

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN *DISEASE FREE SURVIVAL* (DFS)
PEMBERIAN ANALOG *GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE* (GnRH)
DAN SALPINGO-OOFOROKTOMI BILATERAL (SOB)
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA
STADIUM LANJUT LOKAL TIPE LUMINAL**

*COMPARISON OF DISEASE FREE SURVIVAL (DFS) OF
ADMINISTRATION OF GnRH ANALOG
AND BILATERAL SALPINGO-OOPHORECTOMY
IN LOCAL ADVANCED LUMINAL TYPE BREAST CANCER PATIENTS*

**Dwi Ris Andriyanto
C104216110**

**Pembimbing:
Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes
dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN *DISEASE FREE SURVIVAL* (DFS)
PEMBERIAN ANALOG *GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE* (GnRH)
DAN SALPINGO-OOFOROKTOMI BILATERAL (SOB)
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA
STADIUM LANJUT LOKAL TIPE LUMINAL**

*COMPARISON OF DISEASE FREE SURVIVAL (DFS) OF ADMINISTRATION OF
GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE (GnRH) ANALOG
AND BILATERAL SALPINGO-OOPHORECTOMY
IN LOCAL ADVANCED LUMINAL TYPE BREAST CANCER PATIENTS*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh:

DWI RIS ANDRIYANTO
C104216110

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Ris Andriyanto

Nomor Induk Mahasiswa : C104216110

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 Mei 2022
Yang Menyatakan,



Dwi Ris Andriyanto

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**PERBANDINGAN DISEASE FREE SURVIVAL (DFS)
PEMBERIAN ANALOG GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE (GnRH)
DAN SALPINGO-OOFOROKTOMI BILATERAL
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA
STADIUM LANJUT LOKAL TIPE LUMINAL**

Disusun dan diajukan oleh


Dwi Ris Andriyanto
C104216110

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 14 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001


dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D
NIP. 198011272006041002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 19661231 199503 1 009

KATA PENGANTAR

Saya panjatkan segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini, sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes dan dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D serta penguji saya dr. Ihwan Kusuma, Sp.B-KBD dan dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K)Onk.

Pada kesempatan kali ini, saya menyampaikan ungkapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manajer Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D, SP.M(K), M.MedEd sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes. sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, dan Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan Juli 2016. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Kak Marlina Rajab (Lina) dan Kak Nunung Mujiwiyanti, yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan 13 bersaudara Residen Bedah Periode Juli 2016 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih saudara-saudaraku!, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk Istriku, kedua orang tua, Anak-anakku, serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini, serta

mencerahkan hari-hari jemu selama penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Makassar, 25 Februari 2022
Yang Menyatakan,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Dwi Ris Andriyanto', written in a cursive style.

Dwi Ris Andriyanto

ABSTRAK

DWI RIS ANDRIYANTO. *Perbandingan Disease Free Survival (DFS) Pemberian Analog Gonadotropin-Releasing Hormone (Gn-RH) dan Salpingo-ooforektomi Bilateral (SOB) pada Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal Tipe Luminal* (dibimbing oleh Prihantono dan Joko Hendarto).

Penelitian ini bertujuan mengetahui dan membandingkan DFS pemberian analog Gn-RH dan tindakan salpingo-ooforektomi bilateral, pada kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal. Sampel penelitian ini adalah 100 pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal yang teregistrasi pada Januari 2020 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring yang berlokasi di Kota Makassar. Lima puluh pasien diterapi dengan analog Gn-RH dan 50 pasien lainnya melakukan tindakan SOB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna kejadian kekambuhan, metastasis dan *survival rate* pada pasien yang diberikan Gn-RH dan yang menjalani SOB (nilai p masing-masing 0,408, 0,419, dan 0,063 > 0,05). Tidak ditemukan juga perbedaan bermakna *survival rate* pada pasien yang menjalani dan tidak menjalani kemoterapi (nilai p = 0,821 > 0,05). Penelitian ini juga tidak menemukan hubungan yang signifikan antara *survei rate* dan *grading histopatologi* (WHO) pada pasien yang menjalani SOB (nilai p=0,775 >0,05). Secara keseluruhan tidak terdapat perbedaan efek *outcome* dari pemberian analog Gn-RH dan tindakan salpingo-ooforektomi bilateral pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal.

Kata kunci: *disease free survival* (DFS), analog Gn-RH, salpingo-ooforektomi bilateral (SOB), kanker payudara tipe luminal



ABSTRACT

DWI RIS ANDRIYANTO. **A Comparison Between Disease Free Survival (DFS) of Administration of GnRH Analogues and Salpingo-Oophorectomy Bilateral in Local Advanced Luminal Type Breast Cancer Patients** (supervised by Prihantono and Joko Hendarto)

This study aims to evaluate and compare the DFS of GnRH analogues and bilateral salpingo-oophorectomy of patients in local advanced luminal type breast cancer patients. The sample of this study is 100 local advanced luminal type breast cancer patients who were registered from January to December 2020 at Wahidin Sudirohusodo Hospital and networking hospitals in Makassar. Fifty patients received GnRH analogues and 50 patients underwent SOB. The results show that there are no significant differences in the incidence of recurrence, metastasis, and survival rate in patients given GnRH and those undergoing SOB (p values 0.408, 0.419, and 0.063 > 0.05, respectively). There is also no significant difference in survival rate between patients who underwent and did not undergo chemotherapy (p value = 0.821 > 0.05). This study also does not find a significant relationship between Survival Rate and Histopathological Grading (WHO) in patients undergoing SOB (p value = 0.775 > 0.05). It can be concluded that in this study there is no difference in the outcome effect of giving GnRH analogues and bilateral salpingo-oophorectomy in patients with locally advanced luminal type breast cancer.

Keywords: DFS, GnRH analogues, bilateral salpingo-oophorectomy, luminal type breast cancer



DAFTAR ISI

Bab 1	Pendahuluan	1
1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	5
1.3	Tujuan Penelitian	6
1.3.1	Tujuan Umum	6
1.3.2	Tujuan Khusus	6
1.4	Manfaat Penelitian	6
1.5	Manfaat Praktis	6
1.6	Manfaat Klinis	7
1.7	Manfaat Teoritis	7
Bab 2	Tinjauan Pustaka	8
2.1	Kanker Payudara	8
2.2	Klasifikasi	11
2.2.1	Klasifikasi Molekuler	11
2.2.1.1	Luminal	12
2.2.1.2	Tumor Basal	13
2.2.2	Klasifikasi Histologis	14
2.3	Prinsip terapi pada kanker payudara	16
2.4	Terapi hormonal pada kanker payudara	18
2.5	Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)	19
2.6	Selective Estrogen Receptor Down-Regulators (SERDs)	20
2.7	Aromatase Inhibitor	20
2.8	Leutinizing Hormone Releasing Hormone Agonists	21
2.9	Ooforektomi pada kanker payudara dan regulasi estrogen	22
2.9.1	Fisiologi dan peran estrogen pada kanker payudara	22
2.9.1.1	Siklus ovarium dan estrogen	22
2.9.1.2	Metabolisme dan transport estrogen	24
2.9.1.3	Mekanisme dependen dan independen reseptor estrogen pada kanker payudara	25
2.9.1.3.1	ER Dependen	25
2.9.1.3.2	ER Independen	26
2.9.1.4	Estrogen dan stem sel kanker	26
2.10	Prosedur ooforektomi pada kanker payudara	27
2.10.1	Efek prosedur ooforektomi pada kanker payudara	27
2.10.2	Preventif	27
2.10.3	Mortalitas	24
2.10.4	Biaya Operasional	31
2.11	Terapi GNRH analog pada kanker payudara	32
2.11.1	Fisiologi dan peran GNRH pada sel kanker	32
2.11.2	Fisiologi GNRH pada reproduksi	32
2.11.3	Peran GNRH pada sel tumor	33
2.11.3.1	Antiproliferatif	33
2.11.3.2	Antimetastatik	35

2.11.4	Penggunaan analog GNRH pada terapi	
kanker payudara		36
2.11.4.1	GNRH agonis	36
2.11.4.1.1	Triptorelin	37
2.11.4.1.2	Goserelin	39
2.11.4.2	GNRH antagonis	41
2.11.4.2.1	Cetrorelix	41
Bab 3	Kerangka Penelitian	43
3.1	Kerangka Teori	43
3.2	Kerangka Konsep	44
3.3	Hipotesis	44
Bab 4	Metodologi Penelitian	45
4.1	Rancangan Penelitian	45
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian	45
4.3	Populasi dan teknik pengambilan sampel	46
4.3.1	Populasi	46
4.3.2	Sampel	46
4.3.2.1	Teknik perhitungan jumlah sampel	46
4.3.2.2	Kontrol Kualitas	47
4.3.2.3	Kesalahan alpha (Sampling Error)	48
4.3.2.4	Jumlah sampel	48
4.3.2.5	Teknik sampel	48
4.3.2.6	Kesalahan Betha (Systematic Error)	48
4.3.2.7	Kesalahan Pengukuran	49
4.3.2.8	Kesalahan Alat Ukur (Kuesioner)	49
4.4	Kriteria inklusi	50
4.5	Kriteria eksklusi	51
4.6	Definisi operasional	51
4.7	Teknik Pengelolaan dan Analisis Data	54
4.7.1	Pengolahan Data	54
4.7.2	Analisa Data	54
4.7.2.1	Analisis Univariat	54
4.7.2.2	Analisis Bivariat	54
4.7.2.3	Analisis Multivariat	55
4.8	Etika Penelitian	55
4.9	Alur Penelitian	56
Bab 5	Hasil dan Pembahasan	57
5.1	Hasil	57
5.1.1	Analisis Univariat	57
5.1.2	Analisis Bivariat	60
5.2	Pembahasan	68
5.2.1	Analisis Univariat	68
5.2.1.1	Distribusi kasus berdasarkan kelompok usia	68
5.2.1.2	Distribusi Kasus Berdasarkan Stadium Penyakit	69

5.2.1.3 Distribusi kasus berdasarkan grading Histopatologi (WHO)	70
5.2.1.4 Distribusi kasus berdasarkan kejadian kekambuhan (rekurensi)	71
5.2.1.4.1 Lokal	71
5.2.1.4.2 Metastasis	72
5.2.1.5 Distribusi Kasus Berdasarkan Periode Kekambuhan	72
5.2.1.6 Distribusi Kasus Berdasarkan Survival Rate	73
5.2.1.7 Distribusi Kasus Berdasarkan Tatalaksana Kemoterapi	74
5.2.2 Analisis Bivariat	74
5.2.2.1 Perbandingan Kejadian kekambuhan (rekurensi) lokal pada pasien dengan prosedur SOB dan GnRH	74
5.2.2.2 Perbandingan kejadian kekambuhan (rekurensi) metastasis pada pasien dengan prosedur GnRH dan SOB	75
5.2.2.3 Hubungan antara Survival Rate dengan Grading Histopatologi (WHO) pada pasien yang menjalani SOB	76
5.2.2.4 Perbandingan Survival Rate antara pasien yang diberikan GnRH dan dengan menjalani Prosedur SOB	76
5.2.2.5 Perbandingan Survival Rate antara Pasien yang Menjalani dengan yang Tidak Menjalani Kemoterapi	77
Bab 6 Kesimpulan dan Saran	79
6.1 Kesimpulan	79
6.2 Saran	80
Daftar Pustaka	81
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xii
Daftar Singkatan	xiii

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jenis histologis kanker payudara dan perubahan molekuler	13
Gambar 2. Klasifikasi kanker payudara menurut subkelas molekuler.	15
Gambar 3. Jenis histologis kanker payudara dan sel yang terlibat.....	17
Gambar 4. Representasi skema strategi pengobatan untuk kanker payudara..	18
Gambar 5. Algoritma penanganan kanker payudara dengan metastasis.....	19
Gambar 6. Hipotesa dua sel, dua-gonadotropin tentang regulasi sintesis estrogen dalam ovarium manusia.....	26
Gambar 7. Biosintesis dan transport estrogen ke perifer	27
Gambar 8. Penggunaan analog GnRH sebagai terapi terhadap kanker payudara	36
Gambar 9. Transduksi sinyal reseptor hormon pelepas gonadotropin (GnRH) pada sel kanker.....	38
Gambar 10. Kerangka teori.....	46
Gambar 11. Kerangka konsep penelitian	46
Gambar 12. Alur Penelitian	61
Gambar 13. Perbandingan Kejadian kekambuhan (rekurensi) lokal pada responden dengan prosedur SOB dan GnRH.	66
Gambar 14. Perbandingan kejadian kekambuhan (rekurensi) metastasis pada pasien dengan prosedur SOB dan GnRH.....	68
Gambar 15. Hubungan antara Survival Rate dengan Grading Histopatologi (WHO) pada responden yang menjalani SOB	69
Gambar 16. Perbandingan Survival Rate antara pasien yang diberikan GnRH dan dengan menjalani Prosedur SOB.....	71
Gambar 17. Kurva Kaplan meier selama 5 tahun antara pasien yang diberikan GnRH dan pasien yang menjalani prosedur SOB.....	72
Gambar 18. Perbandingan Survival Rate antara pasien yang menjalani dengan yang tidak menjalani kemoterapi.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tingkat Produksi Steroid Seks pada berbagai siklus ovarium	25
Tabel 2. Studi yang membandingkan berbagai modalitas pengobatan yang tersedia dan hasilnya pada kanker payudara metastatik	32
Tabel 3. Analisis Demografi	62
Tabel 4. Perbandingan Kejadian kekambuhan (rekurensi) lokal pada responden dengan prosedur SOB dan GnRH	66
Tabel 5. Perbandingan kejadian kekambuhan (rekurensi) metastasis pada pasien dengan prosedur SOB dan GnRH	67
Tabel 6. Hubungan antara Survival Rate dengan Grading Histopatologi (WHO) pada responden yang menjalani SOB	69
Tabel 7. Perbandingan Survival Rate antara pasien yang diberikan GnRH dan dengan menjalani Prosedur SOB.....	71
Tabel 8. Perbandingan Survival Rate antara Pasien yang Menjalani dengan yang Tidak Menjalani Kemoterapi.....	73

DAFTAR SINGKATAN

µg	= Mikrogram
AF	= Activation Function
AI	= Aromatase Inhibitor
ASMR	= Age-standardized Mortality Rates
BC	= Breast Cancer
BCFI	= Breast Cancer Free Interval
BL	= Basal-like
BRCA	= Breast Cancer Gene
BSO/SOB	= <i>Bilateral Salpingo-oophorectomy</i>
CBR	= Clinical Benefit Rate
CEF	= Cyclophosphamide, Epirubicin dan 5-Fluorouracil
CI	= Confidence Interval
CMF	= Cyclophosphamide, Methotrexate dan 5-Fluorouracil
COX	= Cyclooxygenase
CYP	= Cytochrome Protein
DCIS	= Ductal Carcinoma In Situ
DFS	= <i>Disease Free Survival</i>
DNA	= Deoxyribonucleic Acid
DoR	= Duration of Response
EBCTCG	= <i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EMT	= Epithelial Mesenchymal Transition
ER	= Estrogen Receptor
ERE	= Elemen Respons Estrogen
FDA	= Food and Drug Administration
FSH	= Follicle Stimulating Hormone
GnRH	= Gonadotropin Releasing Hormone
GPER	= G Protein-Coupled Estrogen Receptor
GRB7	= Growth Factor Receptor Bound Protein 7
HER	= Human Epidermal Growth Factor Receptor
hGnRH-I	= <i>Human GnRH-I</i>
hGnRH-II	= <i>Human Gonadotropin Releasing Hormone Tipe I</i>
HR	= Hazard Ratio
HR	= Hormone Receptor
IARC	= <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IDC	= Invasive Ductal Carcinoma
ILC	= Invasive Lobular Carcinoma
JNK	= C-Jun N-terminal Kinase
LA	= Luminal A
LB	= Luminal B
LBD	= <i>Ligand-Binding Domain</i>
LHRH	= <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>

MAPKs	= Mitogen Activated Protein Kinase
Mg	= Miligram
NSABP	= <i>National Survey Adjuvant Breast and Bowel project</i>
OFS	= Ovarium Function Suppression
OHP	= Hidroksiprogesteron
ORR	= Objective Response Rate
OS	= Overall Survival
PFS	= Progression Free Survival
PGAP3	= Post-GPI Attachment to Proteins Phospholipase 3
POEMS	= Prevention of Early Menopause Study
POF	= Premature Ovarian Failure
POI	= Premature Ovarian Insufficiency
PR	= Partial Response
PR	= Progesteron Receptor
PTP	= Phospotyrosine Phosphatase
RCT	= Randomized Clinical Trial
RNA	= Ribonucleic Acid
ROS	= Reaktive Oxygen Species
RRSO	= Risk Reducing Salpingo-oophorectomy
SD	= Stable Disease
SERDs	= Selective Estrogen Receptor Down-Regulators
SERMs	= Selective Estrogen Receptor Modulators
SHBG	= Sex Hormone Binding Globulin
SNUBH	= <i>Seoul National University Bundang Hospital</i>
SNUH	= <i>Seoul National University Hospital</i>
SOFT	= Suppression of Ovarian Function Trial
TNBC	= Triple-Negative Breast Cancer
TP53	= Tumor Protein P53
WHO	= World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering terdiagnosis pada wanita (Harbeck N dkk, 2017). Pada tahun 2018 diperkirakan 2,1 juta wanita baru didiagnosis kanker payudara, sekitar satu kasus baru didiagnosis setiap 18 detik dimana 626.679 wanita dengan kanker payudara meninggal. Insiden global kanker payudara telah meningkat dengan peningkatan tahunan sebesar 3,1%, dimulai dengan 641.000 kasus pada tahun 1980 dan meningkat menjadi >1,6 juta pada tahun 2010 (WHO, 2018) tren ini kemungkinan akan berlanjut. Populasi perempuan menyumbang 49,5% dari populasi global, dan mereka membentuk proporsi populasi yang lebih besar pada usia >60 tahun. Satu studi memperkirakan bahwa, pada tahun 2017, terdapat kurang lebih 160.000 pasien hidup dengan kanker payudara stadium lanjut untuk wilayah Amerika Serikat saja. Data Global Cancer Observatory 2018 dari World Health Organization (WHO) menunjukkan kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker payudara yaitu 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker (WHO, 2018). Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menyatakan, angka kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100 ribu penduduk. Rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 17 orang per 100 ribu penduduk (Risksdas, 2017).

Lebih dari setengah wanita premenopause yang menderita kanker payudara memiliki jenis kanker yang sensitif terhadap hormon, disebut 'estrogen receptor

positive' atau penyakit ER +. Untuk memperlambat pertumbuhan sel kanker yang tersisa setelah operasi, terapi hormon dapat digunakan untuk mengurangi ketersediaan hormon estrogen alami ke sel yang dilakukan dengan memblokir reseptor estrogen pada sel dengan obat-obatan seperti tamoxifen, dengan menekan produksi estrogen oleh obat yang disebut agonis GnRH atau dengan mengangkat ovarium dengan operasi (Goe dkk, 2009).

Telah diakui selama lebih dari 100 tahun bahwa ooforektomi adalah pengobatan yang efektif untuk beberapa pasien dengan kanker payudara metastasis premenopause (Cardoso F dkk, 2011). Dalam beberapa tahun terakhir, peran ooforektomi telah direvitalisasi berdasarkan kemajuan bedah invasif minimal, yang saat ini memberikan hasil yang sangat baik dalam hal hasil kosmetik, waktu operasi yang singkat, lama perawatan di rumah sakit, dan kembali ke aktivitas normal, serta rendahnya tingkat komplikasi. (Kwon JS, dkk 2013). Juga, bukti telah menunjukkan keunggulan efektivitas biaya dari ablasi ovarium bedah versus medis (mis. GnRH atau tamoxifen). (Ferrandina, G dkk, 2017).

Penelitian besar yang menyediakan bukti mendukung ooforektomi adalah tinjauan pertama yang diterbitkan oleh Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) pada tahun 1984, disusul dengan tinjauan berikutnya yang diterbitkan pada tahun 2005 menunjukkan bahwa ablasi ovarium memiliki efek positif yang relatif besar pada disease free survival (DFS) dan overall survival (OS) pada wanita premenopause bila dibandingkan dengan tidak ada pengobatan tambahan (Singh, 2012).

Ooforektomi bilateral juga bisa menjadi pendekatan yang lebih disukai pada pasien dengan sindrom predisposisi kanker bawaan. Wanita dengan mutasi BRCA1 dan BRCA2 germline memiliki tingkat kumulatif risiko kanker ovarium masing-masing sebesar 47% dan 13%, pada usia 70 tahun. Salpingo-ooforektomi secara substansial mengurangi risiko kanker payudara (HR, 0,49) dan kanker ovarium/saluran tuba (HR, 0,21) untuk pembawa mutasi BRCA 1/2, dan mengurangi semua penyebab kematian (HR, 0,32), termasuk pada mencegah kanker pada pasien dengan riwayat keluarga kanker payudara (HR, 0,29) (Marchetti C, 2014).

Regimen kemoterapi yang digunakan untuk kanker payudara biasanya dikaitkan dengan gejala sisa jangka panjang dan kualitas hidup yang terganggu. Selain itu, dapat menyebabkan kegagalan ovarium prematur (POF) dan infertilitas, terutama di antara mereka yang berusia lebih dari 35 tahun yang diobati dengan agen alkilasi. Dalam sebuah penelitian, penggunaan CMF (cyclophosphamide, methotrexate dan 5-fluorouracil) atau CEF (cyclophosphamide, epirubicin dan 5-fluorouracil), sendirian atau dengan terapi endokrin pada wanita muda dengan kanker payudara, meningkatkan risiko menopause dini dari <5% hingga> 40%. (Kim SS, 2011)

Analog hormon pelepas gonadotropin (GnRH) adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar gonadotropin dan hormon seks. Peneliti lain telah berhipotesis bahwa keadaan hipogonadotropik, yang diciptakan oleh agonis GnRH, menurunkan jumlah folikel primordial yang memasuki tahap diferensiasi, yang lebih rentan terhadap kemoterapi. Dalam sebuah penelitian pada hewan, Ataya dkk secara prospektif menunjukkan bahwa agonis GnRH melindungi ovarium terhadap

kerusakan yang disebabkan oleh siklofosamid pada monyet rhesus dengan secara signifikan mengurangi jumlah folikel yang hilang selama kemoterapi (Razeq H, 2019).

Selain itu, baru-baru ini pengembangan terapi berdasarkan analog hormon peptida sebagai target untuk terapi kanker telah diusulkan. Di antara target ini, human gonadotropin releasing hormone tipe I (hGnRH-I) telah diprediksi sebagai agen terapi potensial karena aktivitas antitumor mereka (Huerta-Reyes dkk, 2019).

Penggunaan analog GnRH dalam terapi kanker payudara seringkali disandingkan dengan regimen lain. Percobaan kontrol acak sebelumnya membandingkan ablasi fungsi ovarium medis menggunakan agonis GnRH dengan kemoterapi pada wanita premenopause dengan reseptor hormon positif, dan tidak menemukan perbedaan pada DFS dan OS. Namun, pasien yang menerima agonis GnRH saja menunjukkan kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan dengan mereka yang menerima kemoterapi ajuvan. Dalam penelitian lain, pasien yang menerima GnRH-TAM (Tamoxifen) tidak memiliki efek samping dan mampu menyelesaikan pengobatan. Selain itu, pasien dalam kelompok GnRH-TAM dapat menghindari efek samping dari kemoterapi, termasuk alopecia, infertilitas permanen, masalah memori yang diinduksi kemoterapi dan neutropenia demam (Sa - Nguanraksa D. dkk, 2019).

Menurut Gabriella dkk (2017), meskipun masih terdapat masalah yang diperdebatkan sehubungan dengan terbatasnya jumlah dan kualitas penelitian yang membandingkan supresi ovarium berbasis analog GnRH yang dibandingkan dengan Bilateral Salpingo-oophorectomy BSO dalam pengobatan pasien kanker payudara.

Namun tidak ada bukti yang dilaporkan oleh para peneliti untuk merekomendasikan pilihan pengobatan medis daripada bedah, hal ini karena kedua pendekatan dianggap setara dalam hal hasil onkologis.

Meskipun demikian, penekanan ovarium farmakologis telah secara signifikan menggantikan BSO dari waktu ke waktu, karena keuntungan potensial untuk menghindari komplikasi terkait operasi serta defek dari menopause ireversibel. Dalam konteks ini, pedoman saat ini menyarankan penggunaan analog GnRH dosis bulanan selama dua-tiga tahun dalam kombinasi dengan Tamoxifen selama lima tahun, atau sebagai alternatif, hubungan kedua obat selama dua-tiga tahun dengan penggantian Tamoxifen berikutnya dengan inhibitor Aromatase (Senkus dkk. 2015). Penelitian mengenai perbandingan prosedur ooforektomi dengan Analog GnRH terhadap keluaran pada kanker payudara masih sedikit, dan dalam studi literatur tidak dibandingkan secara langsung. Pada dasarnya, pengaplikasian pemberian GnRH analog dan prosedur ooforektomi sangat berkaitan dengan variabilitas dan pilihan pasien. Walau demikian, penulis menganggap penting untuk membandingkan kedua entitas ini, mengingat masing-masing prosedur memiliki manfaatnya tersendiri.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek outcome pemberian GnRH analog dan tindakan Salpingo-ooforektomi bilateral pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membandingkan Disease Free Survival pemberian GnRH analog dan tindakan Salpingo-ooforektomi bilateral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui DFS pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal yang diberikan GnRH analog
2. Untuk mengetahui DFS pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal yang dilakukan tindakan Ooforektomi.
3. Untuk membandingkan outcome berkaitan Disease Free Survival (DFS) pemberian GnRH analog dan tindakan Salpingo-ooforektomi bilateral pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi maupun masyarakat tentang perbandingan pemberian GnRH analog dan tindakan Salpingo-ooforektomi bilateral terhadap pasien dengan kanker payudara sebagai bukti klinis dalam penanganan kasus tersebut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang angka DFS pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal tipe luminal antara pemberian GnRH

analog dan tindakan Salpingo-ooforektomi bilateral, sehingga dapat diberikan terapi yang tepat.

1.4.3 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan tentang perbandingan pemberian GnRH analog dan tindakan Salpingo-ooforektomi bilateral sebagai terapi pada pasien dengan kanker payudara untuk pengembangan studi dengan perspektif berbeda.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia (Momenimovahed dkk, 2017). Pada tahun 2008, tercatat 8 juta kematian akibat penyakit kanker, dan angka ini diperkirakan mencapai 11 juta pada tahun 2030, dan diperkirakan akan meningkat sebanyak 3,2 juta pada tahun 2050. Kanker payudara merupakan kanker paling umum di kalangan wanita dan salah satu penyebab kematian paling sering dilaporkan di antara mereka. Kanker payudara adalah penyakit multifaktorial dan berbagai faktor berkontribusi terhadap kejadian penyakit ini. Meskipun penyakit ini terjadi di seluruh dunia, insiden, kematian, dan tingkat kelangsungan hidup sangat bervariasi di antara berbagai negara di dunia, dan dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti struktur populasi, gaya hidup, faktor genetik, dan lingkungan (Hortobagyi dkk, 2005).

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel ductus maupun lobulus. Payudara merupakan kanker dengan jumlah tertinggi pada perempuan di dunia dan terdapat kecenderungan peningkatan kasus setiap tahun. Berdasarkan estimasi International Agency for Research on Cancer (IARC), pada tahun 2012, menyebutkan kasus baru kanker payudara adalah sebesar 43,1 per 100.000 perempuan. Dengan angka kematian sebesar 12,9 per 100.000 perempuan. Angka ini lebih tinggi dari data yang dilaporkan pada tahun

2008, yaitu insiden sebesar 39 per 100.000 perempuan dan angka kematian sebesar 13 per 100.000 perempuan (Ferlay dkk, 2012).

Di Indonesia kanker payudara merupakan jenis kanker terbanyak, baik dilaporkan pada perempuan saja, maupun pada seluruh populasi (laki-laki dan perempuan), yang dilaporkan insiden sekitar 40,3 per 100.000 perempuan atau 48.998 kasus baru per tahun. Angka ini memberikan gambaran persentase sebesar 30,5% dari seluruh jenis kanker pada perempuan atau 16,4% dari seluruh jenis kanker untuk semua total populasi (laki-laki dan perempuan). Angka insiden ini meningkat dari estimasi tahun 2008 yaitu 36 per 100.000 perempuan, dengan angka kematian sebesar 16,6 per 100.000 perempuan atau sebanyak 19.750 orang (Bray dkk., 2018).

Kanker payudara adalah salah satu kanker paling umum pada wanita di seluruh dunia, terhitung sekitar 570.000 kematian pada tahun 2015. Lebih dari 1,5 juta wanita (25% dari semua wanita dengan kanker) didiagnosis menderita kanker payudara setiap tahun di seluruh dunia. Di Amerika, diperkirakan 30% dari semua kasus kanker baru (252.710) di kalangan wanita adalah kanker payudara pada tahun 2017. Kanker payudara adalah kanker metastatik dan biasanya dapat berpindah ke organ yang jauh seperti tulang, hati, paru-paru dan otak, hal ini yang menyebabkan penyakit ini tidak dapat disembuhkan (Yi-Sheng dkk, 2017).

Angka kematian kanker payudara diperkirakan meningkat pada tahun 2020 di banyak negara bagian di Eropa (Clèries dkk, 2018). Meskipun prevalensi kanker payudara lebih tinggi di negara maju, namun angka kematian yang lebih tinggi diamati di daerah kurang berkembang (Ghoncheh, et al., 2015). Selanjutnya, 89%

kematian akibat kanker payudara kanker di Amerika Serikat pada tahun 2017 terjadi pada wanita berusia 50 tahun atau lebih. Karena metode terapeutik dan diagnostik yang lebih baik serta pengembangan manajemen kanker payudara yang dilakukan di negara-negara maju, menyebabkan penurunan yang signifikan dalam angka kematian kanker payudara dilaporkan di negara-negara ini (Carioli dkk, 2018).

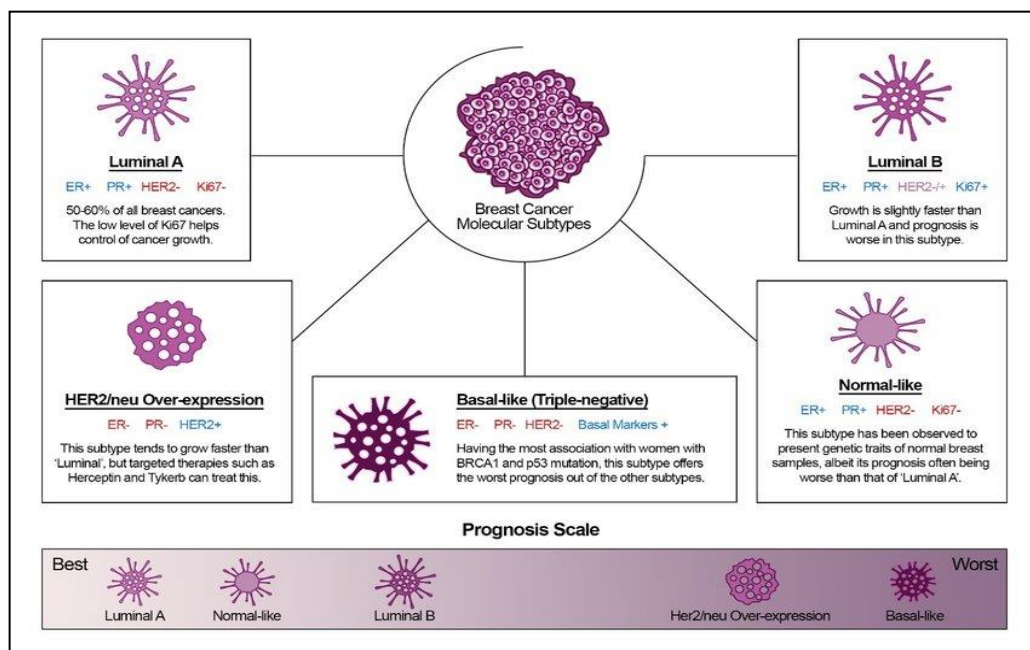
Angka kematian standar usia (ASMR) kanker payudara di dunia adalah 12,9 dan di Afrika memiliki ASMR tertinggi di seluruh dunia (Azubuike dkk, 2018). Angka kematian bervariasi dari enam kasus per 100.000 orang di Asia Timur hingga 20 kasus per 100.000 orang di Afrika Barat. Rasio tingkat kematian terhadap kejadian di Amerika Utara adalah 0,16 yang menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi, dan di Asia antara 0,23 dan 0,48. Sebagian besar negara Asia adalah negara berpenghasilan rendah hingga menengah, oleh karena itu, kanker payudara adalah salah satu penyebab utama kematian di negara-negara ini (Fan dkk, 2015).

Ada banyak faktor risiko yang berpotensi memicu munculnya penyakit ini, di antaranya adalah jenis kelamin, penuaan, estrogen, riwayat keluarga, mutasi gen dan gaya hidup tidak sehat. Sebagian besar kanker payudara terjadi pada wanita dan jumlah kasusnya 100 kali lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria. Meskipun tingkat kejadian kanker payudara di Amerika meningkat dari tahun ke tahun, angka kematian menurun karena skrining dini yang meluas dan terapi medis lanjutan yang dilakukan. Berbagai terapi biologis telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir dan terbukti bermanfaat untuk kanker payudara (Siegel dkk, 2017).

2.2 Klasifikasi

2.2.1 Klasifikasi molekuler

Penggunaan laporan patologi sinoptik standar dengan daftar periksa sangat dianjurkan. Data ini sangat diperlukan untuk manajemen pasien yang optimal (Fragomeni, S. M dkk, 2018). Subtipe molekuler yang berbeda mencerminkan keanekaragaman biologis kanker payudara. Beberapa penelitian telah mengevaluasi varians dalam kekambuhan penyakit sistemik dan kelangsungan hidup di antara subtipe intrinsik Untuk tujuan ini, pekerjaan tambahan telah menunjukkan semakin pentingnya subtipe molekuler dalam risiko kekambuhan lokal-regional bersama dengan fitur klinis dan patologis (Hennigs A dkk, 2016).



Gambar 1. Jenis histologis kanker payudara dan perubahan molekuler (Octavian dkk, 2018)

Tumor payudara diklasifikasikan menjadi lima subtipe intrinsik dengan hasil klinis yang berbeda, yaitu, luminal A, luminal B, HER2 ekspresi berlebih, tumor

basal dan seperti normal. Yang mendasari klasifikasi semacam ini adalah bahwa perbedaan yang mendasari pola ekspresi gen di antara sub tipe kanker mencerminkan perbedaan mendasar dari tumor pada tingkat molekuler (Harbeck dkk, 2019).

Namun, akan ada subpopulasi tumor dalam sub tipe utama yang mengekspresikan fitur molekuler dari sub tipe lain. Klasifikasi molekuler kanker payudara, ini sangat mirip dengan klasifikasi klinis kanker payudara, yang didasarkan pada penanda proliferasi, derajat histologis, ekspresi reseptor estrogen dan progesteron (masing-masing ER dan PgR), serta ekspresi berlebih dari HER2. Sub tipe Luminal (A dan B) biasanya reseptor hormon positif dan membentuk mayoritas (90-95%) reseptor hormon (HR) positif (reseptor ER atau PgR positif), tumor HER2-negatif (Prat dkk, 2015).

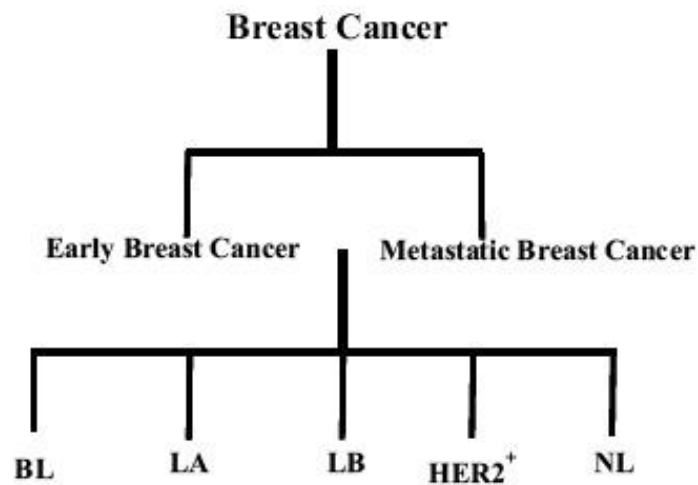
2.2.1.1 Luminal

Setidaknya ada dua sub tipe dalam tumor seperti luminal, yaitu luminal A dan luminal B. Kira-kira, masing-masing tumor luminal A dan luminal B mewakili HER2 [ER + | PR +] (tumor dengan ER atau kepositifan PR dan negatif HER2). dan [ER + | PR +] sub tipe HER2 + (tumor dengan ER atau kepositifan PR dan kepositifan HER2), masing-masing, menggunakan nomenklatur IHC yang diperkenalkan pada bagian sebelumnya. (Hennigs A dkk, 2016) Secara umum, sub tipe luminal membawa prognosis yang baik, dan tumor B luminal memiliki prognosis yang jauh lebih buruk daripada sub tipe luminal A. 1. (Li Z dkk, 2016) HER2 over-expression.

Tumor intrinsik over-ekspresi HER2 merujuk pada tumor yang diidentifikasi menggunakan mammanan ekspresi gen, yang mirip dengan subkelompok ER-PR-HER2 +. Tumor over-ekspresi HER2 ditandai dengan ekspresi berlebih dari gen lain dalam ampikon HER2 seperti GRB7 dan PGAP3 40% hingga 80% dari tumor ini mengandung mutasi TP53. Tumor lebih cenderung memiliki grading tinggi (Alqaisi A dkk, 2014).

2.2.1.2 Tumor basal

Seperti yang dibahas sebelumnya, subtype basal terdiri dari tumor ER-PR-HER2- (triple negative) dengan profil ekspresi yang meniru sel epitel basal dari bagian lain tubuh dan sel-sel myoepithelial payudara normal (Wolff A, dkk, 2013). Tumor basal merupakan 60% hingga 90% kasus triple negativ Tumor ini sangat menarik karena mereka mengikuti kursus klinis yang agresif dan saat ini tidak memiliki bentuk terapi sistemik yang ditargetkan standar. Dibandingkan dengan subtype lain, tumor ini berhubungan dengan usia pasien yang lebih muda, rasio pinggang-pinggul yang tinggi, dan kurangnya menyusui bersama dengan paritas tinggi (Lehman D dkk, 2011).



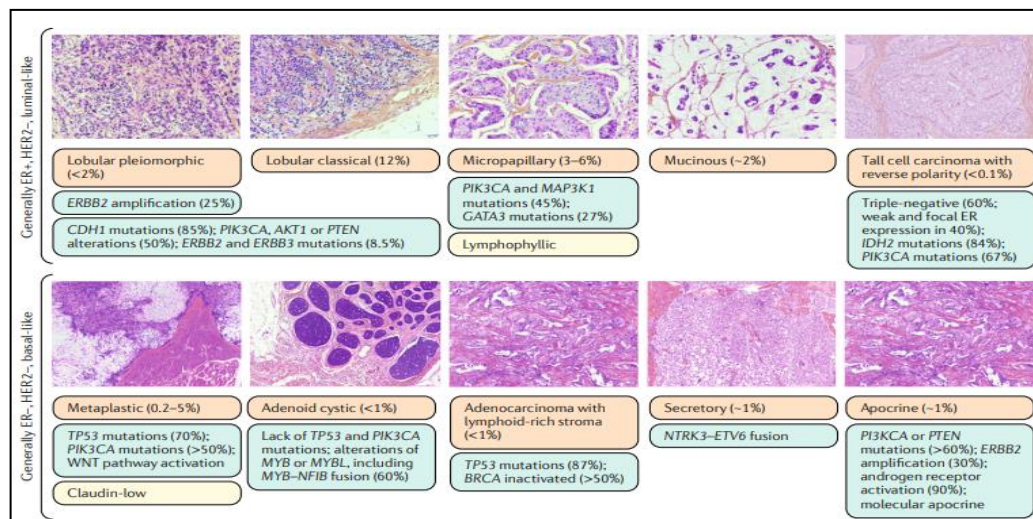
Gambar 2. Klasifikasi kanker payudara menurut subkelas molekuler.

Kata kunci: BL = Basal-like; LA = Luminal-A; LB = Luminal-B; HER2+ = Human epidermal growth factor 2 (HER2)-positive/HER2-enriched/HER2-overexpressing BC; NL = Tumor seperti normal (Funmilola dan Emmanuel, 2019)

2.2.2 Klasifikasi histologis

Sebagian besar keganasan payudara adalah adenokarsinoma, yang merupakan lebih dari 95% kanker payudara. Karsinoma duktal invasif (IDC) adalah bentuk paling umum dari kanker payudara invasif. Secara umum, karsinoma payudara dibagi menjadi karsinoma duktal in situ (DCIS) dan IDC. DCIS adalah proliferasi sel epitel intraduktal maligna yang berpotensi non-invasif yang terbatas pada saluran dan lobulus. (Harbeck dkk, 2019) Karsinoma invasif atau infiltratif mengacu pada proliferasi sel-sel neoplastik ganas yang telah menembus melalui dinding saluran ke dalam stroma (Weigelt B dkk, 2013). Secara mikroskopis, LCIS umumnya meninggalkan arsitektur yang mendasarinya utuh dan dikenali sebagai lobulus; Perubahan atipikal seperti pleomorfisme, mitosis, dan nekrosis tidak ada atau jarang terjadi (Lakhani SR dkk, 2012).

IDC diklasifikasikan ke dalam banyak subtipe histologis sesuai dengan berbagai kriteria, termasuk tipe sel (seperti pada karsinoma apokrin), jumlah, jenis dan lokasi sekresi (seperti pada karsinoma musinoma), fitur arsitektur (seperti pada papiler, tubular, dan mikropapiler) karsinoma), 6 dan profil imunohistokimia (seperti pada karsinoma neuroendokrin) (Lakhani SR dkk, 2012) Invasive lobular carcinoma (ILC) adalah karsinoma payudara invasif utama kedua yang berbeda secara biologis selain IDC yang merupakan 5% -15% dari karsinoma payudara invasive. Sel-sel tumor ILC biasanya bulat, kecil, relatif seragam, dan tidak kohesif dan memiliki pola pertumbuhan yang khas dengan infiltrasi satu file dari stroma (Makki, J, 2015). Insiden ILC tampaknya meningkat, terutama pada wanita pascamenopause, dan temuan ini mungkin, setidaknya sebagian, terkait dengan pengobatan penggantian hormon (Sinn, H.-P dkk. 2013).

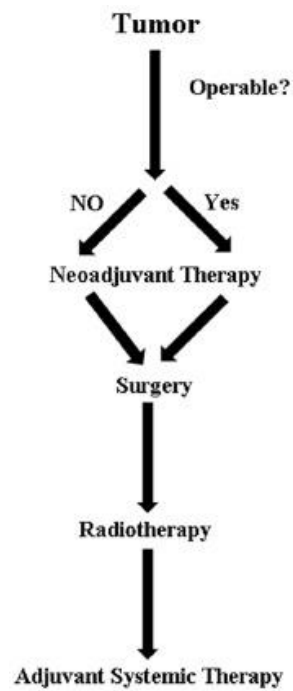


Gambar 3. Jenis histologis kanker payudara dan sel yang terlibat. (Harbeck dkk, 2019)

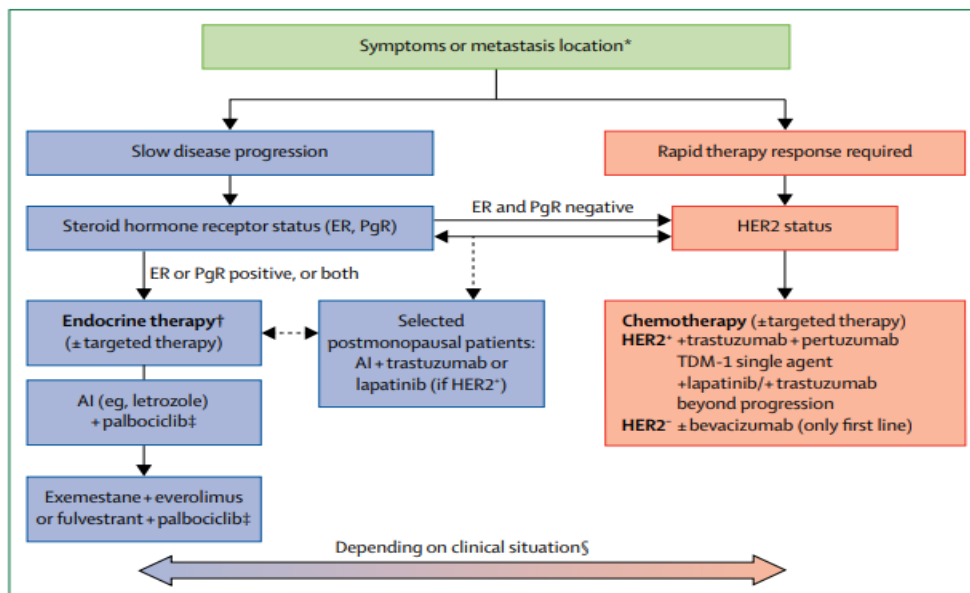
2.3 Prinsip terapi pada kanker metastasis

Terapi kanker payudara melibatkan strategi multimodal dengan kombinasi kemoterapi neoadjuvant, pembedahan tumor yang dapat dioperasi, radioterapi dan kemoterapi adjuvant dan/atau terapi endokrin (Gambar 4) (Funmilola dan Emmanuel, 2019). Pada kondisi kanker lokal stadium lanjut, tidak dapat dioperasi, pendekatan terapi konvensional adalah penggunaan terapi neoadjuvant. Terapi neoadjuvant sistemik dapat membantu dalam mengecilkan tumor serta membuat tumor yang tidak dapat dioperasi dapat dioperasi (Wang dkk, 2017).

Pada kanker payudara HR + / ERBB2- metastatik, pengobatan dini harus berbasis terapi endokrin, biasanya dengan memasukkan penghambat cyclindependent kinase (CDK) 4/6, seperti abemaciclib, palbociclib, atau ribociclib, pada baris pertama atau kedua. (Kabraji S., dkk, 2018) Hal yang sama juga berlaku untuk kanker payudara triple negatif metastatik, di mana kemoterapi sitotoksik adalah satu-satunya pilihan terapi Pada kanker payudara metastasis ERBB2 +, terapi lini pertama standar terdiri dari taxane plus trastuzumab dan pertuzumab, dan konjugat trastuzumab emtansine antibodi-obat sering digunakan sebagai terapi lini kedua. (Tutt A. dkk, 2014).



Gambar 4. Representasi skema strategi pengobatan untuk kanker payudara. (Funmilola dan Emmanuel, 2019)



Gambar 5. Algoritma penanganan kanker payudara dengan metastasis (Tutt A dkk, 2014)

2.3.1 Terapi Hormonal pada Kanker Payudara

Pengobatan hormonal pada kanker payudara ditujukan kepada pasien yang tumornya mengekspresikan reseptor hormon (HR +), untuk estrogen (ER +), untuk progesteron (PR +), atau untuk keduanya. Terapi hormonal dapat diberikan pada penyakit neoadjuvant, adjuvant dan metastasis. Namun Penemu terapi hormon, Sir Thomas Beatson, adalah seorang ahli bedah yang pada tahun 1896 mempresentasikan data yang diperoleh pada serangkaian pasien dengan kanker payudara stadium lanjut, memperhatikan bahwa kelangsungan hidup lebih baik pada pasien yang telah menjalani ooforektomi, dan merekomendasikan prosedur ini sebagai perawatan paliatif. untuk kanker payudara stadium lanjut. (Mādālina dan Codruåa, 2017).

Hormon steroid endogen dan eksogen seperti estrogen dan progesteron telah terlibat dalam patogenesis kanker payudara karena efeknya yang signifikan pada pertumbuhan sel, diferensiasi dan fungsi di payudara dan jaringan lain. Jenis umum obat yang digunakan untuk tujuan ini seperti selective estrogen receptor modulators (SERMs), selective estrogen receptor down-regulators (SERDs), aromatase inhibitor, dan leutinizing hormone releasing hormone agonists (Chlebowski and Anderson, 2012). Tamoxifen memiliki tempat yang baik untuk pencegahan dan pengobatan kanker payudara, tetapi karena efek sampingnya, obat generasi baru telah diperkenalkan, tetapi belum menggantikan tamoxifen dalam praktik klinis (Abdulkareem and Zurmi, 2012).

2.3.1.1 Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)

Kelompok obat ini bertindak sebagai agonis pengikat reseptor estrogen dan memblokir efeknya. Anggota kelompok ini yang paling umum dan berhasil digunakan adalah tamoxifen, yang merupakan antiestrogen nonsteroid yang melawan efek estrogen dan digunakan baik dalam pencegahan maupun pengobatan kanker payudara (Abdulkareem and Zurmi, 2012).

Mekanisme kerja obat ini berfungsi sebagai antiestrogen pada tingkat molekuler dengan mengikat domain pengikatan ligan (AF-2) reseptor estrogen, dan karena strukturnya yang berbeda, mereka menyebabkan perubahan konformasi pada Ligand-binding domain (LBD) yang berbeda dari yang dihasilkan oleh estrogen. Konformasi yang berubah ini mencegah ko-aktivator mengikat AF-2, menghalangi fungsi transaktivasi reseptor. Domain AF-1 tetap tidak terpengaruh dan dapat menyebabkan peningkatan regulasi transkripsi dari gen target. Ini dianggap bertanggung jawab atas aksi agonis parsial SERM (Abdulkareem and Zurmi, 2012). Sebuah laporan dari National Survey Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) yang selesai pada tahun 1997 menunjukkan penurunan 49% dalam kejadian kanker payudara pada wanita yang diberikan 20 mg tamoxifen setiap hari selama lima tahun, dan kanker payudara invasif reseptor estrogen positif menurun sebesar 66%, tetapi tidak ada efek pada tumor negatif reseptor estrogen. Namun, penting untuk mempertimbangkan risiko dibandingkan manfaat kemoprevensi karena obat ini menyebabkan patah tulang dan meningkatkan risiko kanker endometrium dan tromboemboli (Murphy et al., 2012).

Raloxifene adalah jenis SERM lainnya yang memiliki efek estrogenik pada tulang dan lipid dan efek antiestrogenik pada payudara dan rahim, dan telah disetujui untuk pengobatan dan pencegahan osteoporosis pascamenopause (Chlebowski and Anderson, 2012). Telah diamati bahwa penggunaannya selama empat tahun dikaitkan dengan penurunan global 62% pada kanker payudara, serta pengurangan 72% pada kanker payudara invasif. Tidak seperti tamoxifen, raloxifene tidak terkait dengan peningkatan risiko kanker endometrium sehingga mungkin lebih bermanfaat dalam kemoprevensi daripada tamoxifen (Abdulkareem and Zurmi, 2012).

2.3.1.2 Selective Estrogen Receptor Down-Regulators (SERDs)

Ini adalah antiestrogen tanpa aktivitas agonis dan lebih poten daripada SERM. Salah satu jenis yang paling banyak digunakan adalah fulvestrant (ICI182780), yang merupakan antiestrogen steroid. Fulvestrant lebih efektif daripada tamoxifen, dan memiliki afinitas 100 kali lipat lebih tinggi terhadap reseptor estrogen, tanpa aktivitas agonis di dalam uterus. Ini benar-benar dapat memblokir aktivitas stimulasi dari kedua estrogen dan aktivitas agonis parsial dari SERMs (Abdulkareem and Zurmi, 2012).

2.3.1.3 Aromatase Inhibitor

Aromatase inhibitor lebih unggul daripada tamoxifen dalam hal efikasi dan toksisitas, dan memiliki potensi untuk mengurangi tumor reseptor-negatif melalui sinergi dengan inhibitor COX-2. Obat ini memblokir produksi estrogen dari androgen, yang merupakan jalur utama produksi estrogen pada wanita pasca-

menopause dan tidak hamil, serta dari lokasi dan jaringan lain di seluruh tubuh. Estrogen dari jaringan ini meningkatkan kadar estrogen lokal dan memfasilitasi patogenesis kanker payudara. Oleh karena itu, obat ini memblokir enzim yang terlibat dalam biosintesis estrogen (aromatase cytochrome P450 atau estrogen synthetase), dan biasanya terdapat pada wanita pascamenopause. Jenis obat Aminogluthetimide adalah yang pertama digunakan dari kelompok ini, tetapi tidak spesifik dan dapat menghambat sintesis estrogen di banyak jaringan lain selain payudara itu sendiri, dengan efek samping yang buruk. Inhibitor aromatase generasi kedua (AI) dengan potensi dan spesifisitas yang lebih tinggi telah diperkenalkan dan termasuk anastrozole, letozole, dan exemestane. Ini telah dicoba pada kanker payudara stadium lanjut dengan hasil yang menjanjikan dan diyakini dapat menggantikan SERM seperti tamoxifen yang kehilangan potensinya seiring waktu (Abdulkareem and Zurmi, 2012).

Aromatase inhibitor lebih unggul dari tamoxifen baik dalam kemanjuran dan toksisitas, dan memiliki potensi untuk mengurangi tumor reseptor negatif dengan sinergi dengan inhibitor COX-2. Percobaan yang sedang berlangsung masih menguji efektivitas obat ini tidak hanya untuk pengobatan adjuvant. tetapi juga untuk pencegahan primer pada wanita dengan risiko tinggi kanker payudara (Murphy et al., 2012).

2.3.1.4 Leutinizing Hormone Releasing Hormone Agonists

Hormon luteinizing merangsang ovarium untuk memproduksi estrogen. GnRH (seperti Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) menyebabkan

ablasi ovarium dengan menurunkan produksinya sendiri di hipotalamus melalui reaksi reversible (Murphy et al., 2012). Obat ini menghambat pematangan folikel, tetapi tidak dengan folikulogenesis, sehingga kesuburan dapat kembali setelah penghentiannya, contoh umum termasuk buserelin, goserelin, leuprolin dan triptorelin (Abdulkareem and Zurmi, 2012).

2.3.2 Oofektomi pada kanker payudara dan regulasi estrogen

2.3.2.1 Fisiologi dan peran estrogen pada kanker payudara

2.3.2.1.1 Siklus ovarium dan estrogen

Fase folikuler dimulai dari hari pertama menstruasi hingga ovulasi. Faktor yang berpengaruh pada tingkat FSH pada fase luteal akhir terkait dengan peningkatan sekresi pulsatil GnRH sekunder akibat penurunan kadar estradiol dan progesteron. SH mengaktifkan enzim aromatase dalam sel granulosa, yang mengubah androgen menjadi estrogen. Reseptor FSH ada secara eksklusif pada membran sel granulosa. Peningkatan kadar FSH selama fase luteal akhir menyebabkan peningkatan jumlah reseptor FSH dan akhirnya peningkatan sekresi estradiol oleh sel granulosa. Peningkatan sekresi estradiol tampaknya meningkatkan jumlah total reseptor estradiol pada sel granulosa. (Marieb dkk, 2013)

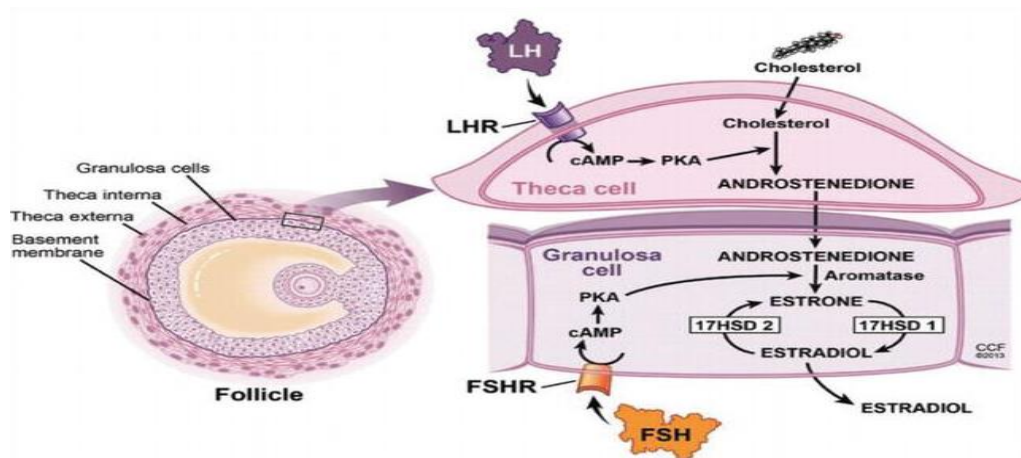
FSH menstimulasi pembentukan reseptor LH pada sel granulosa yang memungkinkan sekresi sejumlah kecil progesteron dan 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) yang dapat memberikan umpan balik positif pada hipofisis. Berbeda dengan sel granulosa, reseptor LH terletak pada sel teka selama semua tahap siklus menstruasi. Pada manusia, androstenedion kemudian diangkut ke sel-sel granulosa di

mana aromatized menjadi estrone dan akhirnya dikonversi menjadi estradiol oleh 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase tipe I yang dikenal sebagai hipotesis dua sel, dua gonadotropin dari regulasi estrogen. sintesis dalam ovarium manusia. (Patricio, B 2019)

Tabel 1. Tingkat Produksi Steroid Seks pada berbagai siklus ovarium

Steroid seks	Tingkat produksi harian		
	Folikular awal	Preovulatory	Mid-luteal
Progesterone (mg)	1	4	25
17 α -Hydroxyprogesterone (mg)	0.5	4	4
Dehydroepiandrosterone (mg)	7	7	7
Androstenedione (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosterone (μ g)	144	171	126
Estrone (μ g)	50	350	250
Estradiol (μ g)	36	380	250

Tingkat estrogen naik dan turun dua kali selama siklus menstruasi. Kadar estrogen meningkat selama fase pertengahan folikuler dan kemudian turun dengan cepat setelah ovulasi. Ini diikuti oleh peningkatan sekunder kadar estrogen selama fase pertengahan luteal dengan penurunan pada akhir siklus menstruasi. Peningkatan sekunder estradiol sejajar dengan peningkatan kadar progesteron serum dan 17 α -hidroksiprogesteron. (Patricio, B 2019)

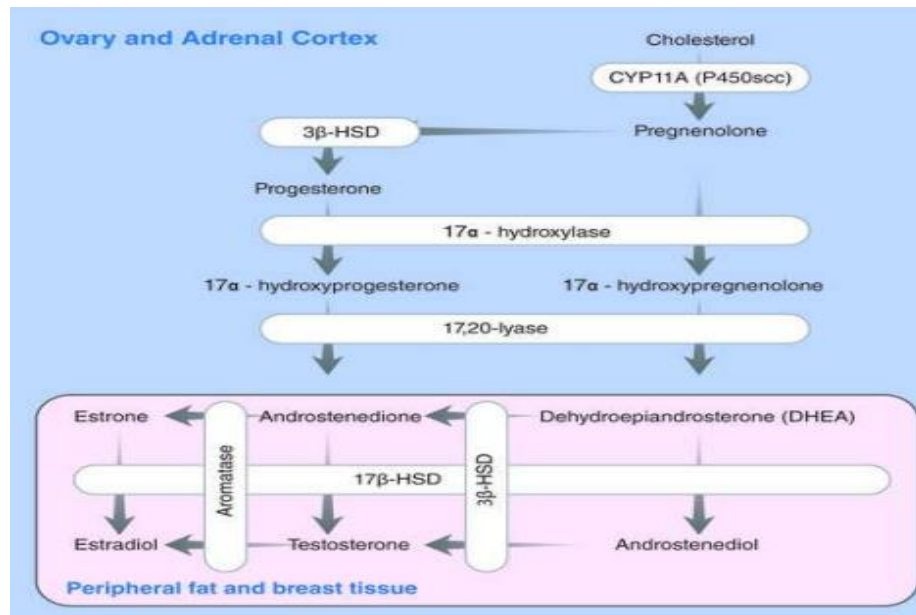


Gambar 6. Hipotesa dua sel, dua-gonadotropin tentang regulasi sintesis estrogen dalam ovarium manusia (Marieb dkk, 2013)

2.3.2.1.2 Metabolisme dan transport estrogen

Dalam aliran darah, steroid diangkut ke jaringan target oleh protein pembawa seperti albumin, sementara globulin pengikat hormon seks (SHBG) memainkan peran dominan dalam pengangkutan androgen dan E2. SHBG dan albumin yang merupakan fraksi hormon bebas yang mampu berdifusi melintasi membran sel untuk kemudian kompleks dengan reseptor hormon intraseluler. Juga telah dilaporkan bahwa SHBG dapat diinternalisasi dalam kompleks dengan ligan steroidnya melalui megalin reseptor endositosis. (Samavat, H dkk, 2015)

Estrogen dimetabolisme dan dinonaktifkan terutama di hati dan ginjal melalui berbagai proses seperti glukuronidasi, hidroksilasi, dan sulfasi. Proses-proses ini umumnya meningkatkan kelarutan air E2 dan memungkinkan ekskresi dalam urin dan empedu. Menariknya, jaringan payudara juga dapat menonaktifkan estrogen dengan glukuronidasi yang meningkatkan kemungkinan terapi di daerah ini. (Thomas, M. P dkk, 2013).



Gambar 7. Biosintesis dan transport estrogen ke perifer (Marieb dkk, 2013)

2.3.2.1.3 Mekanisme dependen dan independen reseptor estrogen pada kanker payudara

2.3.2.1.3.1 ER Dependen

Mekanisme dependen ER melibatkan pengikatan hormon ke ER nuklear, yang kemudian membentuk dimer dan mengikat elemen respons estrogen (ERE) di daerah pengatur gen responsif estrogen untuk mengubah ekspresi gen, yang disebut sebagai jalur pensinyalan genomik klasik. (W. Yue, dkk 2013). ER yang berhubungan dengan membran plasma meningkatkan kadar messenger kedua dan mengaktifkan berbagai reseptor tirosin kinase. Pembelahan sel yang dimediasi reseptor dapat meningkatkan proliferasi sel dan akumulasi kerusakan DNA dengan peristiwa mutasional (S. Thongprakaisang, dkk, 2013)

2.3.2.1.3.2 ER Independen

Dalam jalur independen ER, efek karsinogenik dari estrogen diyakini terjadi melalui aksi estrogen metabolit. Metabolisme estrogen yang diatur oleh enzim CYP fase I memediasi hidroksilasi estradiol dan estron. Pembentukan katekol estrogen, 2-hydroxyestrone / estradiol (2-OH-E1 / E2) atau 4 hydroxyestrone / estradiol (4-OH-E1 / E2), dikatalisis oleh CYP1A1 dan CYP1B1. Metabolisme oksidatif lebih lanjut dari katekol mengarah pada pembentukan 2,3- dan 3,4 kuinon yang dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui depurinasi. (R.J. Santen dkk 2015) Kuinon ini dapat direduksi menjadi semiquinon oleh CYP reductase, dan proses ini dapat membentuk siklus redoks untuk menghasilkan ROS yang dapat menyebabkan kerusakan DNA oksidatif. (L.P. Hemachandra dkk, 2014)

2.4 Estrogen dan stem sel kanker

Jumlah sel induk mammae berfluktuasi selama siklus reproduksi dengan tingkat tertinggi ketika progesteron mencapai maksimum pada fase diestrus luteal. Ovariectomi, pengobatan dengan inhibitor aromatase letrozole dan aromatase menunjukkan penurunan jumlah sel induk mammae. (M.A. Velasco-Velazquez dkk, 2012) Studi menunjukkan bahwa meskipun estradiol dan progesteron diperlukan untuk peningkatan sel induk mammae, estrogen dapat bertindak sebagai faktor utama karena penghambatan sintesis estrogen saja dapat mengurangi populasi dan aktivitas sel induk. (Asselin-Labat M-L, 2010)

2.5 Prosedur ooforektomi pada kanker payudara

2.5.1 Efek prosedur ooforektomi pada kanker payudara

Ooforektomi mengurangi risiko yang signifikan (90%) untuk mengembangkan kanker payudara pada wanita sehingga menunjukkan pilihan yang masuk akal, satu kali dan hemat biaya untuk terapi ajuvan pada tumor hormon sensitif pra dan perimenopause dan strategi yang efektif untuk pencegahan kanker ovarium. (Rohilla M dkk, 2019). Namun demikian, Kotsopoulos dkk, menyatakan, tidak ada hubungan statistik yang signifikan ditemukan antara RRSO dan hasil kelangsungan hidup di antara pasien dengan mutasi BRCA dalam analisis prospektif terbesar. (Kotsopoulos J dkk, 2017) Demikian juga Heemskerk-Gerritsen dkk telah memperoleh hasil bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara RRSO dan risiko. (Heemskerkgerritsen B A Mdkk, 2015).

2.5.2 Preventif

Dalam studi awal, ooforektomi dikaitkan dengan pengurangan substansial dalam risiko kanker payudara primer, ooforektomi dianggap mampu mencegah kematian akibat kanker dan dapat mencegah kanker payudara sekunder (kontralateral). (Metcalf K dkk 2015)

Studi terbaru menemukan bahwa RRSO dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam kejadian BC pada wanita dengan mutasi BRCA1 / 2 yang tidak memiliki riwayat BC (HR = 0,58, 95% CI = 0,37 - 0,78). Selain itu, RRSO juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup wanita dengan BC (HR = 0,33, 95% CI = 0,28 - 0,38). (Xiao Y-L dkk, 2018). Studi yang dilakukan Xiao Li et al juga

menyarankan bahwa RRSO dapat mengurangi risiko BC untuk 45% pada wanita yang memiliki mutasi pada BRCA tanpa riwayat BC. (Li X, dkk, 2016)

2.6 Mortalitas

Kelly dkk melakukan studi pada 345 wanita yang menjalani ooforektomi setelah diagnosis kanker payudara. Kelangsungan hidup 20 tahun untuk seluruh kelompok pasien adalah 77, 4%. Hazard ratio yang dikaitkan dengan kanker payudara pada wanita yang menjalani ooforektomi adalah 0,38 (95% CI, 0,19-0,77; $P = 0,007$) untuk pembawa BRCA1 dan 0,57 (95% CI, 0,23-1,43; $P = 0,23$) untuk operator BRCA2. (Metcalf K dkk 2015) Finch dkk melaporkan bahwa tingkat kematian dari semua penyebab digabungkan sebelum usia 70 tahun berkurang sebesar 77% pada wanita dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 yang menjalani ooforektomi. (Finch AP dkk, 2014)

Dalam penelitian serupa, Domchek dkk melaporkan rasio odds 0,35 (95% CI, 0,19-0,67) untuk ooforektomi dan mortalitas spesifik kanker payudara di kalangan wanita dengan riwayat kanker payudara. (Domchek SM dkk, 2010). KJ dkk pada tahun 2017 mengemukakan bahwa manfaat klinis lebih tinggi (88%) pada kelompok BSO dibandingkan dengan kelompok agonis GnRH (69%) dengan periode kelangsungan hidup bebas perkembangan yang lebih lama pada kelompok BSO. (KJ dkk, 2017)

Dalam sebuah studi kohort historis dari 234 pembawa mutasi BRCA1 dengan kanker payudara dari Polandia, Huzarski dkk menemukan bahwa ooforektomi dikaitkan dengan 70% penurunan mortalitas (HR, 0,30 [95% CI, 0,12-0,76]; $P =$

0,01). (Huzarski T dkk. 2013). Valentini dkk juga menemukan dalam analisis multivariat bahwa ooforektomi dikaitkan dengan penurunan 80% dalam mortalitas (SDM, 0,20 [95% CI, 0,06-0,62]; P = 0,006). (Valentini A, dkk, 2013)

Tabel 2. Studi yang membandingkan berbagai modalitas pengobatan yang tersedia dan hasilnya pada kanker payudara metastatik
(Rohilla dkk, 2015)

Penulis (ref.)	Status reseptor hormon	Jenis studi	Pengobatan yang terima	Keluaran
Ingle dkk, 2006	Tidak diketahui	RCT (53)	Ovarian Ablation surgery (OAS) versus Tamoxifen(T)	Tidak ada perbedaan hasil
Buchanan et al. [26])	Semua jenis HR	RCT (122)	OA(S) versus T	Tidak ada perbedaan hasil
Boccardo et al. [3]	HR-ve, status HR yang tidak diketahui	RCT (48)	OA(S/XRT)versus OA+T versus Goserelin (G) versus G+T	Tidak ada perbedaan hasil
Sawka et.al	HR+, Semua jenis HR	RCT (39)	OA(S/ Irradiation-XRT)versus T	Tidak ada perbedaan hasil
Crump et.al	HR+, status HR yang tidak diketahui	Meta-analysis	T versus OA	Tidak ada perbedaan
Taylor et.al	Semua jenis HR	RCT (136)	BSO (n = 67) or G (n = 69).	Tidak ada perbedaan hasil
Love et.al	Semua jenis HR	RCT (709)	BSO+T versus observation	5 tahun tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit dari kelompok pengobatan adalah 75% dan 58% untuk

				kelompok pengamatan. Tingkat kelangsungan hidup keseluruhan adalah 78% untuk kelompok pengobatan dan 70% untuk kelompok pengamatan. Hanya wanita yang memiliki tumor ER + ve yang diuntungkan.
SOFT Trial, 2015	HR+ , HER-2-Negative	RCT (3066)	5 years of T, T plus OA or exemestane plus OA	Menambahkan OA ke T tidak memberikan manfaat yang signifikan pada populasi penelitian secara keseluruhan. Pada premenopause, penambahan OA meningkatkan outcome penyakit
Suh KJ et al. [19]	HR-+ve, HER2 negatif baik penyakit berulang atau metastasis	Retrospective Study (66)	Aromatase inhibitors with GnRH agonists in 64% and BSO in 36%.	Manfaat klinis lebih tinggi (88%) pada kelompok BSO dibandingkan dengan kelompok agonis GnRH (69%) dengan kelangsungan hidup bebas perkembangan yang lebih lama pada kelompok

				BSO.
TEXT Trial 2018, [23]	HR+, HER-2- Negative	RCT (2672)	5 years of T, T plus OA or exemestane plus OA.	Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan yang lebih tinggi daripada T saja. Penggunaan exemestane plus OA menghasilkan tingkat kebebasan yang lebih tinggi dari pengulangan

2.7 Biaya operasional

Analisis biaya di Amerika Serikat menunjukkan bahwa ooforektomi lebih hemat biaya daripada pengobatan GnRHa, terutama penekanan ovarium akan dipertimbangkan selama lebih dari dua tahun. (Hagemann AR, dkk, 2011) Baru-baru ini, Kwon dkk mengkonfirmasi perbedaan biaya yang signifikan tergantung pada strategi OA yang dipilih. GnRHa menghasilkan ICER yang jauh lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan BSO untuk kanker payudara (443.376 \$ AS vs 102.290 \$ AS). (Kwon JS dkk, 2016).

2.8 Terapi GNRH analog pada kanker payudara

2.8.1 Fisiologi dan peran GNRH pada sel kanker

2.8.1.1 Fisiologi GNRH pada reproduksi

Sejumlah penelitian observasional telah menyarankan manfaat dari supresi agonis gonadotropin-releasing hormone (GnRH) fungsi ovarium, tetapi data dari uji coba terkontrol secara acak (RCT) tetap beragam (Elgindy dkk, 2013). RCT substansial terbaru pada wanita dengan kanker payudara menemukan bukti penurunan risiko kegagalan ovarium dengan pengobatan goserelin selama kemoterapi, dan meta-analisis juga melaporkan hasil yang bervariasi (Moore dkk, 2015; Elgindy dkk, 2015). Percobaan pada wanita dengan limfoma Hodgkin juga melaporkan hasil yang bervariasi (Demeestere dkk, 2016).

Human GnRH-I (hGnRH-I) adalah hormon dekaeptida yang pertama kali dijelaskan pada tahun 1971 oleh kelompok Schally. Hormon ini diproduksi dalam hipotalamus oleh neuron GnRH untuk dilepaskan secara pulsatile ke dalam sirkulasi portal hipofisis untuk bertindak terutama pada hipofisis anterior, kemudian terikat pada reseptornya, hGnRH-I, dalam sel gonadotropik untuk menstimulasi sintesis dan sekresi hormon gonadotropik hipofisis: hormon luteinizing (LH) dan hormon perangsang folikel (FSH). Dalam gonad, gonadotropin memicu gametogenesis serta sintesis dan pelepasan hormon seks steroid pada wanita dan pria. Demikian juga, steroid gonad dapat mengatur sekresi hGnRH-I melalui umpan balik positif dan negatif. (Kaprra A dkk, 2018)

Dua mode sekresi GnRH yang berbeda telah dijelaskan: mode pulsatile dan surge. Mode pulsatile mengacu pada pelepasan GnRH secara episodik, di mana ada pulsa sekresi GnRH yang berbeda ke dalam sirkulasi portal dengan konsentrasi GnRH yang tidak terdeteksi selama interval antar-pulsasi. Mode surge GnRH terjadi

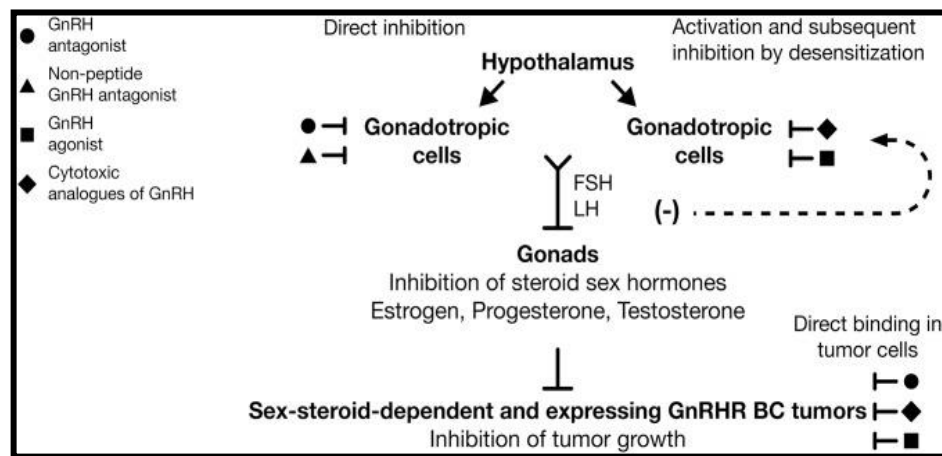
pada wanita selama fase pra-ovulasi di mana keberadaan GnRH dalam sirkulasi portal tampaknya persisten. (Skorupskaite K dkk, 2014)

Efek bifasik estradiol pada sekresi gonadotropin telah lama terbentuk dan penting untuk siklus menstruasi normal, dengan umpan balik negatif awal (penekanan FSH yang lebih besar) dan umpan balik positif berikutnya (lebih menonjol untuk LH). (Hall dkk, 2016) Neuron KNDy dalam nukleus infundibular pada manusia dan nukleus arkuata pada mamalia lain memediasi umpan balik estrogen negatif. Estrogen menekan pelepasan kisspeptin dan neurokinin B dari neuron KNDy, yang mengurangi input stimulasi mereka ke neuron GnRH. (Navarro VM dkk, 2011).

2.8.1.2 Peran GNRH pada sel tumor

2.8.1.2.1 Antiproliferatif

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa reseptor estrogen α ($ER\alpha$) memediasi ekspresi aktif c-fos 17β -estradiol (E2), yang diinduksi sebagai gen respon awal langsung dalam garis sel kanker payudara positif- $ER\alpha$ kemudian mengaktifkan SRE dalam sel-sel kanker payudara melalui kaskade Ras / MAPK oleh E2 (tergantung- $ER\alpha$) dan faktor pertumbuhan (ER-independen). (Girgert R, dkk 2014) Agonis GnRH tidak mempengaruhi aktivasi elemen respons estrogen yang disebabkan oleh E2. Proses ini menyebabkan pengurangan proliferasi sel kanker yang disebabkan oleh E2. (Girgert R, 2012)



Gambar 8. Penggunaan analog GnRH sebagai terapi terhadap kanker payudara

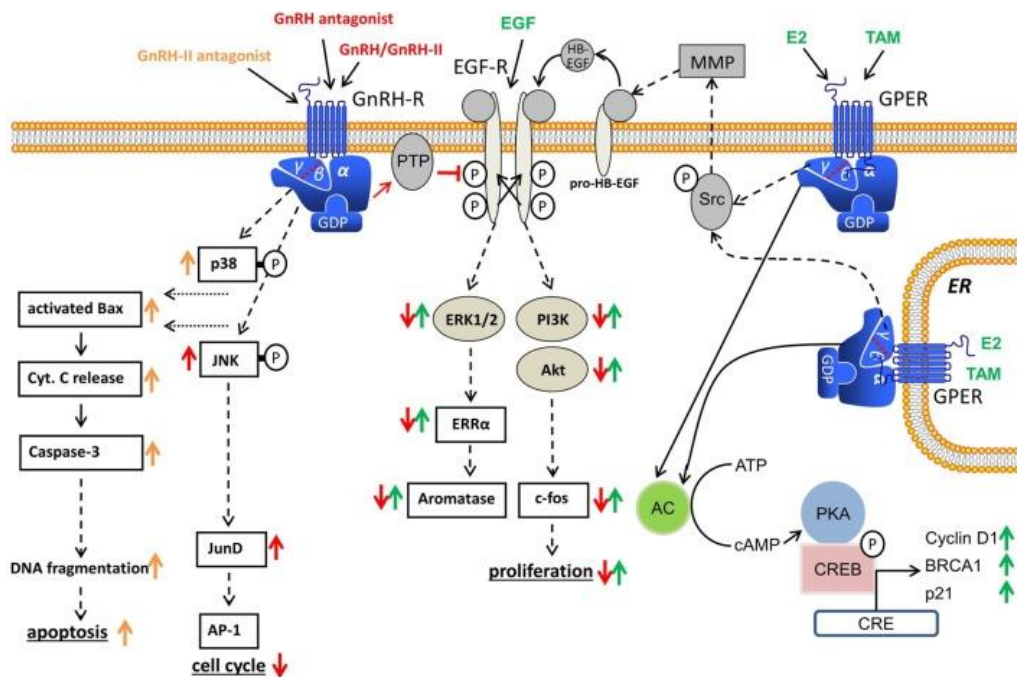
Aktivasi PTP yang disebabkan oleh GnRH juga menghambat G-protein $\beta\gamma$ Src / MMP / HB-EGF yang dimediasi oleh kaskade pensinyalan reseptor estrogen yang ditambah G-protein-digabungkan (GPER, GPR-30), yang merupakan reseptor terikat-membran untuk estrogen, yang memainkan peran penting dalam kanker payudara, yang tidak menunjukkan ekspresi reseptor estrogen α ($ER\alpha$). (Girgert R, 2017)

Antagonis GnRH menyebabkan pengurangan pertumbuhan sel yang tergantung waktu dan dosis dengan menginduksi kematian sel apoptosis pada beberapa sel kanker manusia. Apoptosis yang diinduksi oleh antagonis GnRH-II diaktivasi melalui kaskade intrinsik melalui protein kinase teraktivasi mitogen teraktivasi (MAPKs) p38- dan stimulasi yang diinduksi JNK dari faktor proapoptosis Bax, bersama dengan hilangnya potensi membran mitokondria, pelepasan sitokrom, dan aktivasi caspase-3. (Montagnani M dkk, 2009)

2.8.1.2.2 Antimetastatik

Penelitian yang lebih baru melaporkan bahwa ekspresi reseptor GnRH terdeteksi pada 67% kasus hiperplasia (4 dari 6), pada 100% kasus fibroadenoma jinak (3 dari 3), pada 100% kasus karsinoma in situ (4 dari 4), dan dalam 71% kasus kanker payudara ganas (22 dari 31). (Grundker C dkk, 2016). Telah ditunjukkan bahwa 74% dari TNBC (n = 42) memiliki ekspresi reseptor GnRH. (Fost C dkk, 2011)

TNBC diyakini sangat agresif dan memiliki prognosis yang buruk. Situs yang paling sering untuk pembentukan metastasis pada kanker payudara adalah tulang, diikuti oleh paru-paru dan hati. Pengembangan metastasis tulang oleh MDA-MB-435 sel TNBC dihambat oleh pengobatan dengan analog GnRH yang menunjukkan bahwa analog GnRH mungkin memiliki pengaruh pada biologi sel kanker payudara yang bersirkulasi serta mempengaruhi langkah pertama metastasis kanker payudara termasuk EMT, migrasi, dan invasi seperti yang telah diketahui dari data in vitro. (Schubert A, dkk, 2011).



Gambar 9. Transduksi sinyal reseptor hormon pelepas gonadotropin (GnRH) pada sel kanker

2.8.1.2.3 Penggunaan analog GNRH pada terapi kanker payudara

2.8.1.2.3.1 GNRH agonis

Aplikasi klinis agonis GnRH dibatasi oleh waktu paruhnya yang pendek (2-4 menit), untuk alasan ini pengembangan agonis kerja-panjang didasarkan pada dua kriteria utama: pertama, mereka berasal dari hGnRH-I asli dengan menambahkan asam D-amino pada posisi nomor 6, 9, atau 10 daripada asam L-amino. Kedua, karena peran penting NH₂ dan COOH termini berperan dalam mengikat reseptor untuk meningkatkan waktu paruh dan waktu hunian reseptor. Semua modifikasi ini telah meningkatkan kemampuan agonis-agonis ini untuk mengaktifkan reseptor mereka beberapa ratus kali lipat dibandingkan dengan asli hGnRH-I.

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Leonard dkk (2017), menunjukkan bahwa penggunaan goserelin analog GnRH memberikan beberapa perlindungan

fungsi ovarium selama kemoterapi untuk kanker payudara dini. Efeknya tampak tergantung pada usia, hasil menjadi kurang jelas untuk wanita yang lebih tua dari 40 tahun. Mungkin ukuran sampel relatif dalam dua kelompok usia menyumbang beberapa perbedaan ini, yang ditekankan oleh sedikit ketidakseimbangan pengacakan pada kelompok usia yang lebih tua. Hasil analisis AMH, meskipun hanya dalam subkelompok, menunjukkan penurunan yang sangat nyata pada penanda cadangan ovarium ini pada semua wanita, dan dengan demikian perlindungan cadangan ovarium kemungkinan kecil.

2.8.1.2.3.1.1 Triptorelin

Triptorelin (Decapeptyl) adalah GnRHa dekapeptida sintesis, yang tersedia dalam 1 bulan (3 mg), 3 bulan (11,25 mg) dan 6 bulan (22,5 mg) berkelanjutan-rilis formulasi untuk pemberian intramuskuler. Data dari percobaan SOFT telah melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan 5 tahun tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit pada pasien yang diobati dengan tamoxifen plus analog GnRH dibandingkan dengan tamoxifen saja. (Burstein HJ, 2017)

Meskipun demikian di atas, penambahan GNRHa ke tamoxifen dalam SOFT Trial secara signifikan meningkatkan 5-tahun kelangsungan hidup bebas penyakit (dan BCFI (interval bebas BC) (HR 0,75, 95% CI 0,59-0,96; $p = 0,02$) dibandingkan dengan tamoxifen saja, setelah penyesuaian untuk kovariat dalam model bahaya proporsional Cox multivariabel. (Ribi K, 2016)

Selain itu, dalam analisis terbaru SOFT, 8-tahun DFS secara signifikan meningkat pada kelompok OFS (supresi fungsi ovarium) plus tamoxifen

dibandingkan dengan kelompok tamoxifen saja [83,2 vs 78,9% (HR 0,76, 95% CI 0,62-0,93; $p = 0,009$)]; juga peningkatan dalam 8 tahun BCFI (HR 0,76, 95% CI 0,61-0,95). Dari catatan, keseluruhan survival 8 tahun ditingkatkan pada kelompok OFS plus tamoxifen dibandingkan dengan kelompok tamoxifen saja [93,3 vs 91,5% (HR 0,67, 95% CI 0,48-0,92)]. (Pagani O dkk, 2017)

Juga, kelompok Del Mastro dan Recchia menunjukkan peningkatan dalam tingkat kelangsungan hidup 5 dan 10 tahun dengan GnRH-a dibandingkan dengan penelitian tanpa agonis. Bukti serupa telah dipublikasikan, berdasarkan 11 906 pasien kanker payudara muda yang diacak dalam 16 percobaan, yang menyimpulkan bahwa penambahan GnRH-a ke tamoxifen, kemoterapi, atau keduanya, mengurangi kekambuhan sebesar 12,7% ($p < 0,02$) dan kematian setelah kambuh sebesar 15% ($p < 0,03$). (Del Mastro L dkk, 2014)

Kombinasi OFS plus exemestane memberikan manfaat dibandingkan dengan tamoxifen saja dalam hal tingkat 5-tahun DFS (HR 0,68, 95% CI 0,53-0,86), BCFI (HR 0,64, 95% CI 0,49-0,83) dan DRFI (HR 0,71, 95% CI 0,52-0,96), tetapi bukan OS (HR 0,97, 95% CI 0,68-1,40), dalam populasi penelitian keseluruhan. (Bellet M dkk, 2016) Hasil serupa terlihat sehubungan dengan tingkat 8-tahun DFS (HR 0,65, 95% CI 0,53-0,81), BCFI (HR 0,64, 95% CI 0,51-0,81), DRFI (HR 0,73, 95% CI 0,55-0,96)) dan OS (HR 0,85, 95% CI 0,62-1,15) dalam kelompok OFS plus exemestane dibandingkan dengan kelompok tamoxifen saja dalam analisis SOFT yang diperbarui. Di antara OFS plus penerima exemestane, DFS 8 tahun adalah 85,9%; OS 8-tahun adalah 92,1%. (Fleming G dkk, 2017) Kelangsungan hidup bebas penyakit pada 5 tahun adalah 91,1% pada kelompok penekan ovarium-exemestane

dan 87,3% pada kelompok penekan tamoxifen-ovarium (rasio bahaya untuk kekambuhan penyakit, kanker invasif kedua, atau kematian, 0,72; interval kepercayaan 95% [CI], 0,60 hingga 0,85; $P < 0,001$). (Regan M dkk 2016)

2.8.1.2.3.1.2 Goserelin

Goserelin adalah GnRHa yang disetujui pada tahun 1989 oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan BC sebagai terapi endokrin adjuvan karena kemampuannya untuk mengurangi konsentrasi estrogen yang beredar. Satu studi menunjukkan bahwa, pada pasien premenopause dengan ER-positif BC, Goserelin menawarkan alternatif yang setara dan ditoleransi dengan baik untuk kemoterapi. Dalam hal ini, Goserelin juga dapat menampilkan DFS yang setara dibandingkan dengan kemoterapi sitotoksik, tetapi dengan profil keamanan yang lebih baik.

Dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Leonard dkk (2017), menunjukkan bahwa, status menstruasi mungkin tidak dapat diandalkan kecuali berdasarkan catatan harian, dan sementara bukti amenore jelas ditemukan, menstruasi yang jarang atau tidak teratur dapat mengindikasikan POI yang baru mulai. Percobaan ini dilakukan untuk menetapkan apakah penggunaan goserelin pada wanita yang memerlukan kemoterapi untuk kanker payudara yang tidak sensitif terhadap hormon yang dapat dioperasi atau untuk siapa penekanan ovarium tidak dianggap sebagai bagian pengobatan yang diperlukan, dapat mengurangi risiko POI. Hasil utama ini adalah prevalensi amenore pada 12-24 bulan, yang kedua dikombinasikan dengan peningkatan konsentrasi hormon perangsang folikel (FSH) yang memberikan prevalensi POI.

Dalam sebuah temuan yang tidak terduga, studi POEMS-SWOG S0230 menunjukkan bahwa angka kematian 4 tahun pada kelompok GnRH-a secara signifikan lebih rendah. Studi praklinis telah menunjukkan bahwa penggunaan analog GnRH dikaitkan dengan penghambatan pertumbuhan, pengurangan metastasis, dan kematian sel apoptosis pada model xenograft kanker payudara rangkap tiga negatif, dan ini dapat menjelaskan hasil ini. (Moore HC dkk, 2015). Dalam studi STAGE, pada 204 pasien yang diobati dengan terapi neoadjuvant 24 bulan dengan goserelin plus anastrozole atau tamoxifen, kombinasi dengan anastrozole mencapai ORR yang jauh lebih baik daripada goserelin plus tamoxifen (70,4% vs 50,5%; 95% CI, 6,5-33,3 ; P = 0,004) (25). ORR yang dicapai oleh kelompok anastrozole lebih baik dibandingkan dengan ORR yang dicapai dengan kemoterapi pada pasien B luminal tetapi percobaan acak definitif diperlukan. (Masuda N dkk 2012)

Uji coba ABCSG-12 mengacak wanita premenopause dengan ER + awal SM untuk menerima 3 tahun OFS dengan goserelin yang dikombinasikan dengan tamoxifen atau anastrozole. Pasien yang memenuhi syarat memiliki prognosis yang baik (75% memiliki tumor T1, G1-2, hanya 30% memiliki penyakit simpul-positif) dan tidak ada yang menerima kemoterapi tambahan (5% menerima kemoterapi neoadjuvan). Pada median follow-up 62 bulan, > 2 tahun setelah penyelesaian pengobatan, tidak ada perbedaan dalam DFS antara pasien yang menggunakan tamoxifen versus anastrozole (HR 1,08, 95% CI, 0,81-1,44; P = 0,591), tetapi OS lebih buruk dengan anastrozole dibandingkan dengan tamoxifen (HR 1,75, 95% CI, 1,08-2,83; P = 0,02). (Pfeiler G dkk, 2011)

Wu dkk dalam studi retrospektifnya mengamati Status respon pada 6 bulan, tingkat manfaat klinis keseluruhan adalah 87,5% dan 70,0% pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, masing-masing. Rata-rata kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol adalah 27,9 dan 16,9 bulan, masing-masing. Tingkat PFS 1-, 2-, dan 3 tahun masing-masing adalah 87,5%, 66,2%, dan 49,7%, masing-masing, pada kelompok perlakuan dan masing-masing 59,2%, 38,8%, dan 35,3%, pada kelompok kontrol ($p = 0,076$). Tingkat kelangsungan hidup keseluruhan (OS) 1, 2, dan 3 tahun masing-masing adalah 100%, 87,2%, dan 76,6%, pada kelompok perlakuan dan masing-masing 90,0%, 74,2%, dan 55,8%, pada kontrol. grup ($p = 0,048$). (Noguchi, S., dkk, 2015).

2.8.1.2.3.2 GNRH antagonis

2.8.1.2.3.2.1 Cetrorelix

Cetrorelix adalah antagonis GnRH yang telah terbukti aman dan efektif dalam menghambat sekresi gonadotropin. Saat ini, FDA mengindikasikan penggunaan antagonis ini untuk menghambat peningkatan LH prematur pada hiperstimulasi ovarium terkontrol (COH). (Szabó I dkk, 2015)

Efek antitumor langsung Cetrorelix di BC telah dilaporkan dalam sampel dari pasien yang didiagnosis dengan TNBC, dalam model seluler seperti garis sel TNBC (HCC1806 dan HCC1937), garis sel tumor responsif-estrogen MCF-7, dan dalam xenografts dilakukan dengan garis sel MCF-7 pada tikus telanjang, administrasi Cetrorelix menghasilkan penurunan yang signifikan dari proliferasi sel. Di sisi lain,

aktivitas antimetastatik yang terkait dengan aktivasi hGnRHR-I pada tumor payudara oleh administrasi Cetrorelix dikonfirmasi. Dalam hal ini, antagonis ini mengurangi pembentukan metastasis oleh garis sel MDA-MB-231 dalam model tikus. (Schubert A dkk, 2011)