merupakan marker baru yang juga bernilai penting dalam prognostik dan prediktif terhadap pengobatan kanker payudara.(Weigel MT, Dowsett M, 2010).

Penentuan prognosis dan terapi kanker payudara, parameter yang dipakai adalah gambaran histopatologi tumor, ukuran tumor, angka mitosis, usia penderita, adanya metastasis ke kelenjar getah bening, invasi limfovaskular, status hormonal dan status menopausal.Sistem TNM (*Tumor size, nodes, metastase*) juga terintegrasi pada stadium tumor dan memiliki nilai prognostik yang penting. (Weigel MT, Dowsett M, 2010; Haron S et al, 2013)

Namun dengan berkembangnya penelitian, semakin banyak gen yang dilaporkan terlibat dalam karsinogenesis karsinoma payudara, seperti p53, Ki67, cathepsin D, dan HER-2/neu yang dikategorikan sebagai faktor prognostik. Ekspresi dari biomarker pada kanker payudara telah luas digunakan untuk indikator prognostik dan prediktif terhadap terapi hormonal dan kemoterapi. Saat ini biomarker yang paling sering dipakai sebagai indikator prognostik dan prediktif terhadap terapi hormonal dan kemoterapi adalah estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR), *human epidermal growth factor* (HER 2) dan proliferasi dari Ki67. (Haron S,et al 2013)

Berdasarkan penelitian sebelumnya, ER positif dan PR positif memiliki prevalensi 45% pada wanita premenopausal dan 63% pada wanita postmenopausal (Kardinal, 2002). Saat ini strategi terapi endokrin pada ER positif kanker payudara termasuk targeting pada ER itu sendiri dengan anti estrogen Tamoxifen, atau penekanan terhadap ikatan estrogen untuk reseptor dengan supresi gonadal pada wanita premenopausal (*ovariectomy* atau *Luteining hormone releasing hormone*

agonist) atau dengan *aromatase inhibitor* pada wanita postmenopausal. Pada pasien dengan ER positif stadium dini kanker payudara, terapi hormonal diberikan selama 5 tahun setelah tindakan operasi, memperlambat kekambuhan lokal dan jauh dan memperpanjang *overall survival*, juga menurunkan insidensi kanker payudara kontralateral 50% (Steven, 2010).

Tabel 1 Klasifikasi TNM edisi 7 tahun 2010 pada Kanker Payudara (Byrd DR, et al., 2010)

TNM class	Criteria
T0	no evidence of primary tumor
T1a	carcinoma in situ
T1	< or = 2 cm
T1m1c	microinvasion .1 cm or less
T1a	>.1 to .5 cm
T1b	>.5 to 1 cm
T1c	>1 to 2 cm
T2	>2 to 5 cm
T3	>5cm
T4	any size tumor with direct extension to : a) chest wall or b) skin
T4a	chest wall, not including pectoralle muscle
T4b	skin edema, ulceration, satellite skin nodul
T4c	4a et 4b

T4d	inflammatory carcinoma
Nx	regional lymph nodes cannot be removed
N0	no regional lymph node metastasis
N1	metastasis to moveable ipsilateral axillary lymph node
N2	metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted (N2a) or met. only in clinically apparent ipsilateral mammary nodes without clinically evident axillary lymph nodes. (N2b)
N3	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph nodes (N3a) or clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph nodes (N3b) or ipsilateral supraclavicular lymph nodes (N3c)
MX	distant metastasis cannot be assessed
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis

P classification	Criteria
pNx	Regional lymph nodes cannot be assessed, No regional l. node metastasis histologically, Metastasis in 1-3 axillary lymph node
pN1mi	Micrometastasis > 0.2 mm to < 2 mm
pN1a	Metastasis > 0.2 mm + at least one node > 2 mm
pN1b	Metastasis in internal mammary l. nodes detected by SLN
pN1c	Metastasis in 1-3 axill. + internal mammary l. nodes by SLN

pN2	Metastases in 4-9 ipsilateral lymph node
pN2a	Metastases in 4-9 axillary + at least one > 2 mm
pN2b	Metastasis in clinically apparent internal mammary l. nodes without axillary lymph nodes metastasis
pN3a	Metastases in 10 or more ipsilateral axillary lymph nodes or ipsilateral infraclavicular
pN3b	clinically apparent internal mammary l. nodes with 1 or more axillary l. nodes or more than 3 axillary lymph nodes with microscopic met. in internal mammary l. Nodes
pN3c	ipsilateral supraclavicular l. Nodes

2.4 Biologi Molekuler Kanker Payudara

Klasifikasi terkini dari molekuler kanker payudara secara umum didasarkan pada profil ekspresi gen yang meliputi; (Zhang, M.H. et al 2013)

- i. Marker yang berhubungan dengan luminal, seperti cytokeratin (CKs)
- ii. Hormon reseptor, seperti ER, PR dan Androgen reseptor
- iii. *Growth factor receptors*, seperti *Human epidermal growth factor receptor* (HER)
- iv. *Anti apoptosis*, seperti Bcl-2 dan p53
- v. *Cell proliferation indicators*, seperti Ki-67, dan survivin
- vi. *Cell invasion related factor*, seperti *matrix metalloproteinase (MMP)* dan *integrin*
- vii. *Signal trasduction pathway member*, seperti PI3K/AKT pathway
- viii. *Cell cycle control*, seperti cyclin dan cyclin dependent kinase (CDKs)

Ekspresi dari biomarker pada kanker payudara telah luas digunakan untuk indikator prognostik dan prediktif terhadap terapi hormonal dan kemoterapi. Saat ini biomarker yang paling sering dipakai sebagai indikator prognostik dan

prediktif terhadap terapi hormonal dan kemoterapi adalah Estrogen reseptor (ER), Progesteron reseptor (PR), *human epidermal growth factor* (HER 2) dan proliferasi dari Ki-67. (Haron S, et al 2013)

2.4.1 Siklus Sel

Penelitian tentang hormon steroid terhadap kanker payudara sudah ada sejak tahun 1950-an, adanya keterlibatan faktor pertumbuhan (*growth factor*) belum banyak dikemukakan hingga tahun 1980-an dan pada tahun tersebut juga berkembang penelitian tentang *oncogen supressor gene* yang terlibat pada progresifitas suatu penyakit. Hal ini juga menjadi faktor penting hubungannya dengan *adhesi selular*, *growth factor*, dan regulasi steroid pathways. Tahun 1990 dikemukakan pula adanya keterlibatan faktor familial pada kanker payudara. Dan pada akhirnya dekade ke-20 penelitian berkembang dengan didasari pengertian tentang siklus sel, DNA repair, kematian cell (Apoptosis), dan regulasinya. Pada awal abad ke-21 penelitian berkembang didasari oleh adanya keterlibatan peranan molekular terhadap proses kegagalan pengobatan, mekanisme resistensi terhadap kemoterapi, antiestrogen, radiasi dan proses fundamental dari invasi, angiogenesis, dan metastasis. Metode Teknologi yang baru untuk kultur sel dari kelenjar mammary pada percobaan binatang untuk kanker seperti *tissue microarray*, *laser capture microdissection* dan *automated imunohistochemistry readers*. Pendukung lainnya pada cytogenetic (*Fluorescence in situ Hybridization /FISH*, *BAC array CGH*, metode tersebut sebagai pendekatan terhadap preventif dan terapi penyakit. (Devita J.R., Vincent T. 2000)

Defek pada kontrol checkpoint siklus sel adalah dasar terhadap akumulasi kerusakan dari gen pada epitel sel payudara yang mengarah menjadi kanker. Empat siklus transisi sel dari $G1 \rightarrow S$, $G2 \rightarrow M$, formasi spindel dan cytokinesis, dan *daughter cell separation* setelah M (karyokinesis). Merupakan hal penting pada kerusakan genetik. Pada sel normal kerusakan DNA dan defek replikasi menyebabkan siklus sel terhenti (*cycle cell arrest*), DNA repair dan program kematian cell (apoptosis). Kerusakan DNA bisa disebabkan karena radiasi, kemoterapi, dan premalignancy atau keganasan yang berasosiasi dengan perubahan sel. (Devita J.R., Vincent T. 2000)

2.4.2 Reseptor Steroid

Materi ini terfokus pada reseptor estrogen dan progesteron dimana kedua steroid ini berperan penting pada kanker payudara. ER dan PR merupakan dimeric, protein regulasi. Steroid ini merupakan regulasi steroid yang banyak berperan pada aspek modulator patologi kelenjar payudara. Kedua hormon ini bekerjasama dalam pertumbuhan epitel payudara, diferensiasi dan survival pada payudara. Estrogen reseptor dan progesteron reseptor berperan sebagai reseptor nuclear dalam supresor gen dan oncogen untuk modulator transkripsi terhadap target gen. ER adalah sebagai homodimeric atau heterodimeric terdiri dari α dan β reseptor. Lain halnya dengan PR selalu heterodimeric protein (PR α dan PR β subunit). Meskipun ER α memegang peranan penting pada duktus payudara pada masa pubertas, PR dan ER β lebih berperan pada laktasi lobulus. Baik ER dan PR bekerja sama pada terjadinya mutasi. Reseptor ini berasosiasi dengan protein lain termasuk *heat-shock* protein, dan beberapa koaktivator dan protein *corespressor* (CBP/p300, P/CAF, SRC-1, TIF-2, AIB-1, N-CoR, SMRT, NSD-1) dimana memodulator asetilasi dan histon. ER dan PR juga dikenal kemampuannya memodulator secara langsung ekspresi reseptor *growth factor pathway* dan *downstream*, regulasi gen siklus sel, yang dikenal sebagai *protooncogen nuclear*. *Protooncogen nuclear* ini bersama dengan protein regulator siklus sel lainnya seperti, AIB-1, c-Myc, dan cyclin D-1, memperlihatkan *point convergensi regulator* terhadap steroid dan *growth factor pathways*. (Devita J.R., Vincent T. 2000)

Hubungan yang kuat dan ekspresi dari *amplified in breast cancer* (AIB-1), Cyclin D-1 asosiasi dengan ER positif kanker payudara. ER di plasma membran berikatan dengan p85 subunit dari phosphoinositide 3 kinase (P13k) dan mengirimkan promitogenic dan signal prosurvival melalui Akt. ER berlokalisasi di cytoplasma yang kemudian bertindak sebagai nongenomic melalui mekanisme multipel potensial termasuk berinteraksi dengan *metastatic tumor antigen 1* (MTA1). MTA-1 ini meningkat pada beberapa kanker metastase. Cytoplasmic ER lebih mudah untuk berinteraksi dibandingkan nuclear seperti nongenomic, dengan plasma membran seperti P13K. Plasma membran mentransfer ER- α dari cytoplasma melibatkan spesifik interaksi melalui serine 522 dengan caveolin

yang berkolaborasi pada supresor kanker payudara. Penemuan ini membuktikan adanya multiple mekanisme dan kompleks untuk faktor pertumbuhan terhadap steroid reseptor pada ekspresi progresifitas keganasan yang lebih oleh sel kanker payudara dan dari kontrol hormonal yang normal. (Devita J.R., Vincent T, 2000)

Karena pertumbuhan kanker payudara sering meningkat regulasinya oleh hormon steroid tersebut, maka ketergantungan ER/PR selalu digunakan untuk faktor prediktif sebagai prognosis yang baik dan keuntungannya dengan respon terhadap antihormonal terapi. Sangat menarik bahwa ekspresi ER/PR sangat meningkat regulasinya pada *ductal carcinoma insitu* dan pada *hormon dependent breast cancer* dan relatif normal epitel payudara. (Devita J.R., Vincent T, 2000)

2.4.3 Reseptor Estrogen

Estrogen receptors (ER) pertamakali diidentifikasi oleh Elwood V. Jensen di University of Chicago pada tahun 1950. Kemudian pada tahun 1996 Kuiper berhasil mengidentifikasi gen untuk ER β pada prostat dan ovarium tikus (Kuiper, 2006). ER mungkin merupakan faktor prediktif yang paling utama yang diperiksa pada karsinoma payudara. Sekitar duapertiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER positif, sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER positif. Hal ini mempunyai implikasi terapeutik yang signifikan (Payne SJL, 2008). Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopausal daripada postmenopausal. Fisher et al. menyatakan bahwa adanya ER berhubungan secara signifikan dengan derajat inti yang tinggi dan derajat histopatologi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia pasien yang lebih tua (Rosai J, 2004).

Estrogen reseptor (ER) merupakan marker biologi yang paling penting pada kanker payudara. Struktur ER pada pasien kanker payudara dapat menjadi respon prediktif terhadap terapi hormonal. Dari 36 studi komprehensif yang dievaluasi ekspresi dari ER rata rata 68,7%(49-91,6%). Beberapa studi lain menyatakan ekspresi ER berbanding terbalik dengan grading nuklear pada *ductal carcinoma insitu* (DCIS). Ekspresi ER lebih tinggi pada lesi yang berdiferensiasi baik dibandingkan pada yang diferensiasi jelek. (Lari SA and Kuerer HM, 2011)

Sebagai biomarker prediktif, ekspresi ER dapat memprediksi respon terhadap terapi spesifik pada *invasive breast cancer*, keberadaan ekspresi ER dan derajat dari ekspresi ER secara tegas menunjukkan respon terhadap tamoxifen yang memblok ER, dan *aromatase inhibitors* (AIs) yang mencegah produksi dari estrogen. Pada wanita dengan ekspresi ER positif, ER dapat menunjukkan ekspresi yang mempengaruhi biomarker lain yang relevan dan meningkatkan harapan hidup dan mengurangi risiko kekambuhan pada wanita yang mendapat tamoxifen atau *aromatase inhibitor* dibandingkan dengan wanita yang tidak mendapat obat. (Lari SA and Kuerer HM, 2011)

Estrogen reseptor mengalami over-ekspresi pada sekitar 70% kanker payudara yang kemudian disebut ER positif. Mekanisme proses karsinogenesis pada kanker payudara dapat terjadi melalui ikatan estrogen pada ER, menstimulasi proliferasi sel-sel payudara yang menimbulkan peningkatan pembelahan sel dan replikasi DNA yang menimbulkan mutasi, dan metabolisme estrogen memproduksi limbah yang toksik terhadap gen dan metabolit yang menyebabkan mutasi. Kedua proses akan menyebabkan inisiasi, promosi, dan proses karsinogenesis (Yager JD, 2006). Hal ini menyebabkan ER mempunyai peran penting dalam proses karsinogenesis, dan penghambatannya melalui targeting endokrin, baik secara langsung dengan menggunakan agonis lemah estrogen (*selective estrogen receptor modulators*) maupun secara tidak langsung dengan memblok perubahan androgen menjadi estrogen (misalnya : *aromataseinhibitor*), merupakan terapi terhadap kanker payudara. Tumor payudara yang ER positif dan atau PR positif mempunyai risiko mortalitas lebih rendah daripada ER negatif dan atau PR negatif. (Payne SJL, 2008).

Paparan terhadap estrogen adalah faktor risiko untuk kanker payudara. Hormon ini menimbulkan efeknya melalui reseptor estrogen, yang merupakan protein inti, terdiri dari 2 subtipe, ER α dan ER β . Keduanya merupakan faktor transkripsi yang memperantarai kerja estrogen. Keduanya mengikat estradiol pada lokasi yang sama, namun berbeda afinitas dan respon yang dihasilkannya. ER α ditemukan lebih dulu, dan kemudian diubah namanya dari ER menjadi ER α saat ditemukan subtipe yang kedua. ER α positif pada hampir 70% kanker payudara, namun nilai prediktifnya tidak ideal karena sekitar sepertiga kanker

payudara yang metastase dengan ER positif tidak merespon terapi hormonal. ER β lebih sedikit dikenal, dan sebagian besar data klinis yang tersedia mengacu pada ER α (Payne SJL, 2008). Kedua bentuk reseptor estrogen ini dikode oleh gen yang berbeda, yaitu ESR1 dan ESR2 pada kromosom 6 dan 14 (6q25 dan 14q). Kedua reseptor ini diekspresikan secara luas pada berbagai jaringan, yang berbeda, dengan pola ekspresi yang berbeda pula. ER α ditemukan pada endometrium, sel-sel kanker payudara, sel stroma ovarium, dan di hipotalamus. ER β ditemukan pada ginjal, otak, tulang, jantung, mukosa usus, prostat, dan sel-sel endotel. ER dalam fase unligand merupakan reseptor sitoplasma, namun penelitian menunjukkan adanya fraksi ER yang bergeser ke dalam inti (Levin ER, 2005). ER α berhubungan dengan tumor yang mempunyai derajat diferensiasi lebih baik, sementara keterlibatan ER β masih diperdebatkan.

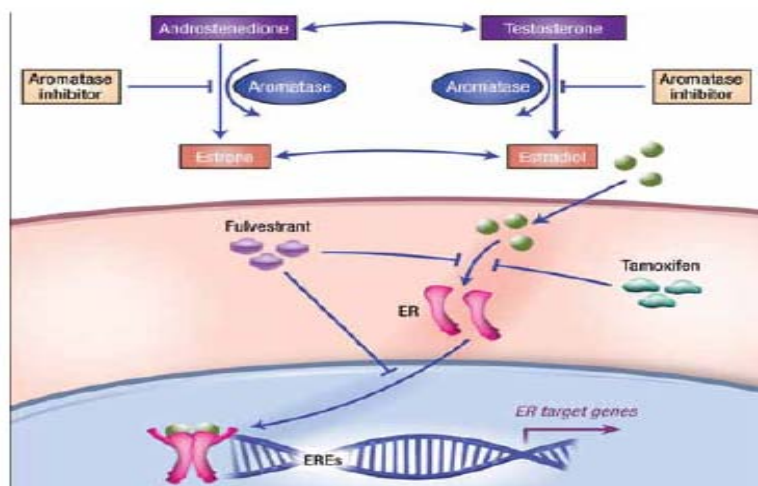
ER berikatan dengan hormon estradiol dan pada obat anti kanker Tamoxifen (3ERT). Keduanya berikatan pada ujung yang berbeda, yang menimbulkan aktivitas yang berbeda pula (agonis dan antagonis). Konsep dari modulator selektif terhadap ER dibuat berdasarkan kemampuan untuk memicu interaksi ER dengan protein-protein yang berbeda apakah protein tersebut berfungsi sebagai ko-aktivator atau ko-represor. Rasio dari ko-aktivator dan ko-represor ini bervariasi pada masing-masing jaringan. Dan akibatnya ligand yang bersifat agonis (pada organ-organ dimana ko-aktivator dominan) pada beberapa jaringan mungkin bersifat antagonis pada jaringan yang lain (pada organ-organ dimana ko-represor dominan). Contohnya Tamoxifen, yang bersifat antagonis di payudara dan digunakan untuk terapi kanker payudara, pada tulang bahan ini bersifat agonis (sehingga bisa mencegah osteoporosis), dan agonis parsial pada endometrium (meningkatkan risiko kanker kandungan).

Apabila tidak ada hormon estrogen, ER sebagian besar terletak pada sitosol. Ikatan pada reseptor memicu perpindahan reseptor dari sitosol ke inti, kemudian berikatan dengan DNA. Kompleks yang terbentuk kemudian mengatur sintesa protein yang akan menimbulkan perubahan fungsi sel. Sebagian ER terletak pada permukaan membran sel dengan perlekatan pada caveolin-1 dan membentuk kompleks dengan protein G, striatin, reseptor tyrosin kinase (misal : EGFR dan IGF-1) dan non reseptor tyrosin kinase (misal : Src).

Melalui striatin ER meningkatkan kadar Ca^{2+} dan NO. Melalui reseptor tyrosin kinase, beberapa signal dikirimkan ke inti melalui jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPK/ERK) dan jalur *phosphoinositide 3-kinase* (PI2K/AKT). *Glycogen synthase kinase-3* (GSK-3 β) menghambat transkripsi melalui ER yang terletak di inti dengan menghambat fosforilasi serine 118 dari nuclear ER α . Fosforilasi ini menghilangkan efek inhibitor ER. 17 β -estradiol mengaktivasi GPR 30 (sebuah G protein-coupled receptor). Namun letak dan fungsi reseptor ini masih merupakan suatu kontroversi.

Terapi endokrin untuk kanker payudara melibatkan *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) yang bertindak sebagai ER antagonis pada jaringan payudara atau inhibitor aromatase. SERM yang lain, raloxifene telah digunakan sebagai kemoterapi preventif untuk wanita yang berisiko tinggi mengidap kanker payudara. Obat kemoterapi lain, Faslodex yang bertindak sebagai antagonis juga meningkatkan degradasi ER (Fabian CJ, 2005).

Selain pada kanker payudara, estrogen dan ER juga tampak berperan dalam kanker ovarium, kanker usus besar, kanker prostat, dan kanker endometrium. Kanker usus besar tahap lanjut dihubungkan dengan hilangnya ekspresi Er β , ER yang dominan di jaringan usus besar, dan kanker usus besar di terapi dengan agonis spesifik Er β .



Gambar 2.4 Dasar Terapi Endokrin pada Kanker Payudara.

ER=estrogen receptor, EREs=estrogen response element

(Dikutip dari Brufsky A. M.(2011): In *Understanding the estrogen receptor signaling pathway: focus on current agents for breast cancer in postmenopausal women*)

2.4.4 Reseptor Progesteron

Progesteron reseptor (PR) sama pentingnya dengan estrogen reseptor (ER) pada kanker payudara invasif. Pada kanker payudara invasif, ekspresi dari PR memiliki prognostik yang lemah terhadap *disease free survival* dan juga sebagai prediktor terhadap terapi hormonal. Dari 28 studi tentang PR didapat ekspresi dari PR rata rata 59,6% (40-83,3%). Seperti ER, ada hubungan terbalik antara ekspresi PR dan grading inti. Pasien dengan *high grade* DCIS memiliki ekspresi PR positif yang lebih rendah dibanding dengan pasien *non-high grade* DCIS.(Lari SA and Kuerer HM, 2011)

Ekspresi dari PR sangat kuat ketergantungannya dengan keberadaan ER. Tumor dengan ekspresi PR positif tetapi ER negatif sangat jarang dan hanya berkisar < 1% dari semua kasus kanker payudara(Viale et al.2008). berdasarkan alasan ini, tumor dengan ekspresi positif PR dengan ER negatif harus dilakukan pemeriksaan ulang untuk menghindari false negatif pada ER. Ada bukti nyata bahwa pada kanker payudara yang metastase dengan ekspresi positif pada kedua reseptor ER dan PR memiliki respon terapi anti estrogen yang lebih baik dibandingkan hanya ekspresi ER yang positif. (Elledge et al.2000)

Selama ini ER digunakan sebagai determinan utama respon terhadap hormonal terapi pada kanker payudara. Berdasarkan ekspresi hormonalnya kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi 4 kelompok : positif ganda (ER positif dan PR positif), positif tunggal (ER positif dan PR negatif atau ER negatif dan PR positif), serta negatif ganda (ER negatif dan PR negatif). Tumor positif ganda (55-65% kanker payudara) mempunyai prognosis yang lebih bagus dan respons yang bagus terhadap hormonal terapi. Kelompok ini juga dikaitkan dengan umur yang lebih tua, derajat yang lebih rendah, ukuran tumor lebih kecil, dan mortalitas yang rendah. *Dunwald* et al. menyatakan bahwa hubungan antara angka kematian dengan ekspresi reseptor hormonal tidak terkait terhadap stage, umur atau grade dari kankernya. Tumor yang negatif ganda yang merupakan kelompok terbesar

kedua (18-25%) sekitar 85%-nya merupakan tumor derajat 3, dan dihubungkan dengan tingkat rekurensi yang tinggi, ketahanan yang rendah, dan tidak responsif terhadap terapi hormonal. Sementara untuk kelompok yang positif tunggal, ER positif dan PR negatif (12-17%) dan ER negatif dan PR positif (1-2%) masih belum banyak dimengerti konsekuensinya. Kelompok ini dapat dihubungkan dengan derajat histopatologi yang tinggi, prognosis yang buruk, dan ukuran tumor yang besar (Ellis IO, 2003).

Kanker payudara adalah penyakit yang heterogen dengan profile biologi marker yang bervariasi dan prognosis klinis yang berbeda. Prognosis pada setiap pasien didasarkan pada analisa marker biologi tumor primer yaitu estrogen reseptor (ER), progesterone reseptor (PR), HER-2, dan ki-67, bersama dengan umur, ukuran tumor, grading histopatologi, dan pembesaran kelenjar getah bening. Studi ekspresi gen dan imunohistokimia yang didasarkan pada *microarray* menunjukkan informasi prognosis dan prediktif dengan menggabungkan marker biologi pada tumor primer.

Penggolongan subtype kanker payudara berdasarkan pemeriksaan *Immunohistochemie* (IHC), (Asako O, et al, 2013) yaitu :

- Luminal A : ER/PR (+), HER2 (-), Ki67 < 25%.
- Luminal B: HER-2 (-) : ER/PR (+), Ki67 > 25%.
- Luminal B: HER-2 (+) : ER/PR (+), HER (+), any Ki67.
- HER-2(-) : ER/PR (-), HER-2 (+).
- *Triple Negative* : ER/PR (-), HER-2 (-)ed

Luminal A mempunyai prognosis yang lebih baik dari luminal B dan terapi sistemik dengan hormonal lebih dianjurkan. Luminal B dengan proliferasi tinggi dan/atau grading histology yang tinggi terapi sistemik dengan kemoterapi diikuti dengan terapi hormonal lebih direkomendasikan. (Asako O, et al, 2013)

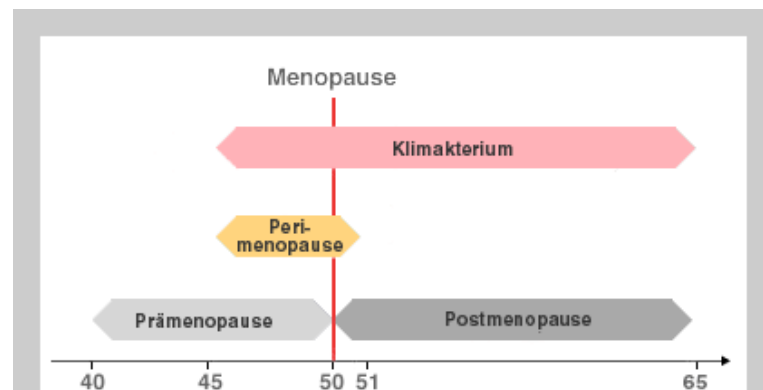
2.5. Premenopausal dan Postmenopausal

Pada tahun 1996, WHO membuat beberapa pengertian yang berhubungan dengan menopausal. Natural menopausal didefinisikan sebagai berhentinya menstruasi secara permanen akibat terhentinya aktivitas folikel ovarium, yaitu terjadi bila tidak terdapat menstruasi selama 12 bulan dengan tidak didapat

kelainan patologis atau psikologis yang menjadi penyebab. Transisi menopausal/ menopausal transition, yaitu periode waktu sebelum haid terakhir (*Final Menstrual Period/ FMP*) ketika terjadi perubahan siklus menstruasi.

Premenopausal adalah istilah yang digunakan untuk masa reproduktif sampai dengan terjadinya *Final Menstrual Period*.

Perimenopause adalah ketika seorang wanita mengalami peralihan dari masa reproduktif ke masa non reproduktif, atau dikatakan juga periode menuju menopausal (ketika muncul gejala/ keluhan endokrin, biologis, dan manifestasi klinik dari menopause) dan satu tahun setelah terjadi menopausal. Seorang wanita memasuki masa perimenopause pada usia 40 tahun dan akan mengalami menopause pada usia 51,5 tahun. Namun demikian, usia terjadinya menopause tidak sama pada masing – masing individu. Perbedaan usia memasuki menopause dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu wanita nullipara, penderita diabetes mellitus, perokok berat, status gizi yang buruk, gaya hidup vegetarian, tingkat sosial ekonomi yang rendah akan lebih awal memasuki masa menopause.



Gambar 2.7 : Fase Klimakterium

(Sumber : Baziad A, Endokrinologi Ginekologi. 2008).

Postmenopausal adalah masa setelah menopause sampai senium yang dimulai setelah 12 bulan amenorea, pada keadaan ini kadar estradiol yang rendah menyebabkan endometrium atropi sehingga haid tidak mungkin terjadi. Pada wanita yang gemuk dapat ditemukan kadar estradiol yang tinggi. Wanita

dikatakan senium bila telah memasuki usia pascamenopause lanjut, yaitu usia > 65 tahun. (Baziad, 2008)

Penelitian *Rajan et al* 2014 mengklasifikasikan premenopausal dan postmenopausal berdasarkan kriteria *The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. Premenopausal didefinisikan sebagai kelompok yang terdiri dari wanita dengan usai 50 tahun atau lebih muda. Sementara post menopausal didefinisikan sebagai kelompok yang terdiri dari wanita dengan usia 51 tahun atau lebih tua (Rajan et al, 2004)

2.6. Terapi Hormonal

Terapi hormonal yang mulai dikembangkan sejak satu abad yang lalu, masih paling efektif dan paling jelas targetnya dari terapi sistemik untuk kanker payudara. Adjuvan hormonal terapi diindikasikan hanya pada payudara yang menunjukkan ekspresi positif dari estrogen reseptor (ER) dan atau progesterone reseptor (PR) tanpa memandang usia, status menopause, status KGB aksila maupun ukuran tumor. ER positif pada sepertiga penderita kanker payudara dan sepertiga kasus rekuren, sedang PR positif pada 50% ER negatif. Pemberian terapi hormonal pada ER atau PR negatif tidak akan memperbaiki *overall survival* ataupun *disease free survival* dan bahkan merugikan pada premenopause.

Tujuan terapi hormonal pada kanker payudara adalah untuk menghilangkan atau mengurangi estrogen dalam sel tumor (*estrogen deprivation*). Hal ini dapat diperoleh dengan :

- Blockade reseptor dengan *selective estrogen receptor modulator (SERM)*, misalnya tamoxifen atau toremifen
- Supresi sintesis estrogen pada wanita post menopausal dengan aromatase inhibitor, misalnya anastrozole, letrozole, exemestane atau analoge LHRH (*Luteinizing hormone realeasing hormone*) pada wanita premenopausal
- Ablasi ovarium dengan oophorectomy atau radiasi eksterna pada premeopausal.

Beberapa penelitian belakangan menunjukkan bahwa aromatase inhibitor (misalnya anastrozole) lebih superior dibanding tamoxifen pada penderita pasca menopause. Pada protokol PERABOI 2003 tamoxifen diindikasikan untuk penderita dengan ER dan atau PR positif sedangkan ablasi ovarium (oophorectomy) diindikasikan apabila :

- Tanpa pemeriksaan reseptor
- Premenopausal
- Menopausal 1-5 tahun dengan efek estrogen positif
- Perjalanan penyakit lambat *intermediated growing*.

Tamoxifen diberikan 20 mg/hari, diberikan selama 5 tahun lebih superior dibanding jangka waktu yang lebih pendek. Dosis untuk aromatase inhibitor adalah : Anastrozole (Arimidex) 1 mg/hari per oral, Letrozole (femara) 2,5 mg/hari dan Exemestane (Aromasin) 25 mg/ hari per oral.(Suyatno dan Pasaribu ET, 2014)