

Evaluation Of The Effect Of Trastuzumab And Non-Trastuzumab Therapy On Overall Survival And Prognosis Of HER2-Positive Breast Cancer At Fatmawati Hospital Jakarta 2019-2024

Elis Nurlatipah¹, Dian Ratih L², Ahmad Subhan³, Sarwanti⁴

^{1,2,4} Program Studi Magister Farmasi, Universitas Pancasila

³ RSUP Fatmawati Jakarta Indonesia

Open Access Freely Available Online

Dikirim: 21 Juni 2026

Direvisi: 23 Juni 2026

Diterima: 25 Juni 2026

*Penulis Korespondensi:

E-mail:

elisnurlatipah09@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia, dan kanker payudara merupakan jenis yang paling sering ditemukan. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, terdapat 178.393 kasus kanker payudara secara global, termasuk 66.271 kasus (16,2%) di Indonesia. Subtipe HER2-positif diketahui lebih agresif dan memiliki prognosis yang lebih buruk. **Tujuan:** Untuk mengevaluasi pengaruh terapi trastuzumab dan non-trastuzumab terhadap kelangsungan hidup (*overall survival/OS*), mengidentifikasi faktor klinis yang memengaruhi hasil terapi, serta menilai pengaruhnya terhadap prognosis pasien kanker payudara HER2-positif di RSUP Fatmawati Jakarta periode 2019–2024. **Metode:** Kohort retrospektif dengan data sekunder dari rekam medis Kaplan–Meier, uji log-rank, dan model Cox proportional hazards. **Hasil:** Dari 178 pasien, sebanyak 31 (17,4%) mengalami *event* dan 147 (82,6%) tergolong *censored*. Terapi trastuzumab, terutama bila dikombinasikan dengan terapi hormonal, menunjukkan hasil terbaik dengan rerata OS 1.096 hari tanpa kejadian *event*, sedangkan kelompok tanpa terapi target memiliki angka kematian tertinggi (55%) dengan rerata OS 855 hari ($p = 0,13$). Ukuran tumor ($p = 0,02$) dan lokasi metastasis ($p = 0,04$) berpengaruh signifikan terhadap kelangsungan hidup. **Kesimpulan:** Kelompok risiko rendah, yang sebagian besar menerima trastuzumab, memiliki prognosis terbaik (4,4% kejadian), sedangkan kelompok risiko tinggi menunjukkan penurunan kelangsungan hidup signifikan (40% kejadian; log-rank $p < 0,0001$; C-index = 0,820).

Kata kunci: kanker payudara, HER2-positif, trastuzumab, terapi target, *overall survival*, *Cox regression*

ABSTRACT

Background : Cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide, with breast cancer being the most frequently diagnosed malignancy among women. According to GLOBOCAN 2022, breast cancer accounted for 178,393 new cases globally, including 66,271 cases (16.2%) in Indonesia. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer is recognized as a more aggressive subtype and is associated with poorer clinical outcomes compared with other breast cancer subtypes. **Objective:** This study aimed to evaluate the impact of trastuzumab and non-trastuzumab therapies on overall survival (OS), identify clinical factors influencing treatment outcomes, and assess their prognostic implications in patients with HER2-positive breast cancer treated at Fatmawati General Hospital, Jakarta, between 2019 and 2024. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted using secondary data obtained from medical records. Survival outcomes were analyzed using the Kaplan–Meier method, with comparisons performed using the log-rank test. Prognostic factors associated with survival were evaluated using the Cox proportional hazards regression model. **Results:** A total of 178 patients were included in the study, of whom 31 (17.4%) experienced the event of interest, while 147 (82.6%) were censored. Trastuzumab therapy, particularly when combined with hormonal therapy, demonstrated the most favorable outcomes, with a mean OS of 1,096 days and no observed events. In contrast, patients who did not receive targeted therapy exhibited the highest mortality rate (55%) and a mean OS of 855 days ($p = 0.13$). Tumor size ($p = 0.02$) and metastatic site ($p = 0.04$) were significantly associated with overall

survival. **Conclusion:** Patients classified as low risk, the majority of whom received trastuzumab-based treatment, exhibited the most favorable prognosis, with an event rate of only 4.4%. Conversely, the high-risk group demonstrated significantly reduced survival, with an event rate of 40% (log-rank $p < 0.0001$). The prognostic model showed good discriminative ability, with a concordance index (C-index) of 0.820. These findings support the prognostic value of trastuzumab-based therapy in improving survival outcomes among patients with HER2-positive breast cancer.

Keywords: HER2-positive breast cancer; trastuzumab; overall survival; prognosis; Kaplan–Meier analysis; Cox proportional hazards model

PENDAHULUAN

Kanker masih menjadi penyebab utama kematian global, dengan kanker payudara (KPD) menempati urutan tertinggi pada perempuan. Berdasarkan GLOBOCAN 2022, terdapat 178.393 kasus kanker payudara dalam lima tahun terakhir, atau 15,3% dari seluruh kasus kanker. Asia mencatat angka tertinggi (39,1%), sementara di Indonesia, kanker payudara menyumbang 16,2% dari total kasus kanker dan menjadi penyebab kematian terbanyak akibat kanker pada perempuan (IARC-WHO, 2020).

KPD merupakan keganasan pada jaringan duktus atau lobulus. Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan yang menyerang jaringan payudara, baik pada epitel duktus maupun lobulus. Berdasarkan data AIHW (*Australian Institute of Health and Welfare*) *Australian Cancer Database* 2020, angka insidensi kanker payudara pada kelompok usia 30–39 tahun mengalami sedikit peningkatan dari 22,1 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2000 menjadi 23,0 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2024, dengan perubahan sebesar 0,9 kasus per 100.000 penduduk. Sementara itu, pada kelompok usia 40–49 tahun peningkatan terlihat lebih signifikan, yakni dari 76,6 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2000 menjadi 85,6 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2024, atau meningkat sebesar 9,0 kasus per 100.000 penduduk. (AIHW, 2024).

Secara molekuler, kanker ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang invasif dan berpotensi metastasis (Perou et al., 2000). Salah satu subtipe penting adalah KPD HER2-positif, yang ditandai oleh overekspresi reseptor Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) dan berhubungan dengan sifat tumor yang lebih agresif serta prognosis lebih buruk (Martín et al., 2010). Terapi target seperti trastuzumab telah terbukti efektif meningkatkan disease-free survival (DFS) dan *overall survival* (OS), serta menurunkan risiko kekambuhan hingga 50% (Romond et al., 2005).

Agen lain seperti pertuzumab, T-DM1, lapatinib, dan neratinib juga dikembangkan untuk

kasus HER2-positif, terutama yang resisten terhadap trastuzumab (Swain et al., 2015) (Saura et al., 2020). Studi di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan bahwa penambahan trastuzumab dapat menurunkan kekambuhan lokal (43,1%), metastasis (20,3%), dan mortalitas (25%) dibandingkan pasien tanpa terapi trastuzumab (Ardean Bernandito, dr. Kunta Setiaji, SpB (K) Onk; dr. Artanto Wahyono, 2015). Selain itu, tingkat OS satu tahun pada pasien yang menerima trastuzumab adjuvan mencapai 96,8%, dengan DFS sebesar 93,6% (Maiherizansyah, 2016). Namun, akses terhadap trastuzumab di Indonesia masih terbatas akibat kendala pembiayaan dalam skema JKN (www.antaraneews.com, 2024)(www.kompas.id, 2019).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dengan data rekam medis pasien kanker payudara HER2-positif di RSUP Fatmawati, Jakarta, tahun 2019–2024. Jumlah sampel sebanyak 178 pasien. Analisis dilakukan dengan metode Kaplan-Meier, uji *log-rank*, dan regresi *Cox proportional hazards*.

HASIL

Analisis menunjukkan bahwa pasien usia muda (18-45 tahun) mengalami kejadian lebih tinggi dibanding kelompok usia 45-75 tahun, menandakan perjalanan penyakit yang lebih agresif pada usia muda. Ukuran tumor berperan penting terhadap prognosis, ukuran tumor menunjukkan bahwa mayoritas pasien memiliki ukuran tumor (≤ 7 cm dan > 7 cm) sebanyak 76 pasien (43%) berada dalam kategori ukuran tumor tinggi. Selain itu, metastasis *visceral* dan *non-visceral* menunjukkan angka kejadian lebih tinggi dibanding pasien tanpa metastasis, yang menegaskan lokasi metastasis sebagai prediktor penting terhadap kelangsungan hidup. (Tabel I)

Status reseptor hormon juga memengaruhi outcome, di mana pasien dengan ER/PR positif ganda memiliki prognosis lebih baik dibanding

kombinasi reseptor yang tidak seimbang. Dari sisi terapi, kombinasi trastuzumab dengan hormonal menunjukkan hasil terbaik dengan 0% kejadian, sedangkan pasien tanpa terapi memiliki angka kematian tertinggi. Regimen kemoterapi berbasis paclitaxel + carboplatin memperlihatkan efektivitas dalam menekan kejadian. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa faktor

klinis seperti usia, ukuran tumor, metastasis, status hormonal, dan pemilihan terapi merupakan determinan utama prognosis, dengan pemberian trastuzumab khususnya dalam kombinasi dengan terapi hormonal berperan signifikan dalam meningkatkan *overall survival* pasien kanker payudara HER2-positif.

Tabel 1
Karakteristik Klinis, Terapi, dan Status Survival Pasien Kanker Payudara HER2-Positif

No	Variabel	Censored	Event	Total
Usia				
1	18–45	38 (78%)	11 (22%)	49 (28%)
2	45–75	109 (84%)	20 (16%)	129 (72%)
	Total	147 (83%)	31 (17%)	178 (100%)
Ukuran Tumor				
1	≤ 3 cm	3 (100%)	0	3 (2%)
2	≤ 5 cm	18 (100%)	10	18 (10%)
3	≤ 7 cm	65 (86%)	11 (14%)	76 (43%)
4	≥ 7 cm	39 (70%)	17 (30%)	56 (31%)
5	Tidak Dapat Dinilai	22 (88%)	3 (12%)	25 (14%)
	Total	147 (83%)	31 (17%)	178 (100%)
Metastasis				
1	Otak	4 (80%)	1 (20%)	5 (3%)
2	Visceral	16 (70%)	7 (30%)	23 (13%)
3	Non Visceral	25 (69%)	11 (31%)	36 (20%)
4	Tidak Dapat Dinilai	101 (89%)	12 (11%)	113 (63%)
5	Tidak Diketahui	1 (100%)	0	1 (1%)
	Total	147 (83%)	31 (17%)	178 (100%)
ER/PR				
1	-/-	56 (82%)	12 (18%)	68 (38%)
2	+/+	75 (87%)	11 (13%)	86 (48%)
3	+/-	13 (65%)	7 (35%)	20 (11%)
4	-/+	3 (75%)	1 (25%)	4 (2%)
	Total	147 (83%)	31 (17%)	178 (100%)
Terapi				
1	Trastuzumab	12 (75%)	4 (25%)	16 (9%)
2	Hormonal	59 (86%)	10 (14%)	69 (39%)
3	Kombinasi TT + H	8 (100%)	0	8 (4%)
4	Tanpa Terapi	68 (80%)	17 (20%)	85 (48%)
	Total	147 (83%)	31 (17%)	178 (100%)
Kemoterapi				
1	Paclitaxel + carboplatin	32 (82%)	7 (18%)	39 (22%)
2	Paclitaxel	42 (84%)	8 (16%)	50 (28%)
3	Carboplatin	2 (67%)	1 (33%)	3 (2%)
4	Tanpa Paclitaxel + Carboplatin	25 (89%)	3 (11%)	28 (16%)
5	Tanpa Kemoterapi	46 (79%)	12 (21%)	58 (32%)
	Total	147 (83%)	31 (17%)	178 (100%)

Overall Survive

Hasil analisis *overall survival* (OS) menunjukkan bahwa kombinasi trastuzumab dengan terapi hormonal memberikan hasil terbaik dengan rata-rata OS 1.096 hari tanpa kejadian kematian, diikuti terapi hormonal tunggal (941 hari; 32% kematian) dan trastuzumab saja (843 hari; 13% kematian). Sebaliknya, kelompok tanpa terapi mencatat angka kematian tertinggi (55%)

meskipun rerata OS tampak lebih tinggi secara numerik (855 hari), yang dipengaruhi oleh proporsi pasien *censored* yang besar. Temuan ini menegaskan bahwa pemberian terapi, khususnya kombinasi trastuzumab dan hormonal, berhubungan dengan peningkatan survival dan penurunan risiko kematian pada pasien kanker payudara HER2-positif.

Analisis *person-time* lebih lanjut memperlihatkan bahwa sebagian besar kejadian klinis terjadi pada dua tahun pertama pengamatan, dengan 20 kematian pada 0–12 bulan dan 10 kematian pada 12–24 bulan. Setelah periode tersebut, jumlah kejadian menurun drastis. Pola ini menunjukkan pentingnya intervensi terapeutik

intensif dan pemantauan ketat terutama pada dua tahun awal terapi, karena periode ini merupakan fase dengan risiko kejadian tertinggi. Kedua pendekatan ini memberikan estimasi yang lebih akurat dalam situasi ketika median OS tidak tersedia sebagaimana disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2
Statistik Deskriptif *Overall Survival*

No	Variabel	Trastuzumab	Hormonal	Kombinasi TT + H	Tanpa Terapi	Total
1	Mean OS (hari)	843 hari	941 hari	1096 hari	855 hari	-
2	Jumlah pasien	16 (9%)	69 (39%)	8 (4%)	85 (48%)	178
3	Event (kematian)	4 (13%)	10 (32%)	0	17 (55%)	31
4	Censored	12 (8%)	59 (40%)	8 (5%)	68 (46%)	147
5	Persentase event	13%	32%	0%	55%	100%

Distribusi pasien berdasarkan jenis terapi menunjukkan adanya variasi yang jelas dalam rata-rata *overall survival* (OS) dan proporsi kematian. Kelompok pasien yang menerima terapi kombinasi trastuzumab dan hormonal memiliki rerata OS tertinggi, yaitu 1.096 hari, tanpa adanya kejadian kematian (0%). Kelompok terapi hormonal memiliki rerata OS 941 hari dengan angka kematian 32% dari total 69 pasien. Sementara itu, terapi trastuzumab saja menunjukkan rata-rata OS

843 hari dengan proporsi kematian 13% dari 16 pasien. Kelompok tanpa terapi memiliki rerata OS 855 hari dan mencatat angka kematian tertinggi, yaitu 55% dari 85 pasien. Data ini mengindikasikan bahwa pemberian terapi, terutama kombinasi trastuzumab dan hormonal, berkaitan dengan peningkatan masa hidup dan penurunan angka kematian dibandingkan pasien yang tidak menerima terapi.

Tabel 3
Analisis *Person-Time*

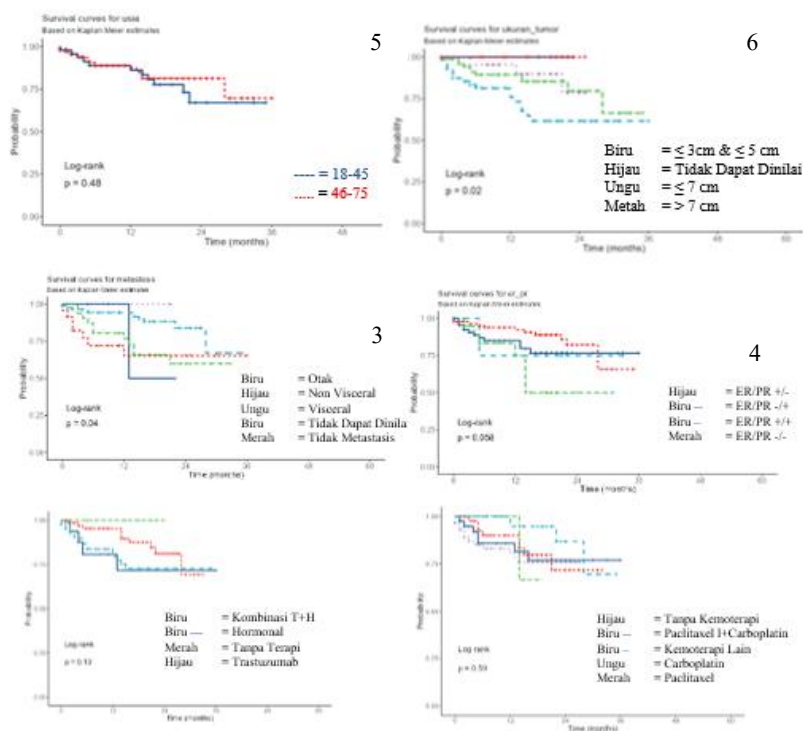
No	Time Interval	Events (n)	Censored (n)
1	Overall (0-max)	31	147
2	0-12 Bulan	20	56
3	12-24 Bulan	10	74
4	24-36 Bulan	1	17
5	36-48 Bulan	-	-
6	48-60 Bulan	-	-

Pada table 3 Analisis Perseon Time menunjukkan laju kejadian kematian (*event*) dan pasien yang tidak meninggal (*censored*) selama masa observasi, Secara keseluruhan, terdapat 31 kejadian dan 147 pasien yang termasuk dalam kategori censored, yaitu tidak mengalami kejadian hingga akhir masa pengamatan atau hilang kontak. Pada interval 0–12 bulan, tercatat 20 kejadian dan 56 pasien censored, sementara pada 12–24 bulan terjadi 10 kejadian dengan 74 pasien censored. Selanjutnya, pada periode 24–36 bulan hanya terdapat 1 kejadian dan 17 pasien *censored*.

Kurva Kaplan Meier dan Log Rank Test

Kaplan-Meier digunakan untuk menggambarkan pola ketahanan hidup pasien

kanker payudara berdasarkan variabel-variabel yang diduga berpengaruh. Sementara itu, uji *log-rank* dimanfaatkan untuk mengevaluasi perbedaan ketahanan hidup antarkelompok pasien berdasarkan faktor pembeda tertentu. Hasil analisis Kaplan-Meier dan uji *log-rank* menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan dari variabel prediktor yang dianalisis terhadap waktu ketahanan hidup pasien. Visualisasi kurva Kaplan-Meier serta hasil uji *log-rank* untuk masing-masing variabel prediktor. Berikut ini pada gambar 1. Kurva Kaplan-Meier berdasarkan karakteristik klinis, terapi pasien kanker payudara HER2-positif.



Keterangan Gambar :

1. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Usia
2. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Ukuran Tumor
3. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Lokasi Metastasis
4. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Reseptor ER/PR
5. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Terapi Target
6. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Kelompok Obat Kemoterapi

Gambar 1. Kurva Kaplan Meier berdsarkan Usia, Ukuran Tumor, Lokasi Metastasis dan Terapi Pasien Kanker Payudara HER2-Positif

Hasil analisis Kaplan-Meier menunjukkan bahwa ukuran tumor dan lokasi metastasis berpengaruh signifikan terhadap *survival keseluruhan* pasien kanker payudara HER2-positif. Tumor >7 cm berhubungan dengan *survival* lebih rendah dibandingkan ≤5 cm (p=0,02). Lokasi metastasis juga signifikan (p=0,04), di mana pasien tanpa metastasis memiliki *survival* tertinggi, sedangkan metastasis visceral terutama ke otak menunjukkan penurunan *survival* paling tajam.

Analisis Faktor-faktor klinis yang memengaruhi efektivitas terapi dengan Cox Proportional Hazard

Analisis multivariat dengan model *Cox Proportional Hazard* belum mampu mengidentifikasi faktor klinis secara signifikan yang memengaruhi kelangsungan hidup pada pasien kanker payudara HER2-positif. Untuk penguatan hasil, diperlukan studi lanjutan dengan ukuran sampel yang lebih besar. Variabel usia, ukuran tumor, lokasi metastasis, status ER/PR,

kelompok kemoterapi, maupun jenis terapi target semuanya menunjukkan nilai $p > 0,05$, sehingga tidak dapat disimpulkan sebagai faktor prediktor independen terhadap *overall survival*. Meskipun terdapat kecenderungan risiko lebih tinggi pada pasien tanpa terapi (HR 1,51; p=0,619) dan lebih rendah pada kelompok kombinasi trastuzumab-hormonal (HR 0,00; p=0,998), hasil tersebut tidak signifikan secara statistik.

Uji asumsi proportional hazards menunjukkan bahwa seluruh variabel memenuhi syarat dengan nilai $p > 0,05$, termasuk p global sebesar 0,198, yang berarti rasio hazard antar kelompok tetap konstan sepanjang waktu. Dengan demikian, model Cox yang digunakan valid, namun keterbatasan jumlah sampel kemungkinan memengaruhi kemampuan model dalam mengidentifikasi faktor prognostik signifikan. Studi lanjutan dengan populasi lebih besar dan waktu tindak lanjut lebih panjang diperlukan untuk memperkuat temuan ini.

Tabel 4
Hasil Analisis *Cox Proportional Hazard*

Dependent: Surv(mytime, myoutcome)		all	HR (univariable)	HR (multivariable)
usia	46-75	129 (72.5)	-	-
	18-45	49 (27.5)	1.30 (0.62-2.71, p=0.488)	1.26 (0.57-2.79, p=0.574)
Ukuran Tumor	< 3 cm	3 (1.7)	-	-
	< 5 cm	18 (10.1)	1.00 (0.00-Inf, p=1.000)	2.01 (0.00-Inf, p=1.000)
	< 7 cm	76 (42.7)	68252668.02 (0.00-Inf, p=0.999)	135137793.40 (0.00-Inf, p=0.999)
	> 7 cm	56 (31.5)	156081437.14 (0.00-Inf, p=0.999)	255234910.44 (0.00-Inf, p=0.999)
Lokasi Metastasis	Tidak Dapat Dinilai	25 (14.0)	52604134.87 (0.00-Inf, p=0.999)	80545506.43 (0.00-Inf, p=0.999)
	Otak	5 (2.8)	-	-
	Visceral	23 (12.9)	1.46 (0.18-11.92, p=0.725)	1.36 (0.15-12.14, p=0.784)
	Non Visceral	36 (20.2)	1.29 (0.17-10.06, p=0.807)	1.71 (0.18-16.68, p=0.644)
ER/PR	Tidak Dapat Dinilai	113 (63.5)	0.45 (0.06-3.46, p=0.441)	0.56 (0.06-5.50, p=0.623)
	Tidak Diketahui	1 (0.6)	0.00 (0.00-Inf, p=0.997)	0.00 (0.00-Inf, p=0.999)
	-/-	68 (38.2)	-	-
	+/+	86 (48.3)	0.55 (0.24-1.26, p=0.158)	0.66 (0.26-1.66, p=0.380)
Kelompok Kemoterapi	+/-	20 (11.2)	1.99 (0.78-5.06, p=0.148)	2.11 (0.77-5.77, p=0.147)
	-/+	4 (2.2)	0.86 (0.11-6.66, p=0.883)	0.48 (0.05-4.29, p=0.515)
	Paclitaxel + Carboplatin	39 (21.9)	-	-
	Paclitaxel	50 (28.1)	0.93 (0.34-2.57, p=0.886)	1.09 (0.30-3.98, p=0.894)
Kelompok Terapi	Carboplatin	3 (1.7)	1.58 (0.19-12.97, p=0.669)	1.40 (0.14-14.32, p=0.778)
	Kemoterapi Lain	28 (15.7)	0.45 (0.12-1.75, p=0.248)	0.91 (0.17-5.06, p=0.918)
	Tanpa Kemoterapi	58 (32.6)	1.24 (0.49-3.19, p=0.650)	1.61 (0.45-5.84, p=0.465)
Kelompok Terapi	Trastuzumab	16 (9.0)	-	-
	Hormonal	69 (38.8)	0.51 (0.16-1.62, p=0.250)	0.81 (0.15-4.48, p=0.808)
	Kombinasi TT + H Tanpa Terapi	8 (4.5) 85 (47.8)	0.00 (0.00-Inf, p=0.997) 1.06 (0.35-3.19, p=0.916)	0.00 (0.00-Inf, p=0.998) 1.51 (0.30-7.63, p=0.619)

Analisis Prognosis dengan Kaplan Meier

Prognosis pasien dikategorikan berdasarkan kelompok resiko yaitu (*Low-High*) yang diperoleh dari model skor resiko *Cox Regression*. Pendekatan ini membantu melihat dan membandingkan peluang bertahan hidup pasien

dari setiap kelompok risiko, mulai dari risiko rendah hingga tinggi, sehingga kita bisa memahami pola hasil jangka panjang secara lebih jelas dan berdasarkan data yang akurat. Berikut hasilnya disajikan dalam bentuk tabel 5 sebagai berikut :

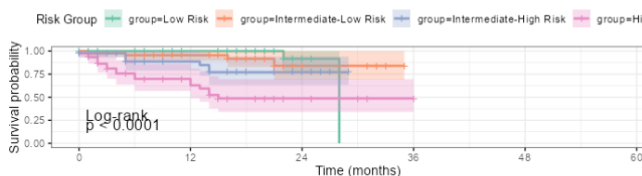
Tabel 5
Prognosis Pasien dengan *Kaplan Meier*

Kelompok Risiko	Jumlah Pasien (N)	Persentase (%)	Median Risk Score	Jumlah Kejadian (Events)	Interpretasi
Low Risk	45	25,3%	2,72	2	Risiko kematian paling rendah. Pasien cenderung memiliki prognosis sangat baik. Survival rate tertinggi di antara seluruh kelompok.
Intermediate-Low Risk	47	26,4%	$9,98 \times 10^7$	4	Risiko kematian masih tergolong rendah. Prognosis baik, meskipun sedikit lebih rendah dibanding kelompok <i>Low Risk</i> .
Intermediate-High Risk	41	23,0%	$1,85 \times 10^8$	7	Risiko kematian meningkat. Survival rate menurun dibandingkan dua kelompok sebelumnya. Mulai terlihat penurunan signifikan dalam kelangsungan hidup.
High Risk	45	25,3%	$3,88 \times 10^8$	18	Risiko kematian tertinggi. Prognosis paling buruk. Kelompok ini menyumbang lebih dari 50% seluruh kejadian kematian.

Harrell's C-index : 0.820 Model *Cox regression*

Analisis Kaplan Meier berdasarkan kuartil skor risiko dari model Cox menunjukkan perbedaan kelangsungan hidup yang signifikan antar kelompok pasien ($\log\text{-rank } p < 0,0001$). Pasien pada kelompok risiko rendah memiliki prognosis terbaik, dengan hanya 4,4% kejadian dan mayoritas menerima terapi trastuzumab. Hal ini mencerminkan profil klinis yang lebih menguntungkan serta respons terapi yang optimal. Nilai *Harrell's C-index* sebesar 0,820 menegaskan kemampuan model dalam membedakan prognosis baik dan buruk dengan tingkat akurasi yang sangat baik.

Sebaliknya, kelompok risiko tinggi menunjukkan angka kejadian paling tinggi (40%) dengan penurunan survival paling tajam, terutama dalam 24 bulan pertama. Peningkatan kejadian dari kelompok risiko rendah hingga tinggi menggambarkan bahwa skor risiko berbasis model Cox dapat secara efektif mengklasifikasikan pasien berdasarkan potensi outcome.



Gambar 2. Kurva Kaplan Meier berdasarkan Prognosis

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, kualitas data rekam medis menjadi faktor kunci yang memengaruhi

validitas hasil. Risiko *missing* data atau bias pencatatan dapat diminimalkan melalui penerapan kriteria inklusi-eksklusi yang ketat, yaitu hanya melibatkan pasien dengan rekam medis lengkap mencakup data diagnosis, status HER2, regimen terapi, tanggal diagnosis serta tanggal *follow up*. Diagnosis kanker payudara HER2-positif juga memiliki tingkat ketepatan tinggi karena data diperoleh dari Kelompok Staf Medis Patologi Anatomi (KSM PA), sehingga hasil pemeriksaan imunohistokimia (IHK) memastikan validitas status HER2 pasien.

Selanjutnya, untuk menjaga konsistensi, dilakukan standarisasi variabel penelitian berdasarkan definisi operasional yang jelas, seperti perhitungan *overall survival* sejak tanggal diagnosis hingga kematian atau akhir periode pengamatan. Data juga diverifikasi melalui *cross check* dengan catatan kemoterapi, radioterapi, hasil laboratorium, dan data penggunaan target terapi atau hormonal. Selain itu, proses data *cleaning* dilakukan untuk mendeteksi serta mengoreksi inkonsistensi atau data yang tidak logis. Jika terdapat pasien yang *loss to follow up*, hal ini diatasi secara statistik dengan memperlakukan pasien tersebut sebagai *censored* data. Metode Kaplan-Meier dan *Cox Regression* memungkinkan kondisi ini tetap diakomodasi tanpa menimbulkan bias besar.

Perbedaan utama penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada konteks waktu dan akses terapi. Pada periode 2007–2014, misalnya di RSUP Dr. Sardjito (Maiherizansyah,

2016), trastuzumab belum ditanggung JKN sehingga penggunaannya terbatas. Sebaliknya, pada periode 2019–2024, trastuzumab telah masuk Formularium Nasional sehingga lebih luas digunakan. Selain itu, penelitian ini menggunakan data yang lebih akurat dari KSM PA (IHK), sehingga diagnosis HER2 lebih terjamin validitasnya. Dari sisi analisis, penelitian ini menekankan pada evaluasi *survival* dengan Kaplan-Meier, *Log Rank*, dan *Cox Regression*, sehingga memberikan *real world evidence* yang relevan dengan kondisi pelayanan kesehatan saat ini.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh terapi trastuzumab dan non-trastuzumab terhadap kelangsungan hidup (*overall survival*) dan prognosis pasien kanker payudara HER2-positif di RSUP Fatmawati Jakarta selama periode 2019–2024. Dari total 178 pasien yang dianalisis, sebanyak 31 pasien (17,4%) mengalami kejadian kematian (*event*), sementara 147 pasien (82,6%) tergolong sebagai *censored*, yaitu pasien yang masih hidup hingga akhir masa pengamatan atau tidak terpantau hingga tuntas.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi target trastuzumab, baik tunggal maupun dalam kombinasi dengan terapi hormonal, memiliki dampak protektif terhadap mortalitas pasien. Kelompok dengan terapi kombinasi trastuzumab dan hormonal menunjukkan hasil paling baik dengan rerata OS sebesar 1.096 hari dan tidak ditemukan kejadian kematian (0%). Pada kelompok terapi trastuzumab saja, dari 16 pasien, sebanyak 4 pasien (25%) mengalami kematian dengan rerata OS 843 hari. Sebaliknya, kelompok tanpa terapi menunjukkan angka kematian tertinggi, yakni 17 dari 85 pasien (55%), dengan rerata OS 855 hari. Walaupun nilai *p log-rank* tidak signifikan secara statistik ($p = 0,13$).

Dari data klinis, seluruh kejadian kematian pada kelompok pasien yang mendapat trastuzumab terjadi pada pasien yang tidak menyelesaikan siklus terapi secara lengkap. Terapi trastuzumab umumnya diberikan sebanyak delapan siklus selama satu tahun, sebagaimana direkomendasikan dalam pedoman terapi HER2-positif (*Breast cancer*, 2022). Namun, pasien yang mengalami *event* dalam studi ini hanya menerima 2-4 siklus terapi karena berbagai hambatan, termasuk keterbatasan pembiayaan, ketidakpatuhan, dan mengalami *event*. Kurangnya pemenuhan siklus terapi menyebabkan efektivitas trastuzumab tidak tercapai secara optimal, yang pada akhirnya berdampak terhadap kelangsungan hidup pasien.

Selain regimen, lokasi metastasis juga menjadi faktor kritikal. Dari empat pasien yang mengalami *event* dalam kelompok terapi trastuzumab, dua pasien diketahui mengalami metastasis ke otak, dan dua lainnya memiliki metastasis *visceral*, terutama ke paru dan hati. Kondisi klinis pasien metastasis visceral ditandai dengan gejala gagal napas progresif yang kemudian berakhir pada *event*. Keberadaan metastasis pada organ-organ vital, terutama otak dan paru, diketahui secara signifikan menurunkan prognosis karena keterbatasan penetrasi trastuzumab ke sistem saraf pusat akibat hambatan *blood brain barrier* (Lin & Winer, 2007). Sifat selektif BBB membuat banyak obat kemoterapi, termasuk trastuzumab, sulit menembusnya karena ukuran molekul besar dan sifat hidrofiliknya, sehingga efektivitas terapi pada metastasis otak terbatas. Hal ini sejalan dengan studi Niikura *et al.*, yang melaporkan bahwa keterlibatan otak pada pasien HER2-positif secara signifikan meningkatkan angka kematian meskipun telah diberikan terapi target. Hal ini sejalan dengan studi oleh Niikura *et al.* yang menyebutkan bahwa keterlibatan otak pada pasien HER2-positif secara signifikan meningkatkan angka kematian, meskipun pasien telah menerima terapi target (Niikura *et al.*, 2014).

Sejalan dengan itu, pemahaman mengenai mekanisme kerja obat penting untuk menjelaskan temuan, Paclitaxel adalah agen kemoterapi dari golongan takson yang bekerja dengan menstabilkan mikrotubulus sehingga mencegah depolimerisasi. Hal ini menyebabkan sel kanker terhenti pada fase G2/M dan akhirnya mengalami apoptosis. Kelebihan paclitaxel adalah efektif pada kanker payudara metastatik serta sering dipakai dalam kombinasi dengan obat lain, namun kelemahannya adalah risiko neuropati perifer dan reaksi hipersensitivitas akibat pelarutnya (Rowinsky & Donehower, 1995). Carboplatin merupakan derivat platinum yang membentuk ikatan silang (*cross-link*) antar-untai DNA, sehingga menghambat replikasi dan transkripsi DNA. Dibandingkan cisplatin, carboplatin memiliki kelebihan berupa toksisitas ginjal lebih rendah, tetapi kelemahannya adalah mielosupresi yang cukup berat, terutama trombositopenia (Calvert *et al.*, 1989) (Calvert *et al.*, 1989). Epirubicin termasuk antrasiklin yang bekerja melalui interkalasi DNA, inhibisi topoisomerase II, dan pembentukan radikal bebas. Kelebihan epirubicin adalah potensi kardiotoxikitas yang lebih rendah dibanding doxorubicin, namun tetap memiliki risiko toksisitas jantung dan mielosupresi

(Minotti et al., 2004) (Minotti et al., 2004). Cyclophosphamide adalah agen alkilasi dari golongan nitrogen mustard yang bekerja dengan menambahkan gugus alkil pada DNA sehingga terbentuk ikatan silang dan menghambat replikasi sel. Obat ini memiliki kelebihan berupa efektivitas luas pada berbagai kanker dan sering digunakan dalam regimen kombinasi, tetapi kelemahannya adalah risiko hemoragik sistitis akibat metabolit akrolein serta supresi sumsum tulang (Brock, 1989).

Mekanisme kerja trastuzumab mendukung temuan ini. Trastuzumab adalah antibodi monoklonal IgG1 humanisasi yang berikatan secara spesifik dengan domain IV dari reseptor HER2 di permukaan sel kanker. Ikatan ini menghambat dimerisasi HER2, menurunkan aktivasi jalur proliferasi seperti PI3K/AKT dan MAPK, serta memicu *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) oleh sel efektor imun. Selain itu, trastuzumab menekan ekspresi VEGF sehingga menghambat angiogenesis dan memperlambat pertumbuhan tumor. Namun, efektivitas trastuzumab diduga bergantung pada keteraturan siklus dan durasi pemberian terapi yang memadai, pemberian trastuzumab jangka panjang secara penuh berkontribusi signifikan terhadap penurunan angka kekambuhan dan kematian (Modi et al., 2020).

Sementara itu, terapi hormonal diberikan kepada pasien dengan ekspresi ER dan/atau PR positif. Terapi ini bekerja dengan menghambat efek stimulasi estrogen terhadap pertumbuhan sel kanker. Dua mekanisme utama meliputi (Senkus et al., 2015) : penggunaan *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) seperti tamoxifen yang berikatan kompetitif dengan reseptor estrogen dan memblokir aktivasi transkripsi gen, serta (Waks & Winer, 2019) penggunaan aromatase inhibitor (AIs) yang menurunkan sintesis estrogen pada jaringan perifer (Burstein et al., 2021). Penggunaan terapi hormonal secara luas terbukti menurunkan risiko kekambuhan dan meningkatkan kelangsungan hidup, terutama pada pasien pascamenopause dengan ER/PR positif, sebagaimana dilaporkan oleh *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) (Group, 2015).

Kombinasi antara terapi trastuzumab dan hormonal diyakini memberikan efek sinergis, terutama pada subtipe HER2-positif yang juga ER/PR-positif. Kombinasi ini menargetkan dua jalur proliferasi sel yang berbeda, yaitu HER2 dan estrogen *receptor pathway*, sehingga memberikan kontrol yang lebih komprehensif terhadap

pertumbuhan tumor dan resistensi terapi (Gu et al., 2024). Dalam studi ini, kelompok kombinasi mencatatkan hasil paling baik, mendukung pentingnya pendekatan multimodal berbasis profil molekuler tumor.

Dengan demikian, penelitian ini menegaskan bahwa keberhasilan terapi kanker payudara HER2-positif sangat bergantung pada ketercapaian regimen lengkap, status molekuler pasien, dan lokasi metastasis. Implementasi terapi target yang konsisten, dukungan terhadap ketersediaan pembiayaan, serta deteksi dini metastasis *visceral* dan otak perlu menjadi fokus dalam pengelolaan pasien untuk meningkatkan *survival* jangka panjang.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis terhadap 178 pasien kanker payudara HER2-positif di RSUP Fatmawati Jakarta pada periode 2019-2024, Terapi trastuzumab+ hormonal menunjukkan hasil terbaik terhadap kelangsungan hidup pasien. Kelompok tersebut mencatat *mean overall survival* tertinggi (1.096 hari) dengan angka kematian 0%. Sebaliknya, kelompok tanpa terapi target memiliki angka kematian tertinggi (55%). Belum ditemukan variabel klinis yang secara signifikan memengaruhi kelangsungan hidup dalam analisis *multivariat*. Namun, analisis univariat dengan uji *log-rank* menunjukkan bahwa ukuran tumor ($p = 0,02$) dan lokasi metastasis ($p = 0,04$) berpengaruh signifikan terhadap *survival*. Berdasarkan kuartil skor dari model regresi Cox menunjukkan perbedaan kelangsungan hidup yang signifikan (*log-rank* $p < 0,0001$) terhadap event. Kelompok risiko rendah, memiliki kejadian terendah (4,4%) mayoritas menerima terapi trastuzumab dan prognosis terbaik. Sebaliknya, kelompok risiko tinggi mencatat kejadian tertinggi (40%) dengan penurunan *survival* paling tajam dalam 24 bulan pertama. Model Cox menunjukkan akurasi klasifikasi risiko yang baik (*Harrell's C-index* = 0,820).

SARAN

Disarankan pada penelitian selanjutnya untuk melakukan *follow up* pasien dengan periode yang lebih panjang, misalnya hingga 10 tahun, dengan memanfaatkan rekam medis elektronik (RME), integrasi data lintas unit rumah sakit, serta registri kanker nasional. Upaya ini penting agar pasien tetap dapat dipantau secara berkelanjutan dan data *survival* yang diperoleh lebih komprehensif serta akurat.

REFERENSI

- AIHW. (2024). *Australian Institute of Health and Welfare*.
<https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-data-in-australia/contents/overview>. diakses [07 September 2025]
- Ardean Bernandito, dr. Kunta Setiaji, SpB (K) Onk; dr.Artanto Wahyono, S. (2015). *Evaluasi Komparatif Pasien Kanker Payudara Her-2 Neu Positif Yang Diterapi Dengan Kemoterapi Standar Dan Trastuzumab Dengan Kemoterapi Standar Tanpa Trastuzumab Periode Januari 2010 - Desember 2013*. Universitas Gadjah Mada.
- Breast cancer. (2022). *National Comprehensive Cancer Network: National Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2(June). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Brock, N. (1989). Oxazaphosphorine cytostatics: past-present-future: seventh cain memorial award lecture. *Cancer Research*, 49(1), 1–7.
- Burstein, H. J., Somerfield, M. R., Barton, D. L., Dorris, A., Fallowfield, L. J., Jain, D., Johnston, S. R. D., Korde, L. A., Litton, J. K., & Macrae, E. R. (2021). Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 39(35), 3959–3977.
- Calvert, A. H., Newell, D. R., Gumbrell, L. A., O’Reilly, S., Burnell, M., Boxall, F. E., Siddik, Z. H., Judson, I. R., Gore, M. E., & Wiltshaw, E. (1989). Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of Clinical Oncology*, 7(11), 1748–1756.
- Group, E. B. C. T. C. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*, 386(10001), 1341–1352.
- Gu, S., Liu, Y., Huang, Y., Lin, W., & Li, K. (2024). Comparative efficacy and safety of targeted therapy and immunotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analyses. *Frontiers in Oncology*, 14, 1331055.
- IARC-WHO. (2020). *Global Cancer Observatory (GCO), International Agency for Research on Cancer (IACR)-WHO*. <https://gco.iarc.fr/>
- Lin, N. U., & Winer, E. P. (2007). Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clinical Cancer Research*, 13(6), 1648–1655.
- Maiherizansyah, dr. J. K. S.-K. K. W. S.-K. (2016). *Harapan Hidup Pasien Kanker Payudara Stadium Awal Her-2 Positif Yang Mendapat Terapi Trastuzumab Adjuvan Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta*. Universitas Gadjah Mada.
- Martín, M., Seguí, M. A., Antón, A., Ruiz, A., Ramos, M., Adrover, E., Aranda, I., Rodríguez-Lescure, A., Große, R., Calvo, L., Barnadas, A., Isla, D., Martínez del Prado, P., Ruiz Borrego, M., Zaluski, J., Arcusa, A., Muñoz, M., López Vega, J. M., Mel, J. R., ... Lluch, A. (2010). Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2200–2210.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0910320>
- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 185–229.
- Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S.-B., Tamura, K., Andre, F., Iwata, H., Ito, Y., & Tsurutani, J. (2020). Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 610–621.
- Niikura, N., Hayashi, N., Masuda, N., Takashima, S., Nakamura, R., Watanabe, K., Kanbayashi, C., Ishida, M., Hozumi, Y., & Tsuneizumi, M. (2014). Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147(1), 103–112.
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752.
<https://doi.org/10.1038/35021093>
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E., Davidson, N. E., Tan-Chiu, E., Martino, S., Paik, S., Kaufman, P. A., Swain, S. M., Pisansky, T. M., Fehrenbacher, L., Kutteh, L. A., Vogel, V. G., Visscher, D. W., Yothers, G., Jenkins, R. B., Brown, A. M., ... Wolmark, N. (2005). Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *New England*

- Journal of Medicine*, 353(16), 1673–1684.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa052122>
- Rowinsky, E. K., & Donehower, R. C. (1995). Paclitaxel (taxol). *New England Journal of Medicine*, 332(15), 1004–1014.
- Saura, C., Oliveira, M., Feng, Y. H., Dai, M. S., Chen, S. W., Hurvitz, S. A., Kim, S. B., Moy, B. M., Delaloge, S., Gradishar, W., Masuda, N., Palacova, M., Trudeau, M. E., Mattson, J., Yap, Y. S., Hou, M. F., De Laurentiis, M., Yeh, Y. M., Chang, H. T., ... Brufsky, A. (2020). Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(27), 3138–3149.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147>
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., & Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(Supplement 5), v8–v30.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J.-M., Schneeweiss, A., Heeson, S., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M. C., & Cortés, J. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1413513>
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288–300.
- www.antaranews.com. (2024). *Akses pasien kanker payudara ke trastuzumab terhalang birokrasi*. <https://www.antaranews.com>
- www.kompas.id. (2019). *Trastuzumab Lebih Efektif Diberikan sejak Stadium Dini*. <https://www.kompas.id>