

Profil Immunohistokimia Pasien Kanker Payudara yang Mendapat Kemoterapi Berbasis Antrasiklin di RSUD Kota Bogor

Immunohistochemistry Profile of Breast Cancer Patients that Get Anthracyclin-Based Chemotherapy in RSUD Kota Bogor

Marthino Robinson¹, Tubagus Djumhana Atmakusumah², Cosphiadi Irawan², Hamzah Shatri³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Unit Epidemiologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Tubagus Djumhana Atmakusumah. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71 Jakarta, 10430. Email: endjum@hotmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Kanker payudara merupakan jenis kanker tersering dan penyebab kematian kanker utama pada perempuan. Pengobatan kanker payudara memerlukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk menentukan prognostik dan prediktif. Namun, saat ini di Indonesia hanya terdapat 17 rumah sakit yang dapat melakukan pemeriksaan IHK. RSUD Kota Bogor seperti RS Tipe B lainnya belum memiliki fasilitas pemeriksaan IHK sehingga untuk melengkapi pemeriksaan tersebut perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan di rumah sakit rujukan. Karena keterbatasan, ada sebagian pasien yang tidak melanjutkan pemeriksaan IHK dan tetap mendapatkan kemoterapi berbasis antrasiklin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil IHK pasien kanker payudara yang mendapat regimen kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor.

Metode. Penelitian deskriptif retrospektif melalui penelusuran data rekam medik pasien kanker payudara periode Januari 2014 – Desember 2017 di RSUD Kota Bogor.

Hasil. Terdapat 174 Subjek penelitian yang terdiri dari 84 subjek (48%) dengan pemeriksaan IHK sedangkan 90 subjek (52%) tanpa pemeriksaan IHK. Adapun profil pemeriksaan IHK dari pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi berbasis antrasiklin pada periode Januari 2014 – Desember 2017 di RSUD Kota Bogor adalah tipe luminal 6(4%), HER2-enriched (18%), dan TNBC (18%).

Simpulan. Tipe luminal merupakan subtype molekuler terbanyak pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor. Namun karena keterbatasan, pada periode Januari 2014 - Desember 2017 pemeriksaan IHK baru dilakukan pada 48% pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor.

Kata Kunci: Antrasiklin, Immunohistokimia (IHK), Kanker payudara, RSUD Kota Bogor

ABSTRACT

Introduction. Breast cancer is the most prominent cancer and causing death in women. Treatment of breast cancer requires immunohistochemistry (IHC) to determine prognostic and predictive and imaging tests to determine staging. However, currently in Indonesia only 17 hospital can conduct IHC test. RSUD Kota Bogor like other Type B Hospital have no IHC test facilities. To fulfill that test, it's important to refer patient to referral hospital. Because of limitation there are patients who did not do IHC test and continued get anthracycline chemotherapy. The objective of this research is to find out immunohistochemistry profile of breast cancer patients who received anthracycline-based chemotherapy in RSUD Kota Bogor.

Methods. A descriptive retrospective study by collecting the breast cancer patients medical records was done since January 2014 to December 2017 in RSUD Kota Bogor.

Results. Total of 174 subjects were include in this study which consist of 84 subjects (48%) with IHC test and 90 subjects (52%) without IHC test. The immunohistochemistry profile of breast cancer patients who received anthracycline-based chemotherapy since January 2014 to December 2017 in RSUD Kota Bogor were luminal type (64%), HER2-enriched (18%),

and TNBC (18%).

Conclusion. Luminal type is the most molecular subtypes in breast cancer patients who received anthracycline-based chemotherapy in RSUD Kota Bogor. However, because of limitation, since January 2014 to December 2017 only 48% of breast cancer patient that get anthracyclin chemotherapy who got IHC test in RSUD Kota Bogor.

Keywords: Anthracyclin, Breast cancer, Immunohistochemistry, RSUD Kota Bogor

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker tersering dan penyebab kematian utama akibat kanker pada perempuan.¹ Data menunjukkan bahwa pada tahun 2018 jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia sebanyak 137.514 dengan jumlah kematian 18.279 kasus tiap tahunnya.¹ Data dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Bogor menunjukkan adanya peningkatan jumlah kunjungan pasien kanker payudara dari 60 pasien pada tahun 2014 menjadi 467 pasien di tahun 2017. Peningkatan ini kemungkinan karena pada saat itu RSUD Kota Bogor mulai berperan sebagai Rumah sakit Rujukan Regional sehingga menerima banyak rujukan sesuai sistem BPJS.

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) sangat diperlukan pada pengobatan kanker payudara untuk menentukan tipe submolekuler kanker. Berdasarkan sub tipe molekuler ini, dapat ditentukan prognostik dan prediktif terapi kanker payudara. Berdasarkan pemeriksaan IHC, terdapat empat tipe kanker payudara, yaitu tipe luminal (luminal A dan B), tipe *HER2-enriched*, dan *triple negative/basal like*. Tipe luminal akan memberikan respons dengan terapi hormonal, sedangkan tipe lainnya akan merespons dengan pemberian kemoterapi bila dibutuhkan.^{2,3}

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Bogor seperti rumah sakit tipe B lainnya, belum memiliki fasilitas pemeriksaan IHK. Untuk mendapatkan pemeriksaan tersebut, perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan di RS rujukan. Namun, karena keterbatasan pasien dan rumah sakit, ada sebagian pasien yang tetap menjalani kemoterapi tanpa pemeriksaan IHK.

Adapun regimen kemoterapi pilihan yang paling banyak digunakan di RSUD Kota Bogor adalah kemoterapi berbasis antrasiklin. Regimen ini merupakan pilihan utama karena dapat menurunkan kematian sampai 20% dibandingkan regimen kemoterapi generasi pertama.⁴ Pada penelitian ini akan dilihat profil IHK pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai masukan bagi manajemen rumah sakit dalam meningkatkan pelayanan kanker payudara yang sesuai dengan panduan nasional kanker payudara (PNPK).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif berdasarkan data rekam medis pasien kanker payudara yang berobat ke RSUD Kota Bogor periode 1 Januari 2014 sampai 31 Desember 2017. Kriteria inklusi adalah pasien wanita usia >18 tahun yang didiagnosis kanker payudara berdasarkan histopatologi dan mendapat kemoterapi antrasiklin dengan siklus lengkap di RSUD Kota Bogor. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah pasien yang data rekam medis tidak ditemukan dan tidak menyelesaikan regimen kemoterapi antrasiklin.

Jumlah sampel sesuai data nyata dilapangan dan total sampling dilakukan dengan teknik *nonprobability sampling* sampai semua sampel terkumpul. Subjek dengan kode kanker payudara (C50) dikumpulkan dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan PA. Data yang terkumpul diolah dengan program SPSS. Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia nomor 559/UN.F1/ETIK/PPM.00.02/2019.

HASIL

Selama kurun waktu Januari 2014 - 31 Desember 2017, terdapat 2.259 status yang terkoding sebagai C50 sebagai diagnosis kanker payudara, namun hanya 1.362 (59%) rekam medis yang ditemukan. Berdasarkan pemeriksaan patologi, hanya 49% (664) subjek yang terbukti kanker payudara dan sebanyak 44% (294) subjek mendapatkan kemoterapi antrasiklin. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 59% (174) subjek sedangkan yang termasuk kriteria eksklusi 41% (120) subjek. Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1.

Pemeriksaan IHK dilakukan pada 48% subjek, dengan sub tipe terbanyak yaitu tipe luminal (64%). Subjek dengan pemeriksaan IHK terdiri dari 43% subjek stadium awal dan 57% subjek stadium lanjut dengan profil sesuai pada Tabel 3. Data ukuran tumor yang tidak tertulis dalam rekam medis sebanyak 52% sedangkan data ukuran kelenjar yang tidak diketahui sebanyak 47%. Selain mendapatkan kemoterapi, 130 subjek mendapatkan tindakan operasi. Radiasi juga dilakukan pada 11 subjek stadium dini dan 14 subjek stadium lanjut. Terapi hormonal diberikan pada 56 subjek lebih banyak dari 54 subjek yang diketahui mempunyai reseptor hormonal. Adapun regimen kemoterapi antrasiklin yang paling banyak digunakan

adalah regimen FAC pada 44% subjek diikuti oleh AC-T pada 35% subjek dan FEC pada 20% subjek (Tabel 4).

Tabel 1. Karakteristik pasien kanker payudara

Karakteristik	N (%)
Usia	
<35 tahun	8 (5)
35 – 60 tahun	145 (83)
>60 tahun	21 (12)
Performa Status/ Ecog	
Mandiri/0	67 (38)
Perlu bantuan ringan /1	12 (7)
Perlu bantuan sedang /2	0 (0)
Ketergantungan berat /3	0 (0)
Tidak diketahui	95 (55)
Komorbid	
< 2	13 (7)
> 2	27 (15)
Jenis komorbid	
Ginjal	2 (1)
Paru	9 (5)
Diabetes melitus	12 (70)
Jantung (HHD&CAD)	29 (17)

HHD= hyoertensive heart disease; CAD= coronary heart disease

Tabel 2. Karakteristik tumor, hasil patologi anatomi, dan imunohistokimia

Karakteristik	N (%)
Stadium	
awal	66 (28)
lanjut	108 (62)
Ukuran Tumor	
T1	2 (1)
T2	15 (9)
T3	24 (14)
T4	43 (25)
Tidak diketahui	90 (52)
Keterlibatan Kelenjar	
N0	56 (32)
N1	27 (16)
N2	8 (4)
N3	2 (1)
Tidak diketahui	81 (47)
Hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA)	
Karsinoma duktal	32 (18)
Karsinoma lobular	11 (6)
<i>Nonspecific type</i>	66 (38)
Lain lain	31 (18)
Tidak tertulis hasil PA	34 (20)

Tabel 3. Profil imunohistokimia (N=84)

Sub tipe molekuler	Stadium awal	Stadium lanjut	Total, n (%)
Luminal A	12	12	24 (28)
Luminal B			
HER2 (-)	11	13	24 (28)
HER2 (+)	2	4	6 (7)
Tipe HER2	4	11	15 (18)
Tipe TNBC	7	8	15 (18)

Tabel 4. Jenis terapi, regimen kemoterapi, dan efek samping sesuai stadium kanker payudara

Jenis Terapi	Stadium awal	Stadium lanjut	Total, n (%)
Operasi			
konservatif (BCS)	26	0	26 (15)
Mastektomi	0	24	24 (13)
Radikal (MRM)	20	40	60 (34)
Tidak diketahui	20	-	20 (11)
kemoterapi	66	108	174 (100)
Radiasi	11	14	26 (15)
Terapi Hormonal	27	29	56 (32)
Luminal A	12	12	24 (14)
Luminal B HER2 (-)	9	10	19 (11)
Luminal B HER2 (+)	3	2	5 (3)
Tipe HER2	1	1	2 (1)
Tidak diketahui	2	4	6 (3)
Terapi Targeted	0	6	6 (3)
Regimen Kemoterapi			
FEC	15	20	35 (20)
FAC	34	43	77 (44)
AC-T	17	44	61 (35)
Paclitaxel/ doxorubicin	0	1	1 (1)
Efek samping			
Netropeni			12(12)
kardiotoksik			1(0,5)
Neurotoksik			1(0,5)
Tidak diketahui			160(92)

DISKUSI

Kelompok usia terbanyak dari subjek penelitian adalah kelompok 35-60 tahun yaitu sebanyak 145 subjek (83%) (Tabel 1). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya bahwa di Indonesia, insiden kanker payudara tertinggi ditemukan pada wanita usia produktif.^{5,6} Status fungsional ECOG 0-1 didapati pada 45% subjek, sedangkan 55% subjek tidak tertulis status fungsionalnya dalam rekam medis. Semua subjek akan mendapatkan toleransi kemoterapi dari dokter penyakit

dalam sehingga subjek dengan status fungsional ECOG-3 tidak akan menjalani kemoterapi. Dengan demikian, subjek yang tidak tidak tertulis status fungsionalnya kemungkinan mempunyai status fungsional 0-2.

Jenis kanker payudara *ductal carcinoma invasive* didapati pada 18% subjek, sedangkan jenis *nonspecific type* terdapat pada 38% subjek (Tabel 1). Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2004, kanker payudara *nonspecific type* sebelumnya dikenal sebagai *ductal carcinoma invasif*,⁷ sehingga total jumlah kanker jenis ini menjadi 56% subjek. Temuan ini sesuai dengan literatur bahwa jenis *ductal carcinoma* merupakan jenis terbanyak pada kanker payudara.²

Penentuan ukuran tumor dan status kelenjar penting untuk menentukan stadium yang tepat. Menurut ESMO *guidelines*, yang termasuk kanker payudara stadium awal adalah stadium I - IIIA, sedangkan stadium lanjut terbagi dua, yaitu stadium lokal lanjut dan metastasis (IIIB - IV).^{8,9} Pengelompokan stadium pada penelitian ini dilakukan berdasarkan keterangan klinis yang tertulis dalam rekam medis. Berdasarkan pengelompokan ini, didapatkan 108 subjek (62%) sebagai stadium lanjut, dan 66 subjek (28%) sebagai stadium awal (Tabel 2). Hasil ini menunjukkan kesamaan dengan penelitian sebelumnya bahwa sebagian besar penderita kanker payudara berobat setelah stadium lanjut. Pada penelitian ini, proporsi pasien dengan stadium lanjut sebesar 62% sebanding dengan penelitian di RS Kanker Dharmas dengan proporsi sebesar 63%.¹⁰ Namun, data pendukung penentuan stadium ini kurang lengkap, data ukuran tumor hanya terdapat pada 48% subjek dan keterlibatan kelenjar hanya pada 53% subjek. Dengan demikian, ada kemungkinan *staging* yang dilakukan kurang akurat.

Dari 174 subjek, terdapat 48% subjek yang mendapatkan pemeriksaan IHC, dengan sub tipe luminal sebagai sub tipe terbanyak yaitu ditemukan pada 64% subjek (Tabel 3). Proporsi ini sesuai dengan data yang ada dalam literatur, yaitu tipe luminal pada umumnya ditemukan pada >60% subjek.² Namun demikian, data pada penelitian ini hanya mewakili dari 48% pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi antrasiklin. Ketidakefektifan pemeriksaan ini disebabkan oleh tidak tersedianya fasilitas pemeriksaan IHC di RSUD Kota Bogor yang merupakan rumah sakit tipe B. Penentuan IHC memerlukan rujukan ke RS tersier, namun sebagian subjek tidak dapat menindaklanjutinya.

Regimen kemoterapi antrasiklin yang digunakan adalah FAC (44%), AC-T (35%), dan FEC (20%) (Tabel 4). Regimen FAC, FEC, dan AC-T merupakan regimen kemoterapi generasi kedua yang menjadi pilihan terapi

karena dapat menurunkan mortalitas sampai 20%.⁴

Data komorbid hipertensi dan penyakit jantung koroner didapati pada 17% subjek (Tabel 1). Walaupun komorbid terbanyak adalah penyakit jantung, namun efek samping kardiomiopati hanya dijumpai pada satu subjek. Rendahnya komplikasi kardiomiopati dimungkinkan karena dokter internist tidak akan memberikan rekomendasi melanjutkan pemberian antrasiklin bila ditemukan kelainan jantung pada saat konsultasi toleransi kemoterapi. Efek samping neutropeni terjadi pada 12 subjek dan memerlukan terapi injeksi G-CSF. Efek samping *chemotherapy induced nausea and vomiting* (CINV) tidak ditemukan, kemungkinan karena pasien selalu dibekali obat anti muntah setelah kemoterapi. Namun, mungkin pula karena tidak tercatat dalam rekam medis, sebab terdapat 160 subjek yang tidak diketahui atau tidak tercatat efek sampingnya.

Selain mendapatkan kemoterapi, 130 subjek mendapatkan tindakan operasi. Ada 26 subjek menjalani operasi konservatif sedangkan 60 subjek menjalani operasi *modified radical mastectomy* (MRM). Radiasi setelah mastektomi direkomendasikan pada pasien risiko tinggi, yaitu keterlibatan batas sayatan, keterlibatan kelenjar getah bening dan ukuran tumor T3-T4. Radiasi regional direkomendasikan pada pasien dengan keterlibatan kelenjar getah bening. Namun, bila telah dilakukan diseksi kelenjar aksila, bagian yang telah dilakukan reseksi sebaiknya tidak perlu diradiasi, kecuali terdapat residu pasca operasi.⁸ Ketidakterseediaan fasilitas radioterapi di RSUD Kota Bogor menyebabkan tindakan radiasi tidak dapat dilakukan. Kasus rujukan untuk menjalani radiasi hanya dilakukan pada 26 subjek (15%).

Terapi hormonal diberikan pada 56 subjek lebih banyak dari 54 subjek yang diketahui mempunyai hormonal reseptor positif (Tabel 4). Hal ini menunjukkan adanya pemberian terapi hormonal tanpa ada bukti reseptor hormonal positif. Terapi target anti HER2 diberikan pada 6 subjek kanker payudara stadium metastasis. Jumlah ini merupakan 40% dari total 15 subjek yang diketahui sebagai tipe *HER2(+) enriched*. Keterbatasan RSUD Kota Bogor untuk menyediakan obat anti HER2 menyebabkan tidak semua subjek mendapatkan terapi target tersebut.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya ketidakefektifan data karakteristik subjek penelitian. Data tersebut sangat penting untuk mengevaluasi hasil pengobatan sehingga akan lebih baik bila data tersebut dilengkapi. Kelebihan penelitian ini yaitu menilai profil IHC dan pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin di Rumah Sakit Tipe B yang merupakan ujung tombak pelayanan kanker di masyarakat. Penelitian

ini memberikan gambaran nyata mengenai kelengkapan fasilitas pemeriksaan IHK di RS tipe B dalam menunjang penentuan terapi.

Namun demikian, penelitian ini juga memiliki keterbatasan, yaitu ketergantungan data retrospektif dari rekam medis. Selain itu, keterbatasan lainnya yaitu adanya kemungkinan bias seleksi dengan tidak ditemukannya 39% status rekam medis sehingga dapat memengaruhi deskripsi utuh penderita kanker payudara yang diobati di RSUD Kota Bogor. Walaupun terdapat bias seleksi, peneliti telah mengambil seluruh total sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan ternyata tidak terdapat perbedaan karakteristik antara sampel kriteria inklusi dan eksklusi. Sehingga, dengan teknik total sampel pada subjek kriteria inklusi dapat mewakili sampel yang diinginkan.

Generalisasi hasil penelitian ini belum dapat dilakukan pada semua pasien kanker payudara yang berobat di RS tipe B karena populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien yang mendapat pengobatan regimen antrasiklin. Populasi ini merupakan bagian populasi target yang belum dapat merepresentasikan seluruh populasi target. Masih diperlukan jumlah sampel yang lebih banyak dari seluruh pasien kanker payudara yang mendapat berbagai jenis regimen terapi.

SIMPULAN

Berdasarkan pemeriksaan IHK, tipe luminal merupakan tipe submolekuler terbanyak dari pasien kanker payudara yang mendapat regimen kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor. Namun, karena keterbatasan maka pemeriksaan IHK ini baru dilakukan pada 48% pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor periode Januari 2014 – Desember 2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8:23-31.
3. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):382-92.
4. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med*. 2015;13:195.
5. Evi AR, Susanna. Analisis ketahanan hidup 5 tahun pada pasien kanker payudara di RS Sardjito provinsi Yogyakarta. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 2017;33(2):67-72.
6. Megawati M. Gambaran ketahanan hidup lima tahun pasien kanker payudara berdasarkan karakteristik demografi dan faktor klinis di rumah sakit cipto mangunkusumo tahun 20017-2010 [Tesis]. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia; 2012.
7. Sinn HP, Kreipe H. A Brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th Edition. *Breast care*. 2013;8(2):149-54.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v8-30.
9. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
10. Ng C, Bhoo-Pathy N, Mohd Taib NA, C Teh Y, Mun S, Amiruddin A, et al. Comparison of breast cancer in Indonesia and Malaysia - a clinico-pathological study between Dharmas Cancer Centre Jakarta and University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(11):2943-6.