

# Terapi target dan Imunoterapi: masa depan penanganan kanker payudara

dr. Salamullah, SpB, SubspOnk(K)



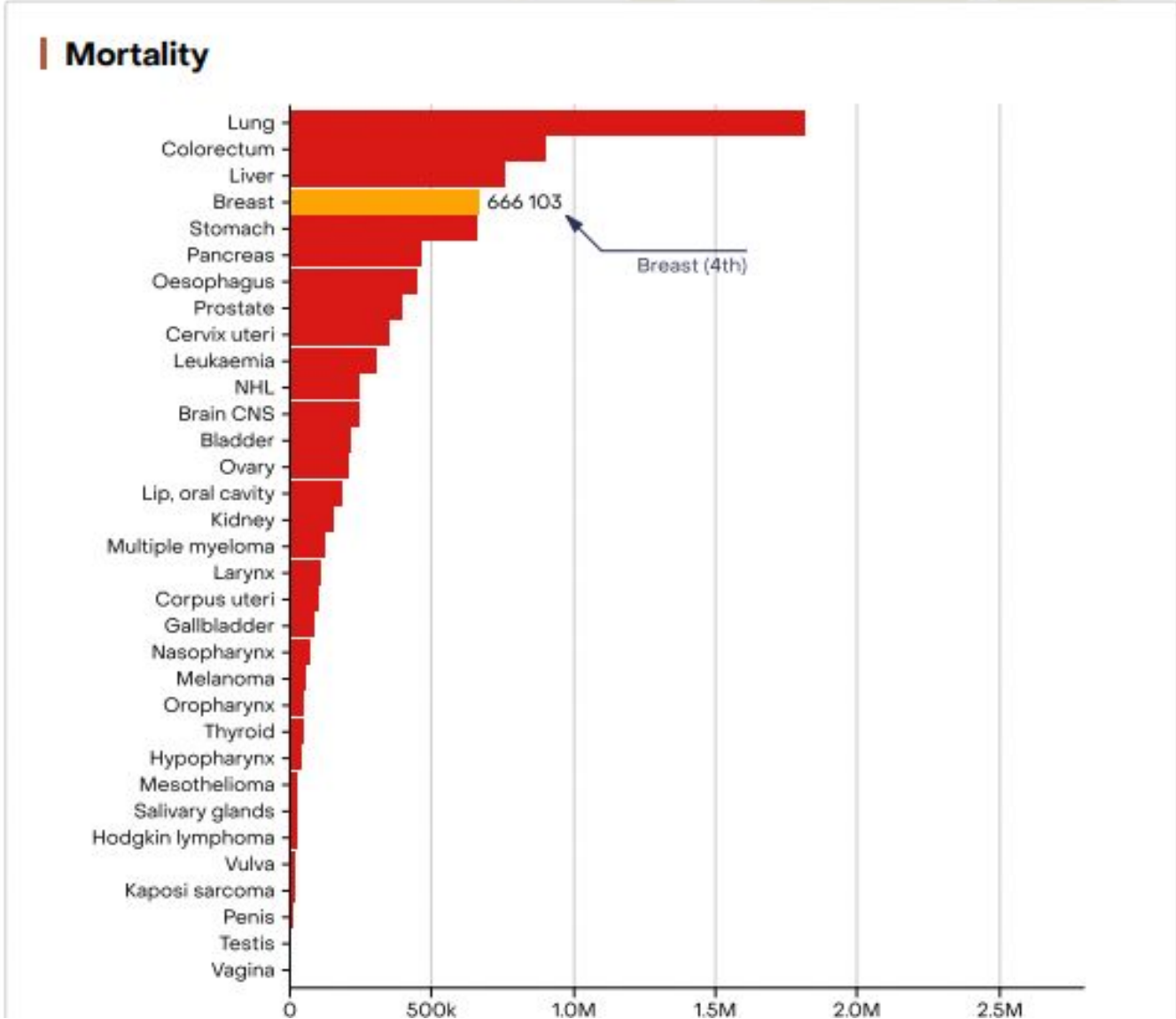
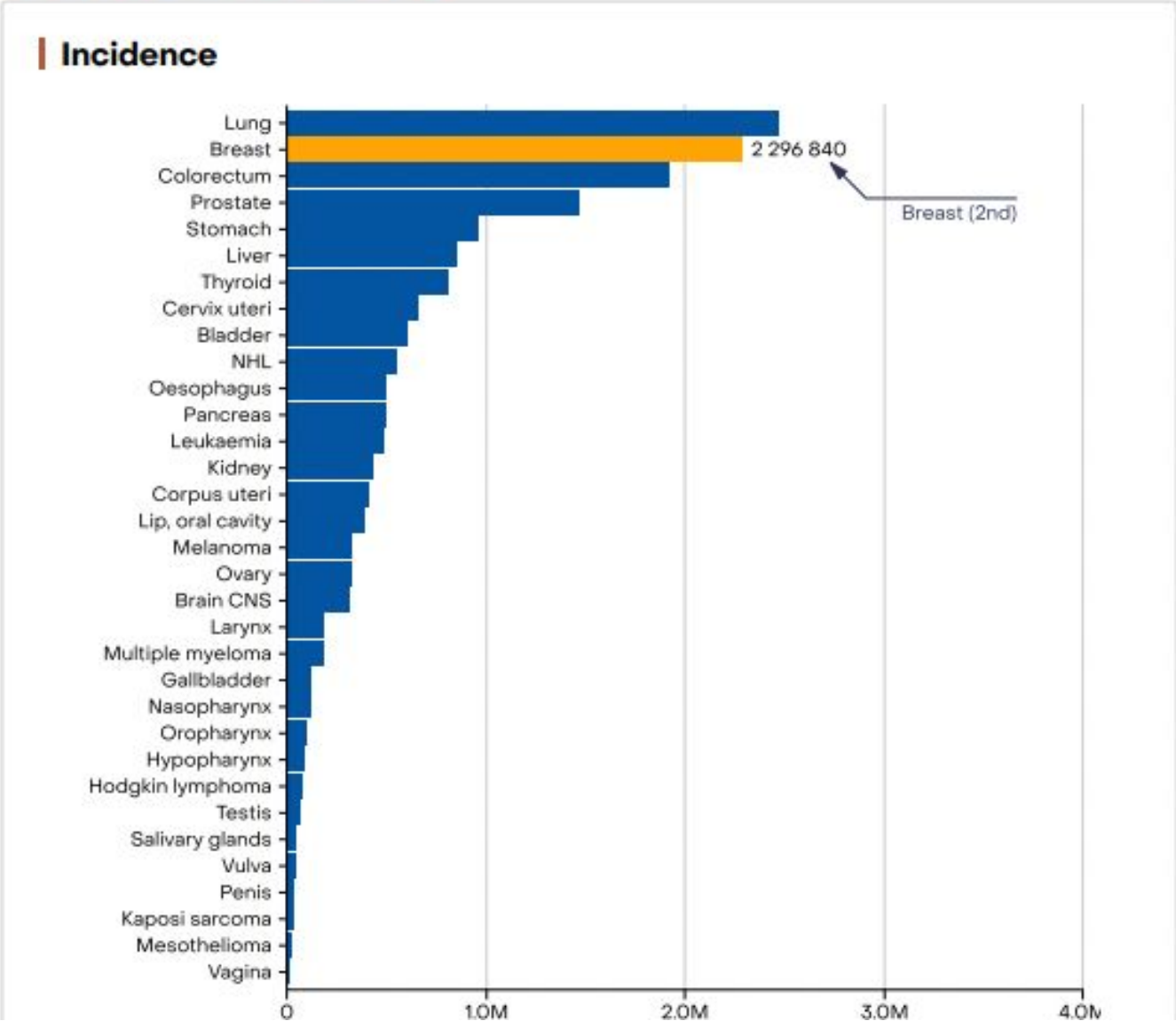
## Incidence

Rank	Cases	ASR (World)
<b>2</b>	<b>2 296 840</b>	<b>46.8</b>

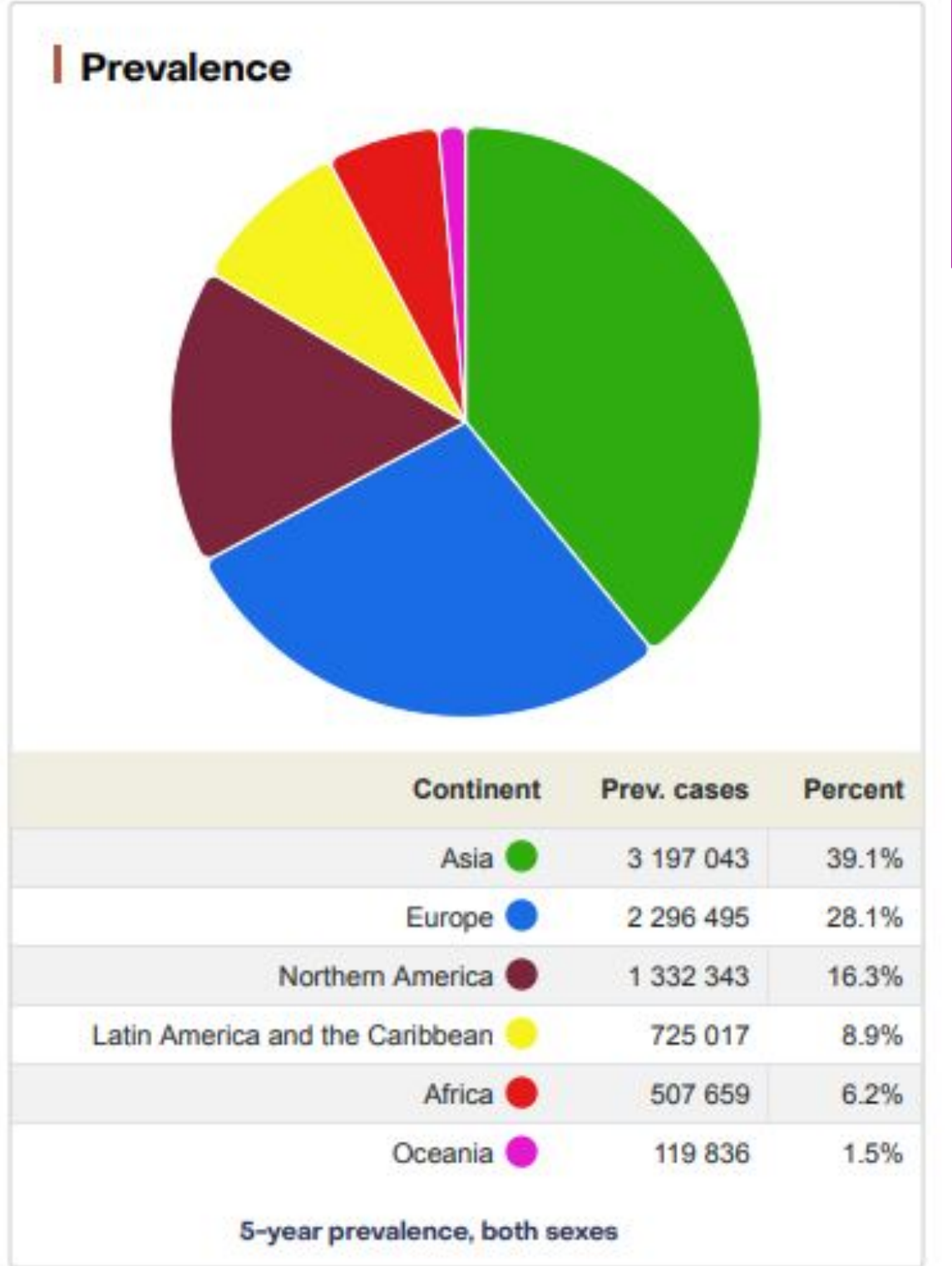
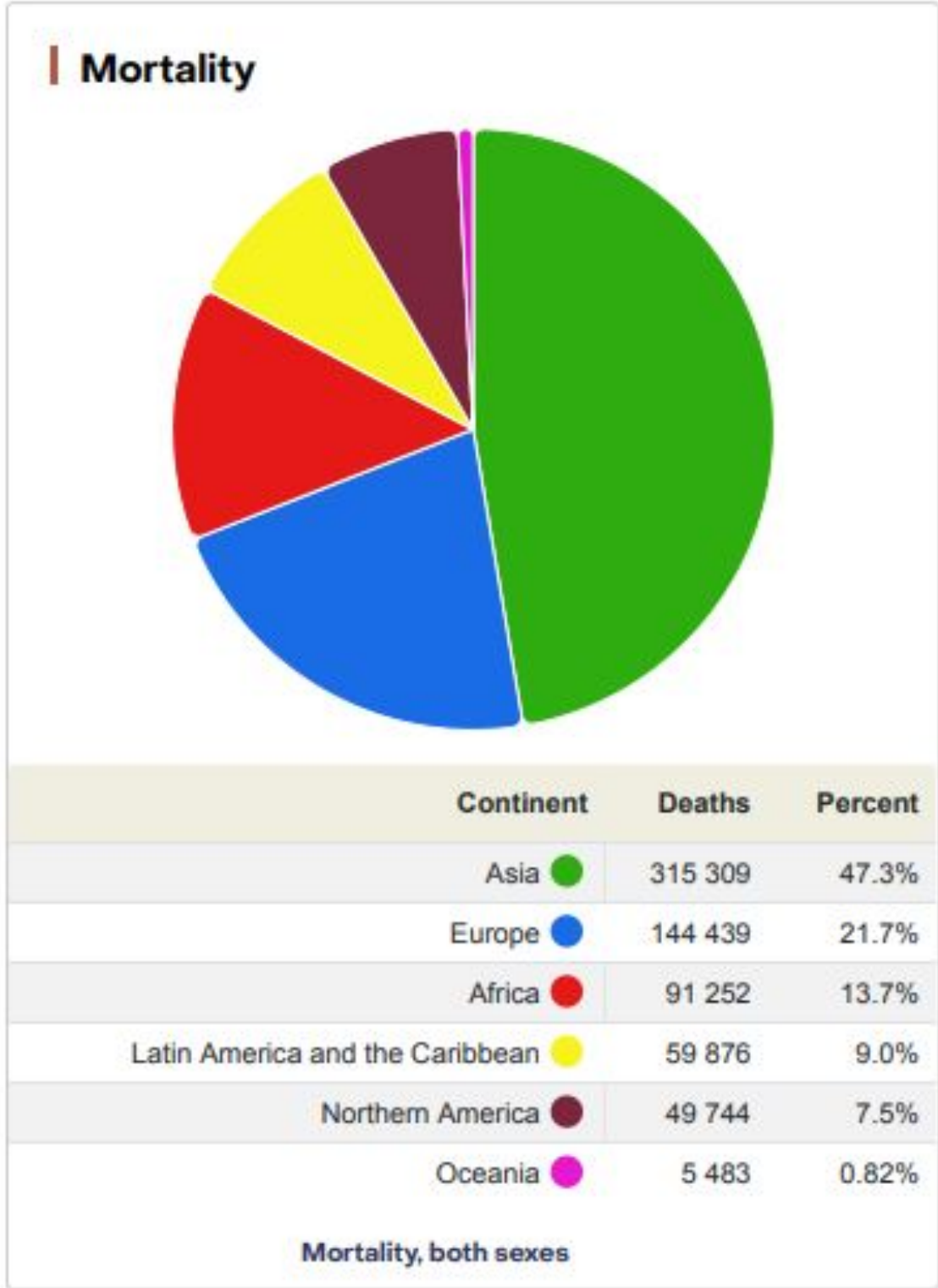
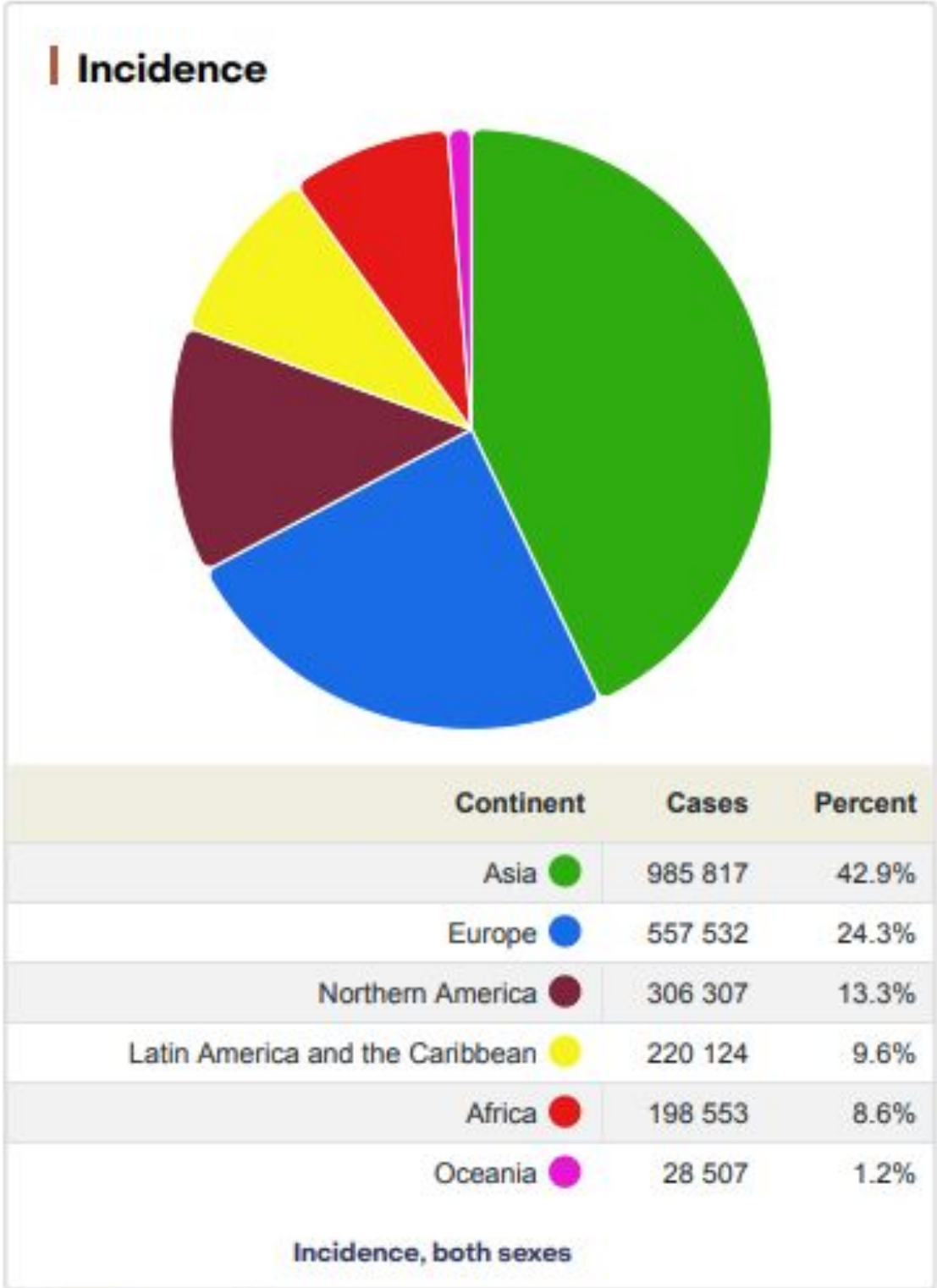
## Mortality

Rank	Deaths	ASR (World)
<b>4</b>	<b>666 103</b>	<b>12.7</b>

### Cancer site ranking



Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

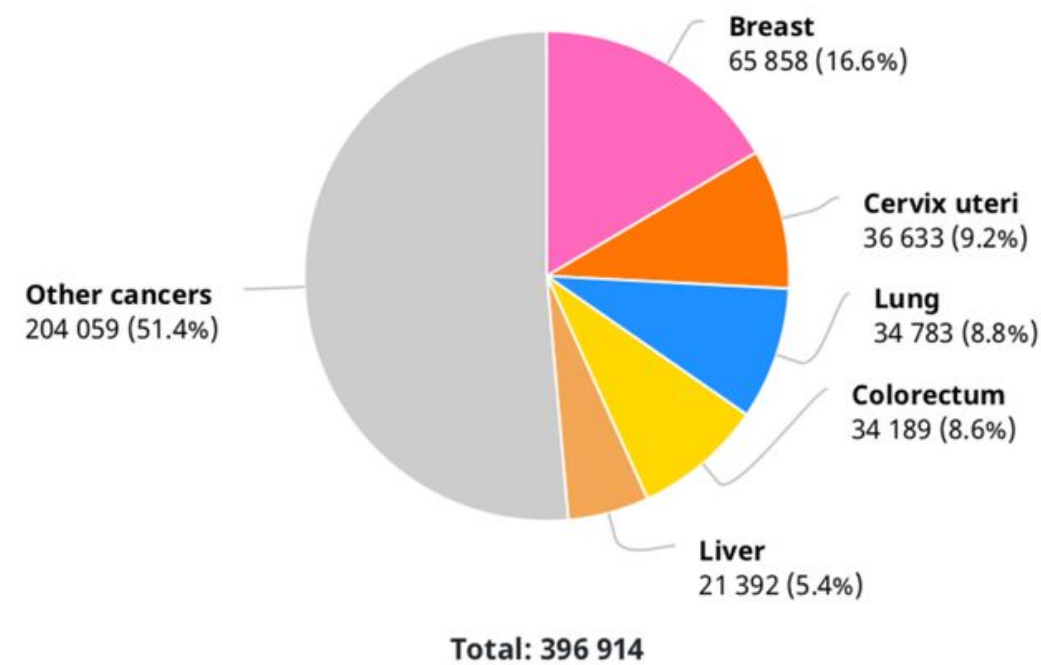


Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

# Indonesia

Source: Globocan 2020

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



# Indonesia

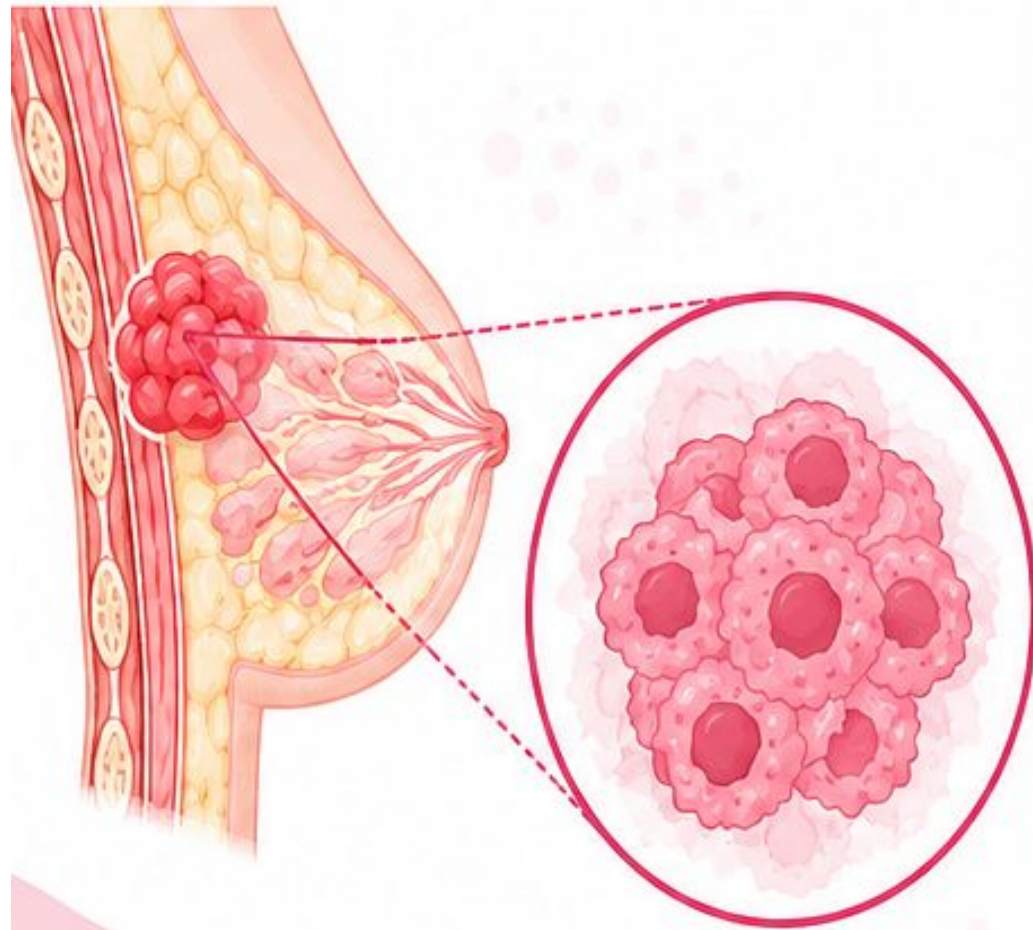
Source: Globocan







Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	65 858	1	16.6	4.83	22 430	2	9.6	1.78	201 143	148.11
Cervix uteri	36 633	2	9.2	2.69	21 003	3	9.0	1.73	92 930	68.43
Lung	34 783	3	8.8	1.54	30 843	1	13.2	1.39	37 663	13.77
Liver	21 392	4	5.4	0.92	20 920	4	8.9	0.91	22 530	8.24
Nasopharynx	19 943	5	5.0	0.75	13 399	5	5.7	0.56	54 670	19.99
Colon	17 368	6	4.4	0.74	9 444	8	4.0	0.38	39 217	14.34
Non-Hodgkin lymphoma	16 125	7	4.1	0.66	9 024	9	3.8	0.38	43 175	15.78
Rectum	16 059	8	4.0	0.68	8 342	10	3.6	0.35	39 268	14.36
Leukaemia	14 979	9	3.8	0.52	11 530	6	4.9	0.42	41 701	15.25
Ovary	14 896	10	3.8	1.09	9 581	7	4.1	0.77	37 533	27.64
Prostate	13 563	11	3.4	1.47	4 863	13	2.1	0.38	42 772	31.06
Thyroid	13 114	12	3.3	0.49	2 224	19	0.95	0.07	38 650	14.13
Bladder	7 828	13	2.0	0.37	3 885	14	1.7	0.18	20 053	7.33
Corpus uteri	7 773	14	2.0	0.60	2 626	18	1.1	0.20	22 087	16.26
Brain, central nervous system	5 964	15	1.5	0.22	5 298	12	2.3	0.20	15 310	5.60
Pancreas	5 781	16	1.5	0.24	5 690	11	2.4	0.24	4 913	1.80
Lip, oral cavity	5 780	17	1.5	0.24	3 087	15	1.3	0.13	14 197	5.19
Larynx	3 663	18	0.92	0.16	2 146	20	0.92	0.09	9 346	3.42
Stomach	3 484	19	0.88	0.15	2 946	16	1.3	0.12	4 661	1.70
Multiple myeloma	3 151	20	0.79	0.15	2 743	17	1.2	0.13	7 319	2.68
Salivary glands	2 666	21	0.67	0.12	1 229	23	0.52	0.06	7 517	2.75
Kidney	2 394	22	0.60	0.10	1 358	21	0.58	0.06	6 144	2.25
Melanoma of skin	1 609	23	0.41	0.07	699	25	0.30	0.03	4 331	1.58
Testis	1 497	24	0.38	0.09	430	28	0.18	0.03	5 214	3.79
Oropharynx	1 482	25	0.37	0.06	848	24	0.36	0.04	3 490	1.28
Vulva	1 328	26	0.33	0.11	442	27	0.19	0.04	3 962	2.92
Oesophagus	1 327	27	0.33	0.06	1 283	22	0.55	0.06	1 422	0.52
Hodgkin lymphoma	1 188	28	0.30	0.05	363	30	0.15	0.02	3 659	1.34
Penis	1 017	29	0.26	0.09	347	31	0.15	0.03	2 954	2.14
Anus	762	30	0.19	0.03	366	29	0.16	0.02	1 868	0.68
Gallbladder	657	31	0.17	0.03	461	26	0.20	0.02	828	0.30
Vagina	473	32	0.12	0.04	218	32	0.09	0.02	1 196	0.88
Hypopharynx	264	33	0.07	0.02	152	34	0.06	0.01	408	0.15
Mesothelioma	231	34	0.06	0.01	208	33	0.09	0.01	274	0.10
Kaposi sarcoma	108	35	0.03	0.01	60	35	0.03	0.00	284	0.10
<b>All cancer sites</b>	<b>396 914</b>	-	-	<b>14.87</b>	<b>234 511</b>	-	-	<b>9.38</b>	<b>946 088</b>	<b>345.9</b>

# BREAST CANCER SUBTYPES



## BIOMARKERS GUIDE THERAPY

-  ER Estrogen Receptor
-  PR Progesterone Receptor
-  HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
-  Ki-67 Cell Proliferation Marker

01

### Luminal A

ER+ and/or PR+, HER2-



- most common subtype (~40%).
- low Ki-67 levels
- targeted therapy: Tamoxifen/Als



HR+

02

### Luminal B

ER+ and/or PR+, HER2+/-



- common subtype (~20%)
- high Ki-67 levels
- targeted therapy: Tamoxifen/Als



03

### HER2 enriched

ER- / PR+/-, HER2+



- ~10 - 15% of BC cases
- faster growth than luminal subtypes
- targeted therapy: Herceptin



HR-

04

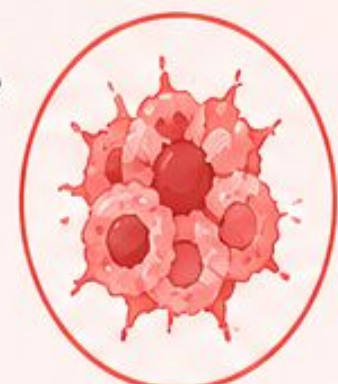
### Triple Negative

ER- / PR-, HER2-

LAR (ER-/PR-/HER2-/AR+)



- ~15 - 20% of BC cases, very aggressive
- occurs mainly in younger women
- no targeted therapy



BEST PROGNOSIS

WORST PROGNOSIS

# THERAPY IN BREAST CANCER

Pendekatan terapi kanker payudara bersifat multidisiplin dan disesuaikan dengan subtype molekuler, stadium, serta karakteristik pasien.



## 01 Hormonal Therapy

Terapi untuk kanker payudara reseptor hormon positif (ER+/PR+) dengan cara menghambat atau memodulasi efek hormon estrogen.

✓ Contoh: Tamoxifen, Aromatase Inhibitors (Anastrozole, Letrozole, Exemestane), Fulvestrant



## 02 Chemotherapy

Menggunakan obat sitotoksik untuk membunuh sel kanker atau menghambat pembelahan sel.

✓ Contoh: Anthracyclines, Taxanes, Platinum, Capecitabine, dll.



## 03 Targeted Therapy

Menarget molekul atau jalur sinyal spesifik yang berperan dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker.

✓ Contoh: Trastuzumab (HER2+), Pertuzumab, CDK4/6 Inhibitors, PI3K Inhibitors, PARP Inhibitors, dll.



## 04 Immunotherapy

Merangsang sistem imun tubuh untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker.

✓ Contoh: Pembrolizumab (untuk TNBC PD-L1+), Atezolizumab, dll.

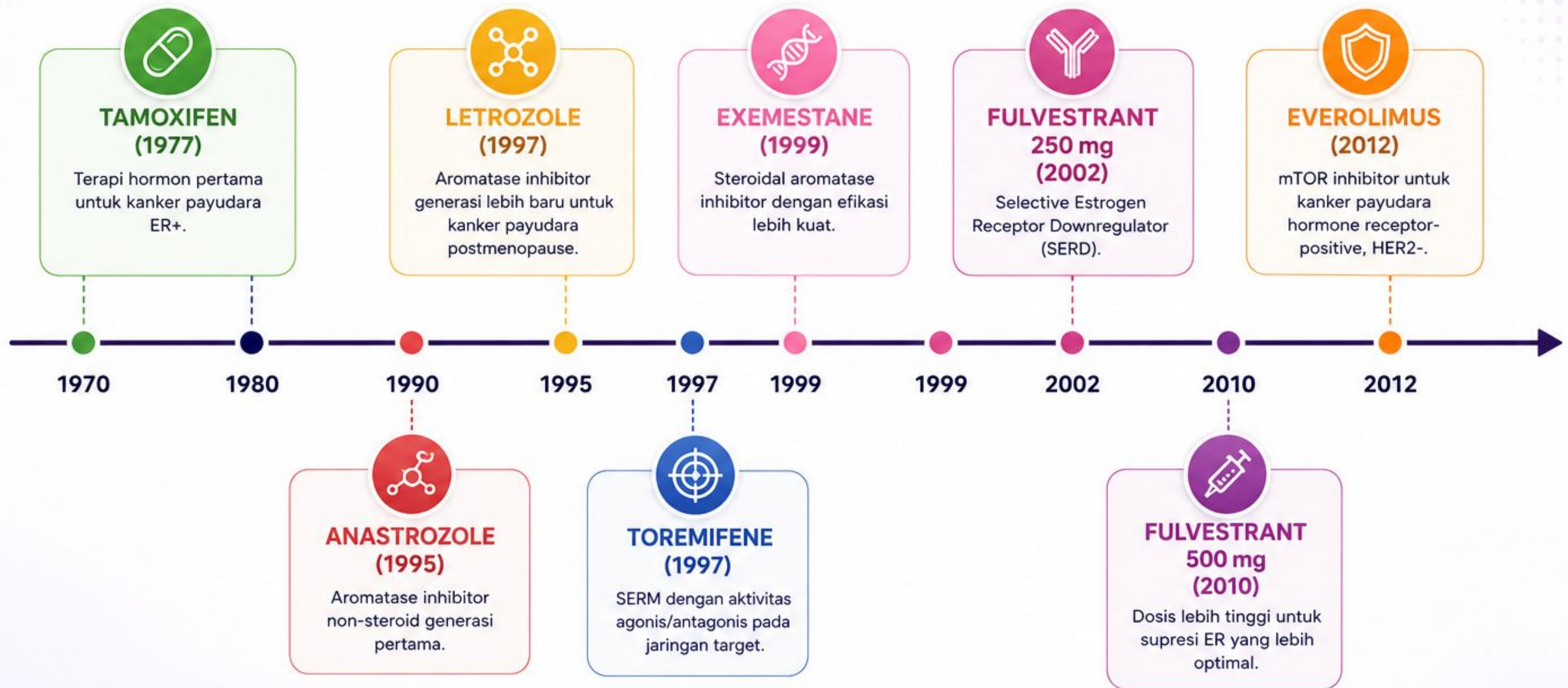


## 05 Radiotherapy

Menggunakan radiasi berenergi tinggi untuk membunuh sel kanker dan mengecilkan tumor.

✓ Digunakan sebelum atau sesudah operasi untuk mengurangi risiko rekurensi lokal.

# TIMELINE OF DEVELOPMENT OF AGENT IN BREAST CANCER



● SERM

● Aromatase Inhibitor (non-steroid)

● SERM

● Aromatase Inhibitor (non-steroid)

● Aromatase Inhibitor (steroidal)

● SERD

● mTOR Inhibitor

# SEJARAH DAN EVOLUSI TERAPI HORMONAL KANKER PAYUDARA

1890's

## George Thomas Beatson



Dr. George T. Beatson

- Pertama kali melakukan ooforektomi bilateral pada seorang wanita dengan kanker payudara pada 1895.
- Melaporkan tiga pasien di The Lancet pada 1896.
  - Regresi tumor yang signifikan
  - Perasaan lebih baik
  - Laporan lanjutan: satu pasien bertahan hidup 4 tahun setelah operasi.
- Prosedur ini tidak pernah menjadi populer – morbiditas tinggi, tidak kuratif, dan tidak ada dasar terapeutik.

ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES.<sup>1</sup>

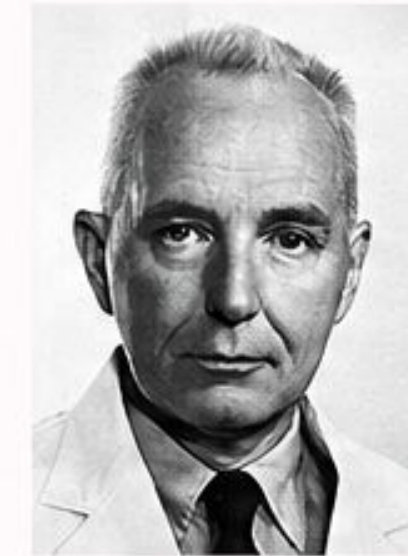
By GEORGE THOMAS BEATSON, M.D. EDIN.,  
SURGEON TO THE GLASGOW CANCER HOSPITAL; ASSISTANT SURGEON,  
GLASGOW WESTERN INFIRMARY; AND EXAMINER IN SURGERY  
TO THE UNIVERSITY OF EDINBURGH.

THE LANCET,

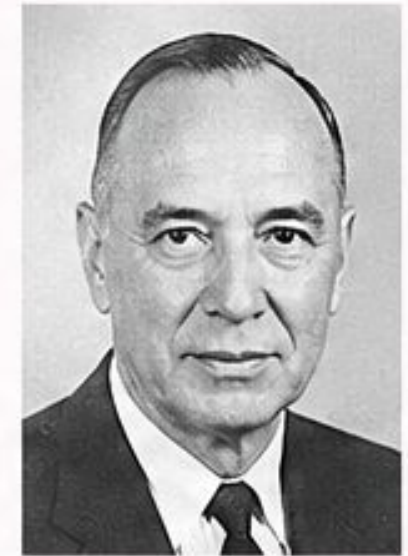
JULY 11, 1896.

1940's-1950's

- 1940's, **Charles Huggins** menggambarkan responsivitas hormonal pada kanker prostat.
- Ketertarikan terhadap terapi hormonal pada kanker payudara kembali muncul.
- 1950's, **Charles Huggins** dan **Thomas Dao** mempopulerkan ooforektomi sebagai terapi utama kanker payudara.
  - menjadi terapi hormonal mainstream.



Charles Huggins



Thomas Dao

1966

## Dr. Arthur L. Walpole / Dr. Dora Richardson



- Mengembangkan **Tamoxifen (ICI-46474)** sebagai kontrasepsi "Morning After Pill".
- Tidak pernah terbukti efektif sebagai kontrasepsi pada manusia.

1971

## Christie Hospital, Manchester

Studi klinis pertama Tamoxifen pada Kanker Payudara Lanjut

A NEW ANTI-OESTROGENIC AGENT IN LATE BREAST CANCER  
AN EARLY CLINICAL APPRAISAL OF ICI46474

M. P. COLE, C. T. A. JONES AND I. D. H. TODD  
From the Christie Hospital and Holt Radium Institute,  
Manchester M20 9BX

Received for publication April 7, 1971

SUMMARY.—An introductory clinical trial of the anti-oestrogenic agent ICI46474 in late or recurrent carcinoma of the breast is described. Forty-six patients have been treated, of whom 10 have shown a good response. This is of the same order as that seen with oestrogens and androgens. The particular advantage of this drug is the low incidence of troublesome side effects.

1973

## Queen Elizabeth Hospital, Birmingham

Uji klinis Tamoxifen pada dua dosis

Anti-oestrogen Therapy for Breast Cancer: A Trial of Tamoxifen at Two Dose Levels

H. W. C. WARD

*British Medical Journal*, 1973, 1, 13-14

Summary

Tamoxifen (ICI 46474) was given by mouth to patients with advanced, recurrent, or metastatic breast carcinoma. At a dosage of 10 mg twice daily 60% of patients showed arrest or reversal of tumour growth. At a dosage of 20 mg twice daily 77% showed arrest or reversal of tumour growth. Side effects were usually trivial and their incidence was the same at both dose levels. No patients showed virilization or fluid retention.

1973

## Aromatase Inhibitors – Studi Pertama

Studi awal penggunaan Aminoglutethimide sebagai inhibitor aromatase pada kanker payudara

PRELIMINARY TRIAL OF AMINOGLUTETHIMIDE IN BREAST CANCER

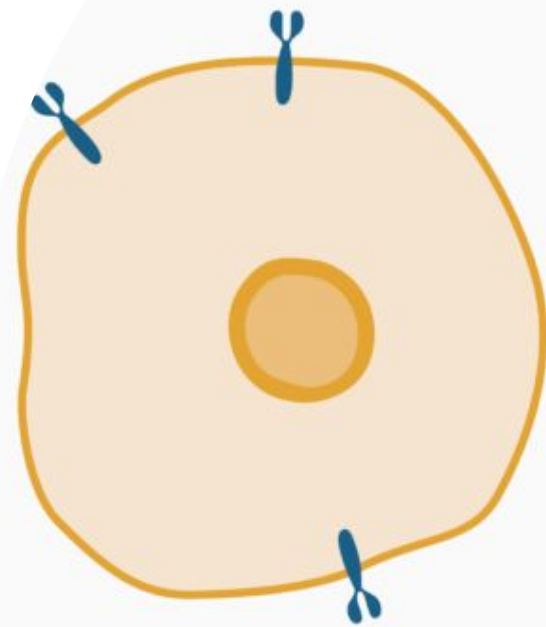
C. THOMAS GRIFFITHS, MD,\* THOMAS C. HALL, MD,†  
ZEINA SABA, ND,‡ JOSEPH J. BARLOW, MD,§  
AND HANS B. NEVINNY, MD||

CANCER July 1973

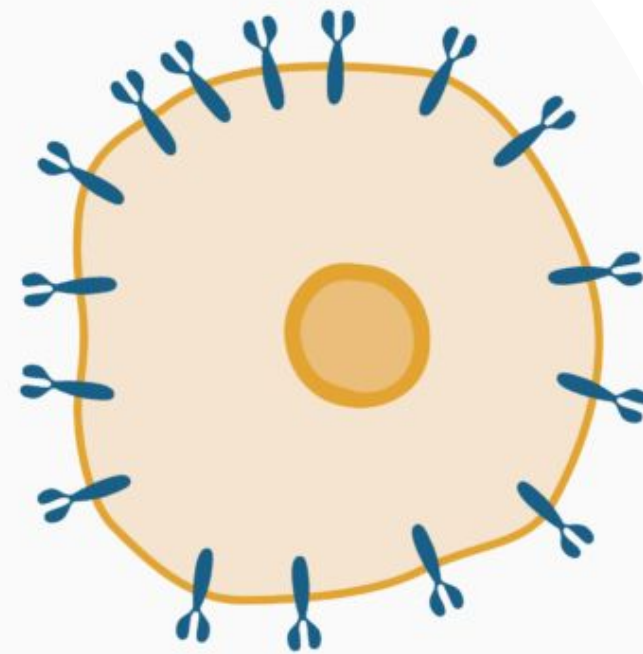
# Penemuan Revelusioner HER 2

## Amplifikasi Gen ERBB2 (1980-an)

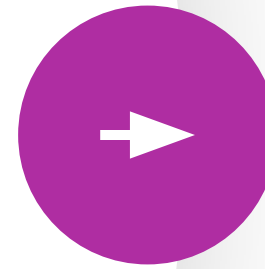
- Dr. Dennis Slamon dkk. mengidentifikasi amplifikasi proto-onkogen HER2 pada sekitar 15–20% spesimen kanker payudara primer.
- Subtipe HER2-positif memiliki karakteristik biologis yang agresif, proliferasi tinggi, kecenderungan metastasis cepat, serta prognosis yang awalnya buruk.
- Penemuan ini mendorong kolaborasi intensif antara ahli onkologi dan farmakologi untuk mengembangkan terapi target anti-HER2.
- Amplifikasi ERBB2 kemudian menjadi dasar lahirnya terapi anti-HER2 yang merevolusi tata laksana kanker payudara HER2-positif.



Normal  
Breast Cell

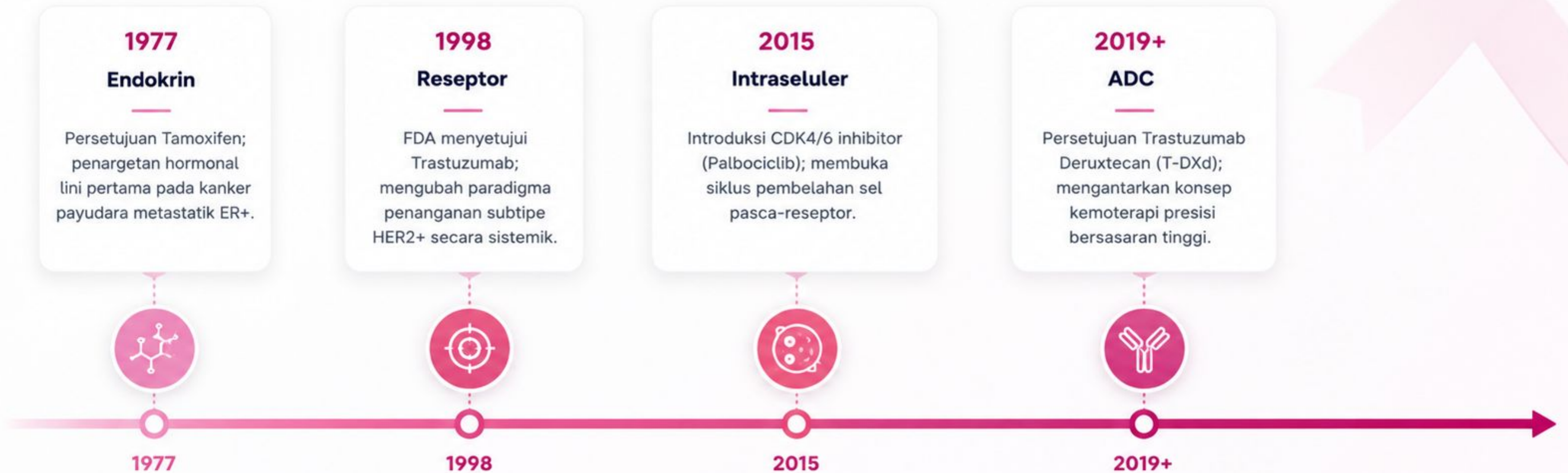


HER2-positive  
Breast Cancer C



# Garis Waktu Evolusi Terapi

Perkembangan terapi kanker payudara dari pendekatan hormon hingga terapi presisi modern.



## ● Endokrin

Terapi hormonal sebagai pilar awal pada kanker payudara ER+.



## ● Reseptor

Penargetan reseptor HER2 mengubah prognosis pasien HER2-positif.



## ● Intraseluler

Menghambat jalur intraseluler untuk mengontrol proliferasi sel kanker.



## ● ADC

Menggabungkan antibodi dan sitotoksik untuk presisi terapi yang lebih tinggi.



## ● Kemoterapi Presisi

Era baru terapi yang lebih efektif dengan efek samping yang lebih terkontrol.

# Penghambatan Kaskade Intraseluler

Strategi terapi modern menarget jalur intraseluler untuk menghentikan proliferasi, menekan resistensi, dan meningkatkan efektivitas terapi.



## CDK4/6 Inhibitors

Menghentikan perkembangan fase G1 ke S dengan mencegah fosforilasi Rb.



**Contoh:** Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib pada subtype HR+/HER2-.



## PI3K/Akt/mTORi

Menyasar mutasi jalur bypass survival seluler. Alpelisib secara spesifik memblokir PI3K subunit alfa pada pasien yang mengalami resistensi terapi endokrin.



## PARP Inhibitors

Memanfaatkan prinsip *Synthetic Lethality* pada pasien dengan mutasi gen BRCA1/2. Olaparib/Talazoparib menghambat jalur perbaikan DNA alternatif.

# Evolusi Keberhasilan Efikasi

Perkembangan terapi kanker payudara dari kemoterapi konvensional hingga terapi target modern telah meningkatkan kelangsungan hidup pasien secara signifikan.



# Pengenalan Terapi Kanker Modern

Pengobatan kanker tradisional seperti **kemoterapi** dan **radioterapi** dapat memengaruhi sel kanker maupun sel sehat, sehingga sering menimbulkan **efek samping yang signifikan**.

Terapi modern hadir dengan **pendekatan yang lebih presisi**, yaitu dengan menargetkan sel kanker secara spesifik, sehingga memberikan hasil pengobatan yang lebih efektif dengan komplikasi yang lebih minimal.



# Apa itu Terapi Target?

Terapi target adalah jenis **pengobatan kanker** yang fokus pada **gen, protein**, atau **lingkungan tertentu** yang berperan dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker.



## FOKUS SPESIFIK

Menargetkan molekul spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan sel kanker.



## BERBEDA DARI KEMOTERAPI

Bekerja lebih selektif sehingga kerusakan pada sel normal dapat diminimalkan.



## BERDASARKAN MUTASI

Digunakan ketika dokter dapat mengidentifikasi mutasi atau kelainan genetik spesifik.



Tujuan terapi target adalah menyerang sel kanker **secara tepat** dan **efektif**, sambil meminimalkan efek pada sel normal.

# Bagaimana Terapi Target Bekerja

Terapi target bekerja dengan **mengenali** dan **menargetkan molekul spesifik** yang berperan dalam pertumbuhan, penyebaran, dan kelangsungan hidup sel kanker.



## IDENTIFIKASI TARGET

Dokter mengidentifikasi molekul/target spesifik pada sel kanker.



## TERAPI MENARGETKAN

Obat bekerja menargetkan molekul tersebut secara tepat.



## MENGHAMBAT KANKER

Sinyal pertumbuhan kanker terganggu sehingga sel kanker berhenti berkembang atau mati.



## MEMINIMALKAN DAMPAK

Kerusakan pada sel normal lebih minimal dibandingkan kemoterapi konvensional.



# Jenis-Jenis Terapi Target

01



## TERAPI ANTIBODI MONOKLONAL

Antibodi buatan yang mengenali dan menempel pada target spesifik di sel kanker untuk menghambat pertumbuhannya.

02



## PENGHAMBAT RESEPTOR TIROSIN KINASE (TKI)

Menghambat enzim reseptor pada permukaan sel kanker yang berperan dalam sinyal pertumbuhan.

03



## PENGHAMBAT JALUR INTRASELULER

Menargetkan protein di dalam sel yang terlibat dalam jalur sinyal pertumbuhan dan kelangsungan hidup kanker.

04



## TERAPI BERDASARKAN MUTASI GENETIK

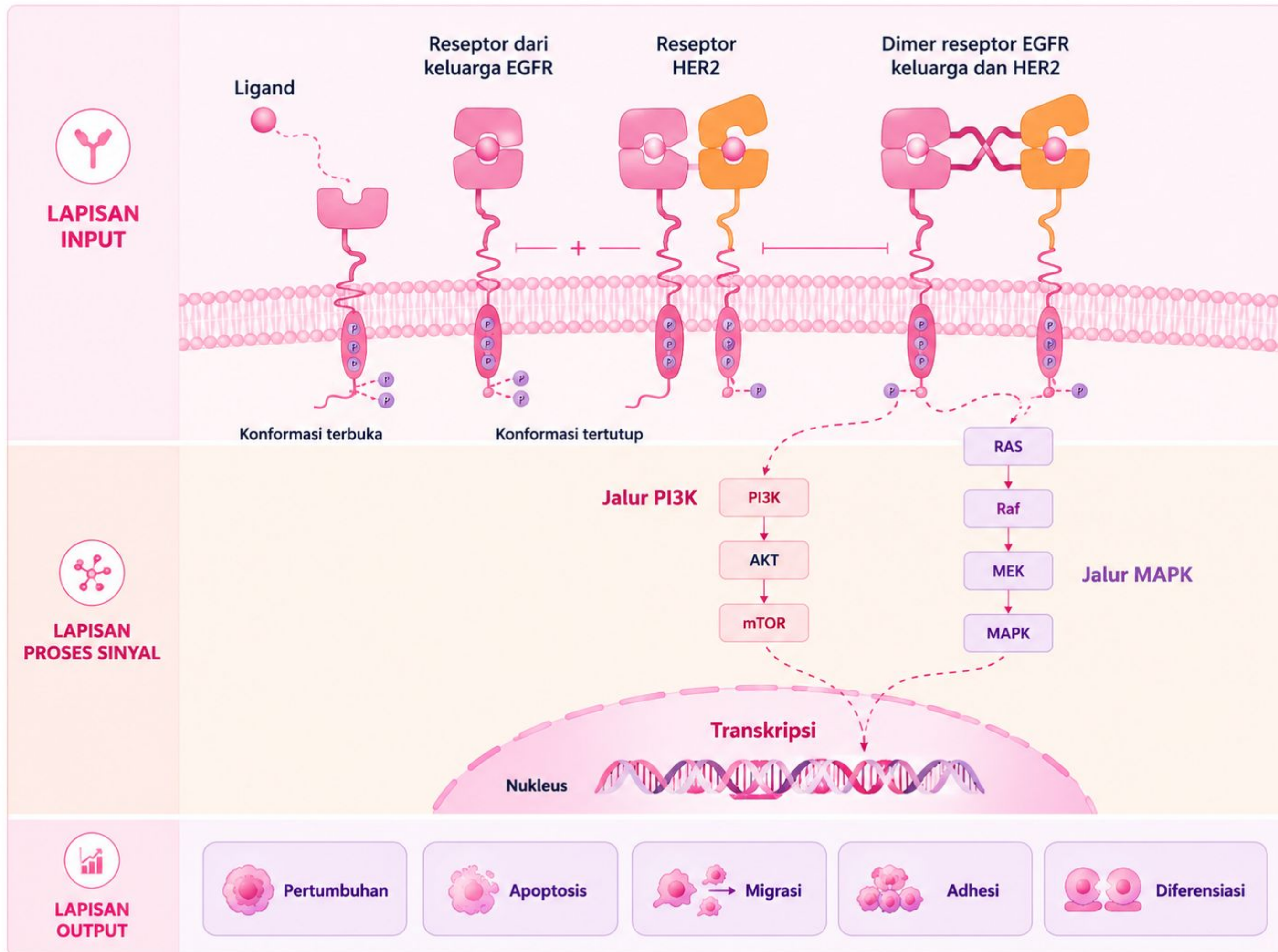
Dirancang untuk menargetkan mutasi genetik spesifik yang menyebabkan pertumbuhan kanker.

05

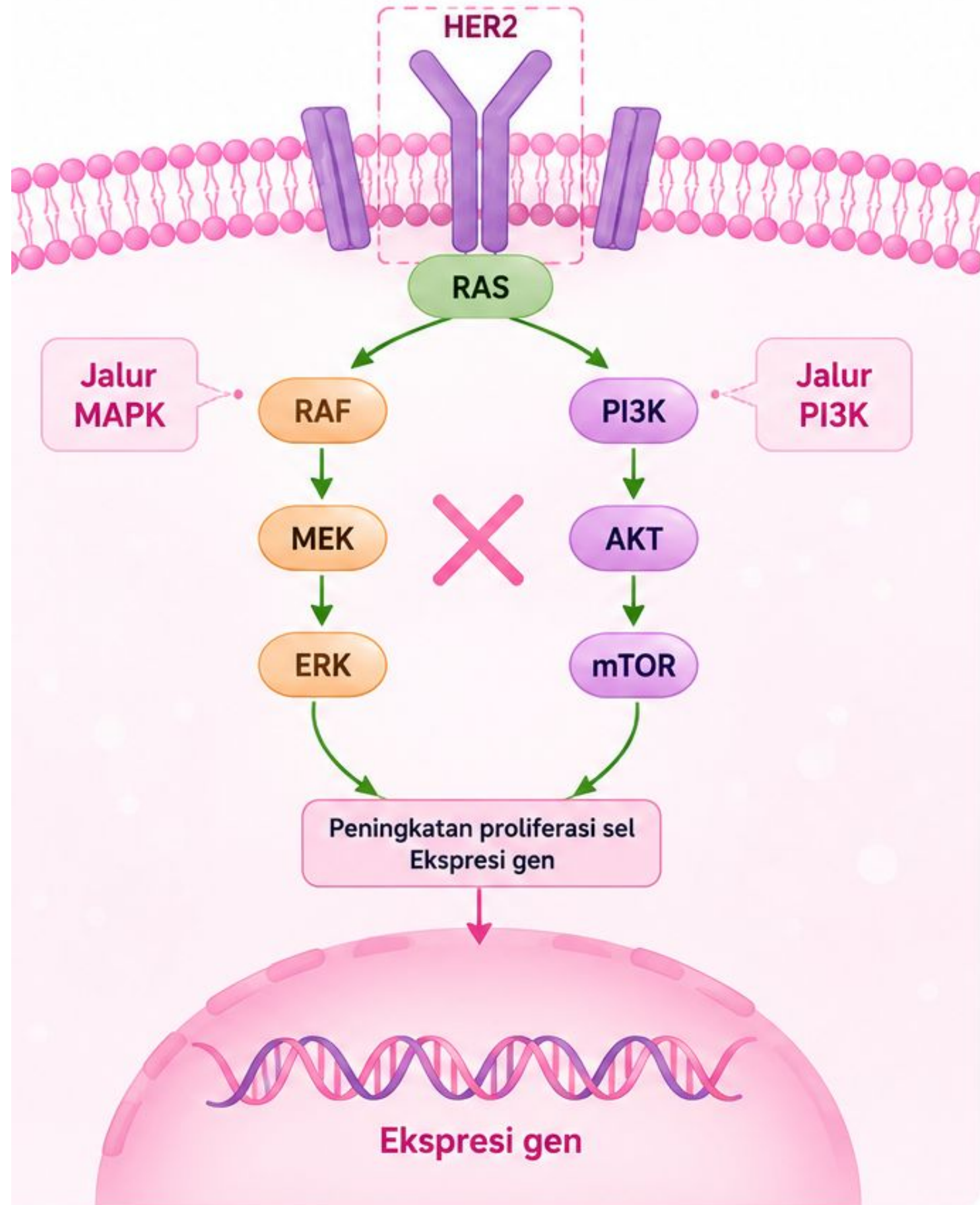


## TERAPI IMUNOTERAPI TARGET

Membantu sistem imun mengenali dan menyerang sel kanker dengan menargetkan checkpoint atau molekul tertentu.



## KANKER PAYUDARA : HER2 +



Jika sel kanker payudara mengalami hambatan (roadblock)



Jalur tersebut tidak dapat berlanjut



Tidak terjadi proliferasi (pertumbuhan) sel kanker



Dengan menghambat jalur sinyal utama (MAPK dan PI3K), pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dapat dihentikan.

# Prinsip Terapi Target

01



Prinsip dasar terapi molekuler adalah **memanfaatkan perbedaan molekuler** antara sel normal dan sel kanker untuk mengembangkan terapi yang **menargetkan sel kanker** secara spesifik.

02



Target molekuler yang ideal adalah yang **hanya diekspresikan pada sel kanker**, menjadi **pendorong utama** proliferasi sel kanker, dan berperan penting dalam **kelangsungan hidup sel kanker**.

03



Kelompok utama agen terapi target meliputi **inhibitor reseptor faktor pertumbuhan**, **inhibitor transduksi sinyal intraseluler**, **inhibitor siklus sel**, **terapi berbasis apoptosis**, dan **senyawa antiangiogenik**.

# Tren Masa Depan Terapi Target



01

## Kecerdasan Buatan (AI) dan Big Data

AI dan analisis big data akan mempercepat penemuan target baru, prediksi respons terapi, dan personalisasi pengobatan.



02

## Terapi Berbasis Gen dan CRISPR

Edit gen presisi seperti CRISPR berpotensi memperbaiki mutasi penyebab kanker dan membuka peluang terapi yang lebih definitif.



03

## Antibodi Generasi Baru dan Bispecific

Antibodi multispesifik dan format baru akan meningkatkan efektivitas terapi dengan menargetkan lebih dari satu jalur sekaligus.



04

## Kombinasi Terapi yang Lebih Cerdas

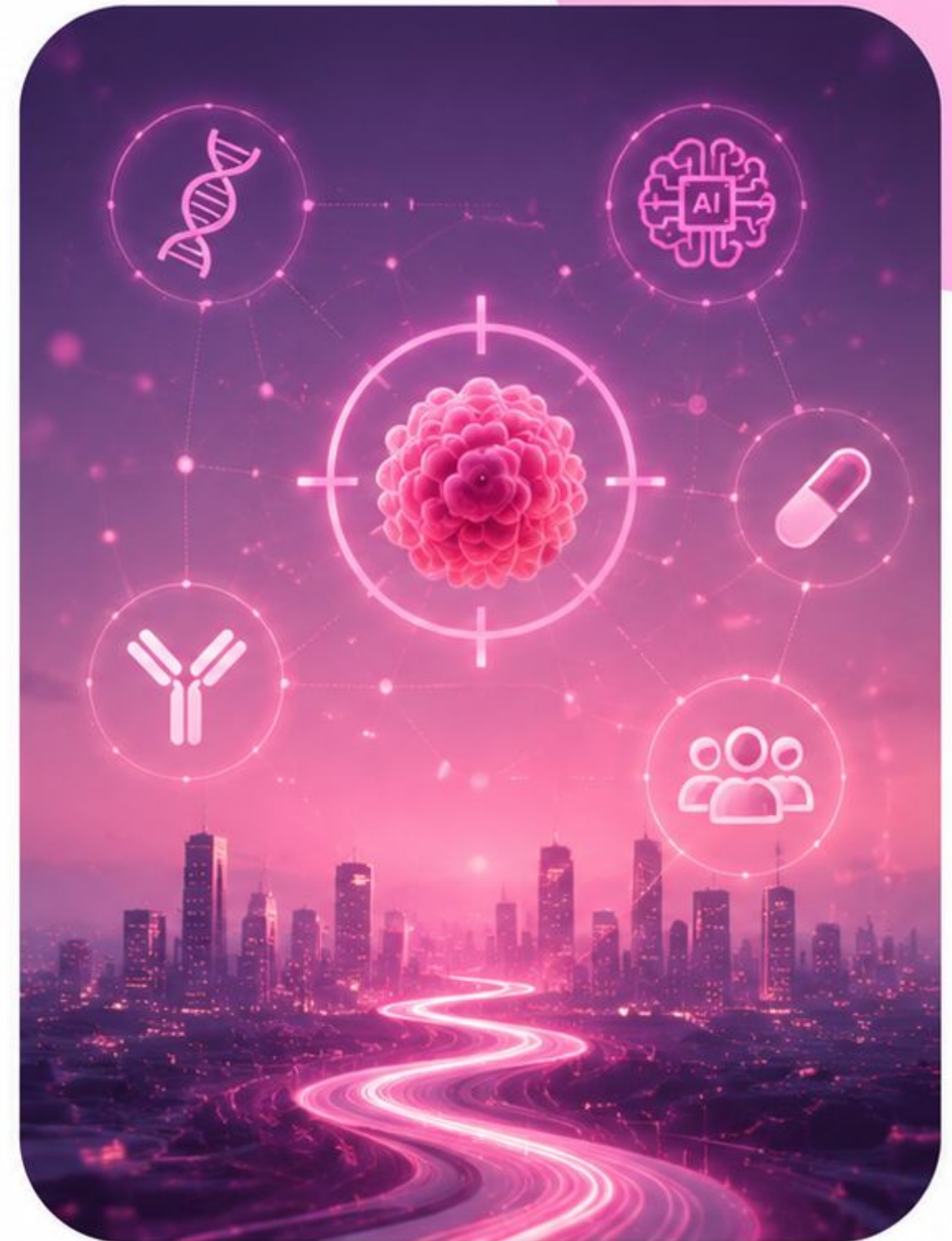
Kombinasi terapi target dengan imunoterapi, kemoterapi, atau terapi lain akan menjadi strategi utama untuk hasil yang lebih optimal.



05

## Medisin Presisi untuk Setiap Pasien

Pendekatan berbasis genomik dan biomarker akan memungkinkan terapi yang lebih tepat sasaran, aman, dan efektif untuk setiap individu.



# Apa itu Imunoterapi?

Imunoterapi adalah jenis pengobatan yang **meningkatkan atau memprogram ulang** sistem **kekebalan tubuh** agar lebih mampu mengenali dan melawan sel kanker secara efektif.



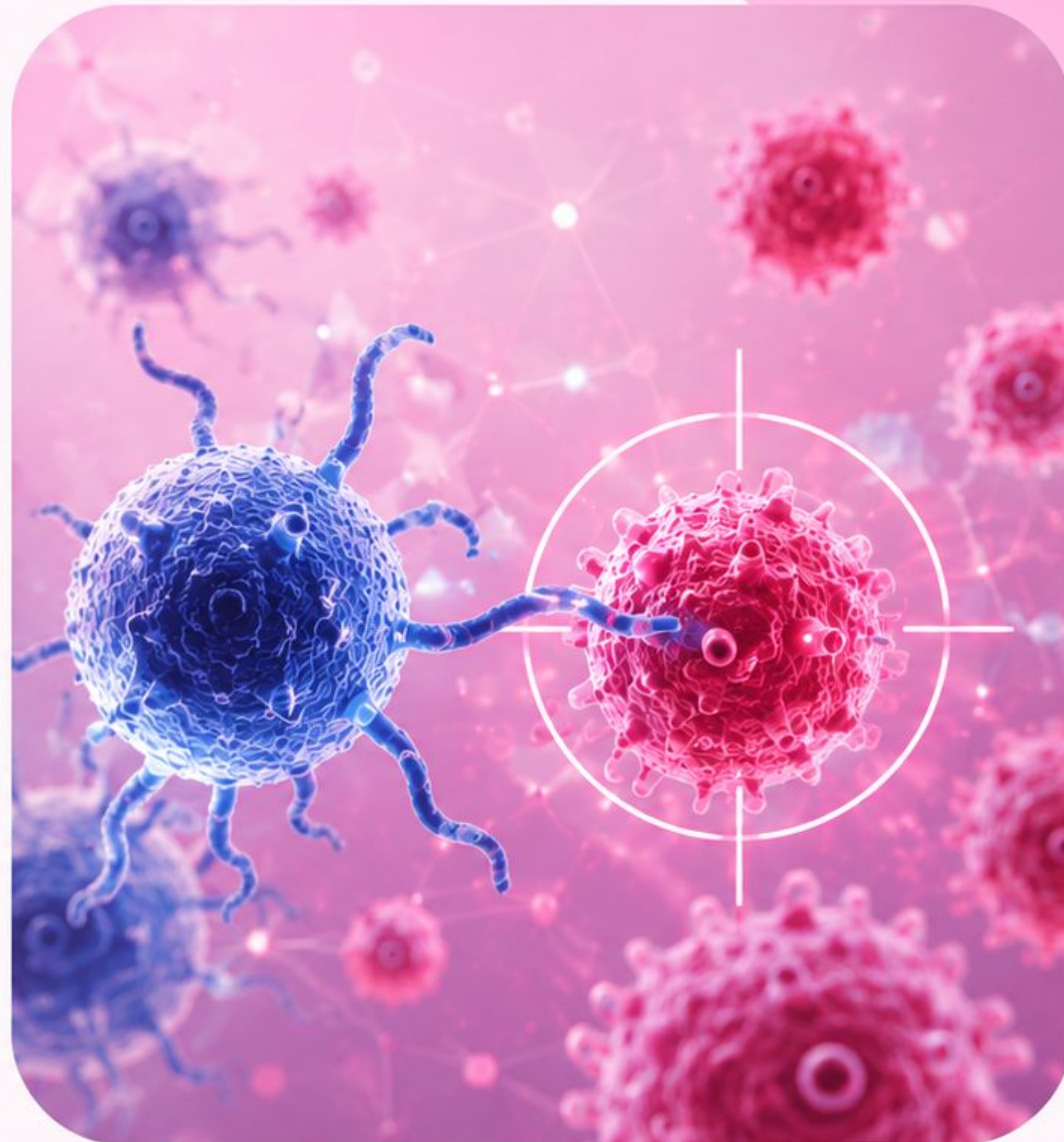
## **Bukan menyerang langsung sel kanker**

Berbeda dengan terapi konvensional yang menyerang sel kanker secara langsung, imunoterapi bekerja dengan memberdayakan sistem imun tubuh.



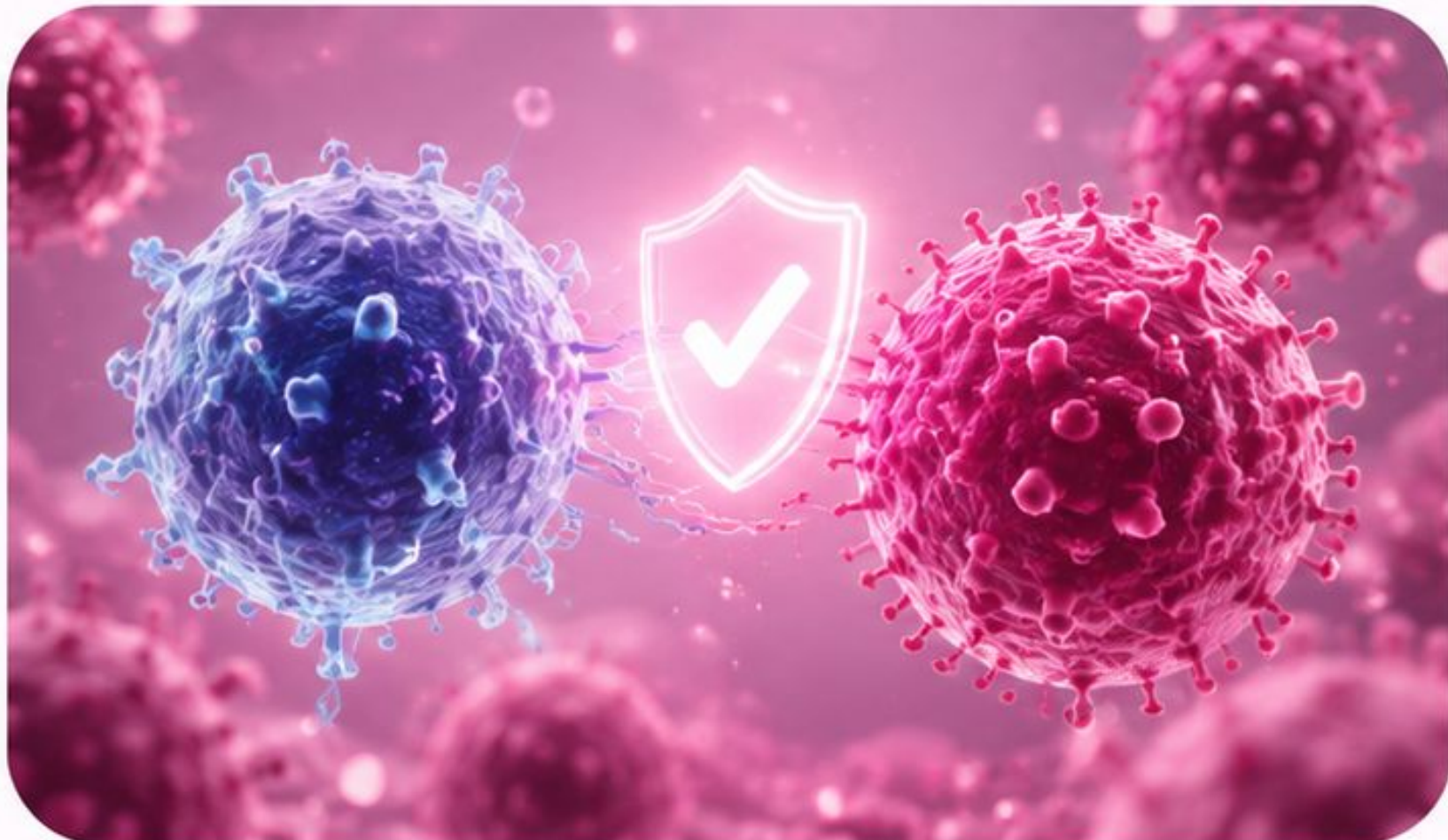
## **Mendeteksi dan menghancurkan sel kanker**

Imunoterapi membantu sistem imun mendeteksi dan menghancurkan sel kanker dengan lebih spesifik, sehingga memberikan hasil yang lebih optimal dan berkelanjutan.



# Manfaat Imunoterapi

Imunoterapi memberikan perlindungan jangka panjang dengan melatih sistem kekebalan tubuh untuk “**mengingat**” kanker. Beberapa pasien dapat mencapai **remisi jangka panjang**, terutama pada jenis kanker yang sebelumnya sulit diobati.



01



## Perlindungan Jangka Panjang

Imunoterapi melatih sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan sel kanker secara berkelanjutan, sehingga memberikan perlindungan jangka panjang terhadap kekambuhan kanker.

02



## Remisi Jangka Panjang

Beberapa pasien dapat mencapai remisi jangka panjang, bahkan bertahun-tahun setelah pengobatan, terutama pada jenis kanker yang sebelumnya sulit diobati.

03



## Peningkatan Kualitas Hidup

Imunoterapi umumnya memiliki efek samping yang lebih ringan dibandingkan terapi konvensional, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien selama dan setelah pengobatan.

—..

# Thank You

