

## HER2 Early Breast Cancer Advisory Board Meeting

Yan Wisnu Prajoko\*

\*Staf Pengajar Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

**ABSTRAK**

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia dengan mortalitas dan morbiditas yang signifikan. Penatalaksanaan kanker payudara bersifat multi disiplin, meliputi bidang bedah, radioterapi dan onkologi medik. Terdapat beberapa modalitas terapi pada kanker payudara yaitu: pembedahan, radiasi, kemoterapi, hormonal dan terapi target. HER-2 merupakan suatu penanda kanker yang berhubungan dengan prognostik yang buruk pada kanker payudara. Perkembangan pada bidang Onkologi medik saat ini telah mencapai penemuan terapi target terhadap HER2 melalui antibody monoklonal dan inhibitor tirosin kinase. Artikel ini akan membahas seputar etiopatogenesis, diagnosis, reseptor HER-2, dan penggunaan anti HER-2 pada kanker payudara.

**Kata kunci:** kanker payudara, reseptor HER2, terapi target, antibody monoclonal, inhibitor tirosin kinase

**Pendahuluan**

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia dengan prevalensi sebesar 16 persen dari seluruh penyakit keganasan pada wanita dan menyebabkan mortalitas dan morbiditas yang signifikan. Menurut *American Cancer Institute*, diperkirakan terdapat 192.370 kasus baru kanker payudara invasive dan 62.280 kasus insitu pada tahun 2009 dengan angka kematian sebesar 24 dalam 100.000 perempuan/tahun dan kesintasan 5 tahun (*five year survival*) kanker payudara sebesar 98%, 83,6% dan 23,4% pada kanker payudara yang terlokalisir, metastase regional dan metastase jauh secara berurutan.<sup>1,2</sup>

Usaha-usaha untuk menekan kematian pada penderita kanker payudara telah dilakukan, diantaranya tindakan pencegahan dan deteksi dini. Kemajuan dalam teknologi DNA *microarray* dan metode lain dalam analisis ekspresi gen berskala besar telah diadaptasi untuk karakteristik biologik kanker dan pengambilan keputusan dalam pengobatan kanker payudara, terutama penemuan terkait peran reseptor estrogen (RE) dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER2).<sup>3,4</sup>

Penatalaksanaan kanker payudara bersifat multi disiplin. Di dalamnya terdapat keterlibatan bedah, radioterapi dan onkologi medik. Keterlibatan divisi Onkologi Medik dalam penatalaksanaan kanker adalah dalam terapi suportif dan

terapi sistemik. Salah satu yang penting dalam pengobatan kanker payudara adalah dalam hal terapi adjuvan yang bertujuan untuk mencegah kekambuhan. Saat ini direkomendasikan melakukan terapi target baik pada kanker primer maupun metastasis, terutama pemberian anti HER-2 pada setiap pasien kanker payudara baik sebagai neoajuvan, adjuvant ataupun tanpa pembedahan misalnya pada kanker payudara yang metastasis.<sup>5,6</sup> Dalam tinjauan kepustakaan ini akan dibahas tentang etiopatogenesis, diagnosis, reseptor HER-2, dan penggunaan anti HER-2 pada kanker payudara.

### **Etiopatogenesis Kanker Payudara**

Kanker payudara adalah kanker yang membentuk jaringan pada payudara, biasanya duktus dan lobules. Kanker ini dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita meskipun pada laki-laki lebih jarang.<sup>7</sup> Prevalensi kanker payudara adalah 23% (1,38 juta) dari seluruh kasus kanker baru dan 14% (458,400) dari keseluruhan kematian kanker pada tahun 2008 dan setengah diantaranya terjadi dinegara berkembang.<sup>3</sup> Risiko menderita kanker payudara meningkat seiring dengan peningkatan umur, insiden tertinggi didapatkan pada wanita dengan rentang umur 75-79 tahun sedangkan 97% kematian akibat kanker payudara adalah pada wanita usia lebih dari 40 tahun. Salah satu faktor risiko adalah penundaan kehamilan dan memiliki sedikit anak.<sup>8</sup>

Sampai saat ini etiologi pasti dari penyakit kanker payudara belum diketahui. Kanker payudara merupakan penyakit yang sangat heterogen yang dipengaruhi oleh faktor keturunan dan lingkungan yang menyebabkan akumulasi genetic dan perubahan epigenetic pada sel kanker payudara. Meskipun bukti epidemiologis menyokong adanya faktor risiko tertentu (misalnya: umur, obesitas, intake alcohol, paparan estrogen seumur hidup, dan densitas mamografi), riwayat keluarga dengan kanker payudara tetap merupakan faktor risiko yang terkuat untuk penyakit ini. Bentuk-bentuk familial meliputi 20% dari semua kanker payudara dan tampaknya memiliki patologi yang berbeda tergantung dari gen yang terlibat. Beberapa gen yang bertanggung jawab untuk terjadinya kanker payudara familial telah teridentifikasi, dan sekitar setengah dari kanker familial disebabkan oleh mutasi

pada gen penekan tumor/*tumor suppressor genes* (TSG), namun hampir seluruh gen-gen ini memiliki fungsi-fungsi yang berimplikasi pada pemeliharaan ketepatan genom/*genome fidelity*. Gen-gen ini meliputi (1) BRCA1 dan BRCA2, (2) gen-gen TSG yang berkaitan dengan sindrom familial yang jarang seperti p53, PTEN, dan ATM dan (3) gen-gen tambahan yang berisiko rendah sampai sedang yaitu CHEK2, BRIP1, PALB2, NBS1, RAD50, dan gen-gen untuk perbaikan ketidakcocokan MSH2 dan MLH.<sup>4</sup>

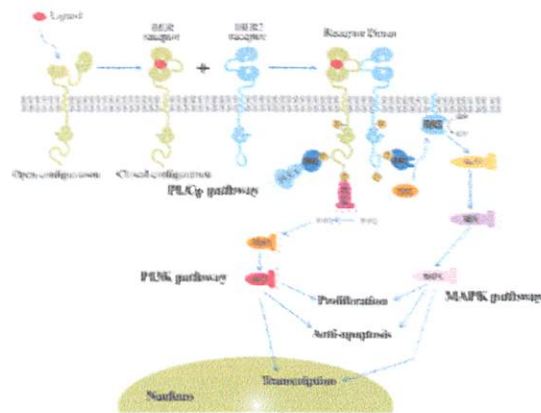
### **Peranan HER-2 Pada Kanker Payudara**

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), juga dikenal sebagai ErbB2, c-erbB2 atau HER2/neu, merupakan protein dengan berat 185 kilo Dalton dengan domain tirosin kinase di dalam sel dan domain pengikat ligand pada ekstrasel. Pada manusia kelompok HER ini memiliki 4 jenis yang berhubungan secara struktur yaitu HER1 (ErbB1, juga dikenal sebagai EGFR), HER2 (erb-B2), HER3 (erbB3 dan HER4 (erbB4)).<sup>9</sup>

HER 2 memiliki peranan yang penting pada pertumbuhan sel, survival dan diferensiasi sel dalam mekanisme yang sangat kompleks. Jalur sinyal utama yang diperantarai oleh HER2 melibatkan jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K). Sebagai gen penentu dalam survival sel, perbanyakannya dan ekspresi yang berlebihan gen HER2 ini akan menyebabkan terjadinya transformasi ganas.<sup>10</sup>

Setelah mengalami dimerisasi, jalur pensinyalan HER2 dimulai dari transduksi sinyal melalui 3 jalur yang meliputi jalur PI3K, MAPK dan Fosfolipase C- $\gamma$ . Pola dimerisasi HER2 secara signifikan berpengaruh terhadap jalur pensinyalan hilir. Kombinasi dimerik yang berbeda diyakini akan menyebabkan kaskade sinyal intrasel yang berbeda. Sebagai contoh, induksi aktivitas PI3K lipid kinase dirangsang oleh dimerisasi HER2/3, yang merupakan kombinasi sinyal transformasi sel yang sangat kuat dan sangat mitogenik. Hal ini mungkin disebabkan karena HER3 mengalami fosforilasi secara langsung melalui ikatan PI3 karena HER3 memiliki sejumlah situs pengikatan yang dapat berinteraksi dengan subunit pengatur p85 dari PI3K. Berbeda dengan jalur PI3K, semua HER yang

terlibat dalam dimerisasi (HER1/HER2, HER2/HER3 dan HER2/HER4) dapat mengaktifkan jalur MAPK, PI3K dan MAPK, yang mana merupakan jalur sinyal kunci untuk meningkatkan laju proliferasi sel dan mencegah terjadinya apoptosis. Secara skematik jalur transduksi sinyal dapat dilihat pada gambar 1.<sup>9,11</sup>



**Gambar 1.** Jalur transduksi sinyal yang diaktivasi oleh reseptor HER2. Apabila terjadi ikatan HER2 dengan ligannya selanjutnya akan terbentuk dimerisasi. Setelah terjadi dimerisasi akan berlanjut dengan aktifnya enzim tirosin kinase. Proses selanjutnya adalah pengaktifan kaskade sinyal yaitu melalui jalur PI3K dan jalur MAPK<sup>12</sup>

Aspek penting lain dari jalur sinyal HER2 adalah dapat menempati inti sel. Reseptor ini dapat pindah ke dalam inti sel dalam bentuk reseptor utuh, terputus atau sekaligus dengan ligannya. Reseptor yang menempati inti sel mungkin bekerja sebagai faktor transkripsi untuk gen-gen seperti Cyclin D1, COX2 dan p53. Suatu hal yang sudah diketahui bahwa HER2 inti dapat mengaktifkan promoter gen COX2 dan meningkatkan ekspresi COX2 pada sel tumor. Seperti halnya HER2 sitoplasma, HER2 nuklear juga berperan sebagai marker prognostic pada kanker payudara.<sup>12</sup>

### Diagnosis Kanker Paayudara

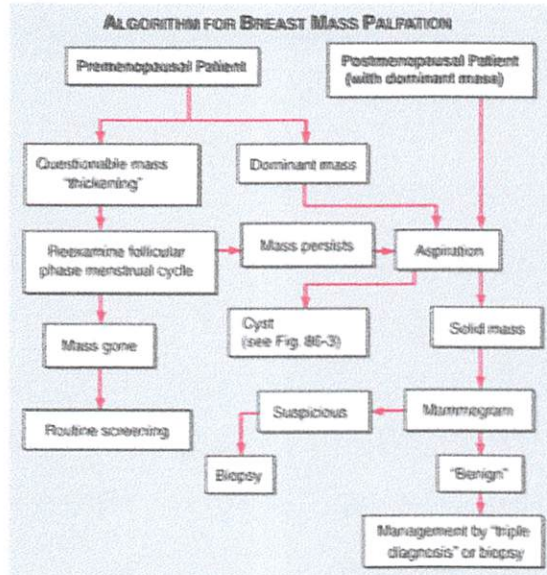
Diagnosis kanker payudara dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Pada anamnesis keluhan yang sering menyebabkan pasien datang untuk berobat antara lain: bengkak pada payudara, nyeri muskuloskeletal dan nyeri payudara yang bersifat siklik, adanya discharge payudara, retraksi puting susu, perubahan ukuran payudara, perubahan pada kulit payudara.<sup>13</sup>

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan kelainan yang dikeluhkan oleh pasien dan dapat disertai adanya bukti penyakit sistemik. Sayangnya, para dokter penyakit dalam tidak secara rutin memeriksa payudara laki-laki atau perempuan, ada anggapan bahwa pemeriksaan ini lebih baik dilakukan oleh ginekologis atau ahli bedah.

Pemeriksaan penunjang pada pasien kanker payudara dapat dilakukan melalui pemeriksaan radiologi (mamografi, ultrasonografi, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)) serta pemeriksaan patologi (sitologi aspirasi jarum halus (SAJH) dan *core/vacuum-assisted biopsy*). Mamografi adalah pemeriksaan radiologi yang memungkinkan dokter untuk mendeteksi lesi masa, area dari distorsi parenkim, dan mikrokalsifikasi. Mamografi tidak rutin dilakukan pada pasien wanita < 35 tahun. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) dilakukan dengan melewatkan gelombang suara berfrekuensi tinggi ke jaringan payudara untuk membentuk gambar. Pemeriksaan USG bergantung pada skill operator dan kualitas alat serta direkomendasikan pada pasien dengan massa atau abnormalitas pada pemeriksaan mamografi. Pemeriksaan MRI dilakukan dengan gelombang magnet kuat yang akan mempengaruhi atom hydrogen sehingga membentuk gambar. Pemeriksaan MRI hanya sensitive untuk melihat lesi invasif namun kurang sensitive untuk lesi yang non-invasif.<sup>13</sup>

Pemeriksaan sitologi aspirasi jarum halus (SAJH) dilakukan dengan menggunakan jarum berukuran 21-23 gauge dan syringe untuk mendapatkan sel dari suatu daerah yang diinginkan. Sel disebar diatas kaca slide dan disiapkan berdasarkan keinginan patologis. SAJH merupakan prosedur pemeriksaan yang cepat namun tidak dapat digunakan untuk membedakan keganasan invasif dan *in situ*, sehingga direkomendasikan untuk melakukan *core biopsy* sebelum melakukan pembedahan aksila, mastektomi atau kemoterapi neoadjuvan. *Core/Vacuum-assisted biopsy* dilakukan dengan jarum 14 gauge yang diisi pegas pada area yang dicurigai. Pemeriksaan juga dapat dibantu dengan vakum sehingga memungkinkan pengambilan sampel dalam jumlah yang lebih banyak tanpa memindahkan jarum. Pemeriksaan *core biopsy* dapat digunakan untuk membedakan lesi invasif dan lesi *in situ*. Saat ini sudah dikembangkan algoritma untuk meningkatkan akurasi

diagnosis dan menurunkan jumlah pemeriksaan biopsi yang tidak diperlukan. (gambar 2).<sup>13,14</sup>



Gambar 2. Algoritma pemeriksaan massa di payudara<sup>14</sup>

### Penentuan Staging dan Grading

Penentuan staging dilakukan untuk menentukan prognosis dan membantu pengambilan keputusan untuk terapi. Staging kanker payudara dilakukan berdasarkan panduan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, tahun 2002 (tabel 1).<sup>14</sup>

**Tabel 1. Staging kanker payudara berdasarkan AJCC 2002<sup>14</sup>**

<b>Stage Grouping</b>			
Stage 0	TIS	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 merekomendasikan grading berdasarkan Nottingham Combine Histologic, yaitu:<sup>15</sup>

- GX : grade tidak dapat dinilai
- G1 : Low combine histologic grade (favorable)
- G2 : Intermediete combine histologic grade (moderately favorable)
- G3 : High combine histologic grade (unfavorable)

### **Penatalaksanaan Kanker Payudara**

Secara umum penatalaksanaan pasien kanker payudara dibagi menjadi dua, yaitu terapi kuratif dan paliatif. Terapi kuratif bertujuan untuk menghilangkan kanker. Dalam pelaksanaannya, terapi pada pasien kanker tidak dapat mempertahankan asas *primum non nocere* karena dalam pemberian terapi kuratif,

akan diberikan sejumlah tertentu zat kemoterapi atau radiasi yang bersifat toksik terhadap bagian tubuh lain yang tidak terkena kanker. Terapi kuratif dapat berupa bedah radikal, kemoterapi, radiasi, imunoterapi atau kombinasi dari keempat modalitas tersebut. Terapi paliatif dilakukan jika tujuan utama terapi kuratif tidak tercapai, Tujuan terapi paliatif adalah untuk mengurangi gejala, dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan kanker pada pasien yang tidak mungkin sembuh. Pada terapi paliatif, efek toksisitas kemoterapi atau radiasi harus diminimalisir.<sup>14</sup>

Terapi bedah yang dilakukan pada stadium I, II dan III bersifat kuratif dan tergolong terapi primer. Terapi bedah dapat dilakukan dengan metode *Breast Conserving Treatment (BCT)* dan mastektomi (radikal atau sederhana). Metode BCT adalah pengangkatan tumor dengan batas sayatan bebas (tumorektomi, segmentektomi, atau kwadrantektomi) dan diseksi aksila diikuti dengan radiasi kuratif. Operasi ini dilakukan untuk tumor stadium dini yaitu stadium I dan II dengan ukuran tumor 3 cm. Pada ukuran tumor yang lebih besar disarankan untuk melakukan mastektomi. Mastektomi sederhana pengangkatan puting dan areola, serta kulit di atas tumor dan 2 cm di sekitarnya, dan glandula mammae. Teknik operasi ini hampir sama dengan teknik pada operasi mastektomi radikal, namun pada teknik ini tidak dilakukan diseksi aksila. Setiap mastektomi sederhana harus diikuti oleh radiasi (radioterapi) untuk mengatasi mikrometastasis atau metastasis ke kelenjar getah bening. Kombinasi mastektomi sederhana dengan radiasi mempunyai efektivitas yang sama dengan mastektomi radikal. Disisi lain, mastektomi radikal adalah pengangkatan puting dan areola, serta kulit diatas tumor dan 2 cm di sekitarnya, glandula mammae (seluruh payudara), fascia M. pectoralis mayor, M. pectoralis mayor, M. pectoralis minor disertai dengan diseksi aksila. Diseksi aksila adalah pengangkatan semua isi rongga aksila kecuali arteri, vena dan saraf yang bermakna. Teknik operasi ini dapat pula di modifikasi menjadi mastektomi radikal modifikasi Madden, dimana M. pektoralis mayor tidak diangkat. Operasi ini bersifat kuratif dan dilakukan untuk tumor yang berada pada stadium operable yaitu stadium I, II dan III awal. Mastektomi radikal dapat diikuti dengan atau tanpa radiasi dan sitostatika adjuvant tergantung dari keadaan KGB aksila (berdasarkan protokol di RSCM/FKUI).<sup>16</sup>

Kemoterapi merupakan terapi yang bersifat sistemik dan bekerja pada tingkat sel. Terutama diberikan pada kanker payudara lanjut sebagai terapi primer paliatif, serta dapat pula diberikan pada kanker payudara yang sudah dilakukan operasi mastektomi sebagai terapi adjuvant. Pilihan terapi dipengaruhi oleh terapi lokal yang dapat dilakukan, keadaan umum pasien, reseptor hormon dan penilaian klinis. Agen kemoterapi yang dapat diberikan antara lain: anthrasielin, agen alkilasi, taxane, dan anti metabolit, baik sebagai terapi tunggal atau kombinasi.

Terapi radiasi merupakan terapi utama untuk kanker payudara stadium IIIb (locally advanced), dan dapat diikuti oleh modalitas lain yaitu terapi hormonal dan kemoterapi. Prinsip dasar radiasi adalah memberikan stress fisik pada sel kanker yang berada pada keadaan membelah sehingga terjadi kerusakan DNA dan menyebabkan terbentuknya radikal bebas dari air yang dapat merusak membran, protein, dan organel sel. Tingkat keparahan radiasi tergantung pada oksigen. Sel yang hipoksia akan lebih resisten terhadap radiasi dibandingkan dengan sel yang tidak hipoksia. Radioterapi dapat diberikan melalui tiga cara: *teleterapi* (jarak sinar jauh dari pasien), *brachytherapy* (implantasi sumber radiasi dalam jaringan tumor) dan *systemic therapy* (menyuntikkan radionucleotide dalam massa tumor/kanker).

Terapi hormonal diberikan meningkatkan respon terapi agen kemoterapi. Prinsip terapi ini berdasarkan adanya reseptor hormon yang menjadi target dari agen terapi kanker. Ketika berikatan dengan ligand, reseptor ini mengurangi transkripsi gen dan menginduksi apoptosis. Tumor dengan reseptor estrogen tanpa ada reseptor progesteron memiliki respon sebesar 30%, sedangkan jika memiliki reseptor estrogen dan progesteron, respon terapi dapat mencapai 70%. Pemilihan terapi endokrin atau hormonal berdasarkan toksisitas dan ketersediaan. Pada banyak pasien, terapi endokrin inisial berupa inhibitor aromatase. Untuk wanita dengan reseptor estrogen yang positif, respon terhadap inhibitor aromatase lebih besar dibandingkan dengan tamoxifen.

### **Terapi Anti HER2**

Terdapat 2 jenis terapi HER2 yaitu antibody monoclonal dan inhibitor tirosin kinase. Antibody monoklonal diberikan secara intravena dan beraksi hanya pada

reseptor yang mengekspresikannya pada permukaan sel atau reseptor yang disekresikan. Sementara itu inhibitor tirosin kinase adalah obat-obat yang diberikan secara oral dan molekulnya berukuran lebih kecil, suatu sintetis yang permeable terhadap membrane yang dapat menghambat atau berkompetesi dengan pengikatan ATP. Sehingga menghambat kaskade transduksi sinyal di dalam sel yang dirangsang oleh satu reseptor atau beberapa reseptor. Waktu paruh berbagai inhibitor tirosin kinase, contohnya lapatinib dan gefitinib diperkirakan 24-48 jam, sementara waktu paruh antibody monoklonal, contohnya trastuzumab dan bevacizumab adalah sekitar 3-4 minggu. Perbedaan lain antara antibody monoklonal (AM) dan inhibitor tirosin kinase adalah karena molekul AM yang besar maka ia tidak dapat melewati sawar otak. Ukuran molekul yang kecil menyebabkan inhibitor tirosin kinase kurang spesifik. Ketidak spesifikan ini kadang-kadang memberikan manfaat namun hal ini juga dapat meningkatkan toksisitas.<sup>17</sup>

#### *Golongan antibody monoklonal*

Trastuzumab (Herceptin, Genentech Inc, San Francisco, CA, USA) adalah suatu antibody monoklonal human rekombinan terhadap domain ekstrasel protein HER2. Mekanisme pasti kerja seluler antibody ini telah diketahui. Beberapa efek molekuler dan seluler telah diteliti pada model eksperimental meliputi penghambatan proteolisis ekstrasel HER2, gangguan terhadap jalur seluler hilir, penghentian siklus sel, penghambatan perbaikan DNA, Penekanan terhadap angiogenesis dan induksi sitotoksitas yang antibody. Slamon et al dalam penelitiannya menemukan bahwa kombinasi trastuzumab dengan paclitaxel/ doksorubisin dan siklofosfamid lebih unggul baik dalam ORR (objective response rate), TTP (time to progression) ataupun OS (overall survival) pasien. Nielsen et al melaporkan dalam suatu tinjauan sistematis terhadap beberapa penelitian mendapatkan bahwa kombinasi trastuzumab dengan kemoterapi lini pertama memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi saja (tabel 3) dimana didapatkan peningkatan ORR sekitar 30%.<sup>6</sup> Lebih lanjut, metaanalisis yang dilakukan terhadap 6 uji klinis membuktikan bahwa trastuzumab dapat meningkatkan *disease free survival* (DFS) dan survival pada pasien kanker

payudara dini yang mendapatkan kemoterapi ajuvan<sup>6,18</sup> Efek samping utama pada pemakaian trastuzumab adalah kardi toksisitas. Kejadian kardi toksisitas pada pasien yang mendapatkan transtuzumab adalah sekitar 3 % dan kejadian ini meningkat menjadi 4,5% bila sebelumnya pasien mendapatkan antrasiklin. Penjelasan yang pasti mengenai mekanisme ini belum jelas namun diduga terkait dengan perkembangan sel jantung dan perlindungan terhadap stress oksidatif.<sup>6,19</sup>

Pertuzumab adalah monoclonal antibody yang bekerja terhadap HER2, mencegah dimerisasi HER1 dan HER3. Obat ini menempati HER pada situs yang berbeda dengan transtuzumab. Obat ini dapat ditoleransi baik dan secara klinis aktif namun sampai saat ini masih dalam uji klinis fase I.<sup>6</sup>

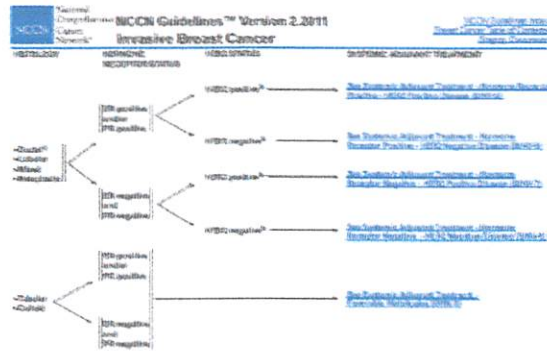
Ertumaxomab merupakan obat yang trifungsional dan antibody bispesifik. Obat ini dapat berikatan dengan HER2 dan CD3 sehingga membentuk kompleks dari 3 sel yaitu sel tumor, sel T dan sel dendritik. Pada uji klinis fase I terbukti bahwa obat ini dapat merangsang respon imun yang kuat sehingga meningkatkan aktivitas anti tumor. Namun demikian masih diperlukan penelitian lebih lanjut.<sup>6</sup>

#### *Golongan inhibitor tirosin kinase*

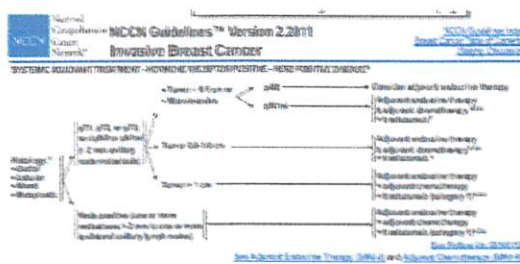
Lapatinib adalah inhibitor tirosin kinase ganda yaitu terhadap HER1 dan HER2 dan terhadap Akt. Selain itu dilaporkan juga bahwa lapatinib dapat menghambat MAPK. Penelitian preklinis telah mengungkapkan bahwa obat ini dapat menghambat pertumbuhan dan dapat memicu apoptosis. Selain itu juga didapatkan bahwa obat ini dapat meningkatkan sensitivitas terhadap tamoksifen. Hasil penelitian fase I dan II menemukan bahwa senyawa ini memiliki aktivitas terhadap beberapa jenis tumor. Pada kanker payudara metastasis, lapatinib dapat meningkatkan respon pengobatan dibandingkan dengan kemoterapi saja.

#### **Posisi Anti HER2 dalam panduan terapi kanker payudara**

Berdasarkan NCCN 2011 dan *American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists*, pengobatan kanker payudara didasarkan atas stadium staging dan grading dan didasarkan kepada status reseptor estrogen dan progesterone serta status HER2. Algoritma penggunaan terapi HER2 ditampilkan pada gambar 3 dan 4.



**Gambar 3.** Penatalaksanaan Kanker payudara berdasarkan HER2



**Gambar 4.** Algoritma penatalaksanaan kanker payudara berdasarkan pada pasien dengan HER2 positif

### Kesimpulan dan Saran

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang tersering pada wanita. Penyebab pasti kanker payudara masih belum diketahui namun terdapat pengaruh faktor lingkungan dan faktor genetic dalam patogenesisnya. Penatalaksanaan kanker payudara bersifat multidisiplin yang melibatkan bidang bedah, radioterapi dan onkologi medik Terdapat beberapa modalitas terapi pada kanker payudara yaitu: pembedahan, radiasi, kemoterapi, hormonal dan terapi target. HER-2 merupakan suatu penanda kanker yang berhubungan dengan prognostic yang buruk pada kanker payudara. Di bidang Onkologi medik saat ini sudah dikembangkan terapi target terhadap HER2 yaitu monoclonal antibody dan inhibitor tirosin kinase yang memberikan respon yang baik terhadap pengobatan. Untuk meningkatkan hasil pengobatan, direkomendasikan melakukan pemeriksaan HER2 serta memperhatikan indikasi dan kontraindikasi terapi target.

## Daftar Pustaka

1. WHO. Breast cancer: prevention and control. World health organization . [Online] WHO, April 2011. [Cited: April 6 , 2011.] <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>.
2. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end result . National cancer institute . [Online] National cancer institute , 2010. [Cited: April 6, 2011.] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
3. Jemal A, Bray F, Mellisa M, et al. Global cancer statistic : *Ca Cancer J Clin* , 2011, Vols. 61: 69-90.
4. Conzen SD. The molecular biology of breast cancer. [book auth.] DeVita VT, Lawrence ST and Rosenberg SA. *Cancer principle and practice of oncology*. Philadelphia : Lipincot & William, 2008.
5. Sugarman SM Chemotherapy treatment paradigms in metastatic breast cancer. [book auth.] Dang CT and Hudis CA. *New Treatment Paradigms in breast cancer*. New York : CMP medika, 2007, pp. 1-22.
6. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. DL, Nielsen, M, Anderson and C, Kamby. 2009, *Cancer Treatment Reviews*, Vol. 35, pp. 121–36.
7. Institute, National Cancer. Breast Cancer . [Online] US National Institute of Health , February 15, 2011. [Cited: April 25, 2011.] <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>.
8. American Cancer Institute. Breast cancer fact and figure 2009-2010. Atlanta, USA : American Cancer Institute , 2011.
9. Rubin L, Yarden Y. The basic biology of HER2. 2001, *Ann Oncol* , Vol. Suppl, pp. S3-8.
10. Neve RM, Lane HA, Hynes HE. The role of overexpressed HER2 in breast cancer. suppl 1, 2001, *Ann Oncol* , Vol. 12, pp. s9-13
11. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network.. 2, 2001, *Nat. Rev.Mol. Cell Biol.*, Vol. 2, pp. 127-137.

12. Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. 2010, *Journal of Controlled Release*, Vol. 146, pp. 264–275.
13. Barber MD, Thomas JSJ, Dixon, JM. *An Atlas of Investigation and Management breast cancer*. Abingdon : Atlas Medical Publishing, 2008.
14. Fauci, A, et al. *Harrison's Principle of internal medicine 17ed* . San francisco, Mgraw Hill. 2008
15. NCCN. *NCCN clinical practice guideline in oncology breast cancer*. s.l. : National Comprehensive Cancer Network, Inc , 2011.
16. PERABOI. *Protokol penanganan kanker payudara*. Jakarta : PERABOI, 2003.
17. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. 9, 2006, *Nat Rev Cancer*, Vol. 6, pp. 714-27. Ward
18. Chen, T, Xu, T and li, Y. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a metaanalysis. 2011, *Cancer Treatment Reviews* , Vol. 37, pp. 312-21.



MUKERNAS  
PERABOI 2018  
& FOB VIII

# Sertifikat

Akreditasi No: 129/SK/SP/IDI.WIL/JAB/IV/2018  
Peserta: 8 SKP IDI, Pembicara: 8 SKP IDI,  
Moderator: 2 SKP IDI, Panitia: 1 SKP IDI

Diberikan Kepada:

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, SpB(K)Onk., M. Kes.

Sebagai:

**PEMBICARA**

**Musyawarah Kerja Nasional PERABOI 2018  
& Forum Onkologi Bandung VIII**

*Integrating Science into Surgical Oncology for Better Cancer Care*

Yang diselenggarakan oleh Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia  
(PERABOI) Cabang Jawa Barat

19 -21 April 2018  
Luxton Hotel & Convention, Cirebon

Ketua PP PERABOI 2015 - 2018,

Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB(K)Onk.

Ketua Panitia,

dr. Maman Abdurahman, SpB(K)Onk.

