

Hubungan Penggunaan Antihipertensi Terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara Non Metastasis

Antihypertensive Medications in Relation on Recurrency in Breast Cancer

Widyaningrum Utami¹, Kartika Widayatib², Fita Rahmawati^{3*}

¹ Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Instalasi Kanker Terpadu "Tulip", Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito

³ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Fita Rahmawati: Email: rahmawati_f@ugm.ac.id

Submitted: 07-08-2019

Revised: 22-08-2019

Accepted: 02-09-2019

ABSTRAK

Hipertensi merupakan jenis komorbid yang sering terjadi pada pasien kanker payudara. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya hubungan antara antihipertensi terhadap kekambuhan (rekurensi) pasien kanker payudara, namun hasilnya belum konsisten. Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antihipertensi terhadap kejadian atau waktu rekurensi pada pasien kanker payudara. Penelitian menggunakan desain *cohort resrospective* dengan melibatkan pasien sejumlah 120 penderita kanker payudara non metastasis terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang menggunakan antihipertensi (60 pasien) dan kelompok yang tidak menggunakan antihipertensi (60 pasien) yang memenuhi kriteria inklusi di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Sumber data penelitian diperoleh dari rekam medik pasien tahun 2015 sampai 2018. Hubungan antara antihipertensi terhadap rekurensi dianalisis menggunakan *Chi-square* kemudian dilanjutkan dengan analisis *survival* dengan *Kaplan-Meier* dan *cox-regresion*. Waktu terjadinya rekurensi ditentukan dari waktu antara diagnosis dengan saat terjadinya sel kanker payudara yang tumbuh kembali. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara obat antihipertensi dengan kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara (HR 1,341; 95%CI 0,632-2,848, *log rank test* P=0,444). Begitu pula dengan jenis obat antihipertensi (ARB, CCB dan kombinasi keduanya) juga tidak berhubungan dengan kejadian rekurensi (p=0,279). Namun terdapat perbedaan *mean recurrence time* yaitu 40 bulan pada pasien kanker payudara dengan antihipertensi ARB tunggal (HR=1,427; 95%CI=0,527-3,859), 57 bulan dengan antihipertensi CCB tunggal (HR=0,696; 95%CI=0,257-1,884), dan 58,65 bulan dengan antihipertensi kombinasi.

Kata kunci: Kanker Payudara; Hipertensi; Antihipertensi; Rekurensi

ABSTRACT

Hypertension is a type of comorbid that often occurs in breast cancer patients. Several previous studies have shown an association between antihypertension and recurrence (recurrence) of breast cancer patients, but the results are not consistent. The purpose of this study was to determine the relationship between antihypertensive use and the incidence or time of recurrence in breast cancer patients. The study used a resrospective cohort design involving 120 patients with non-metastatic breast cancer divided into two groups: the antihypertensive group (60 patients) and the non-hypertensive group (60 patients) who met the inclusion criteria at RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. The source of research data was obtained from the medical records of patients from 2015 to 2018. The relationship between antihypertension to recurrence was analyzed using *Chi-square* and then followed by survival analysis with *Kaplan-Meier* and *cox-regresion*. The time of recurrence is determined from the time between diagnosis and when the recurrence of breast cancer cells occurs. The results showed no relationship between antihypertensive drugs with recurrence events in breast cancer patients (HR 1,341; 95% CI 0,632-2,848, *log rank test* P = 0,444). Similarly, the type of antihypertensive drugs (ARB, CCB and a combination of both) also did not relate to the recurrence event (p = 0,279). However, there was a difference in mean recurrence time of 40 months in breast cancer patients with a single ARB antihypertensive (HR = 1,427; 95% CI = 0,527-3,859), 57 months with a single CCB antihypertensive (HR = 0,696; 95% CI = 0,257-1,884), and 58.65 months with combined antihypertension.

Keywords: breast cancer; hypertension; antihypertensive drugs; recurrence

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita (521.900 kematian atau 15% dari semua kasus kanker) terutama di negara berkembang (Torre *et al.*, 2015; Youlden *et al.*, 2014). Di Indonesia, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus tertinggi sebesar 43,3%, dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9% (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Penyakit komorbid merupakan salah satu penyebab tingginya angka rekurensi (*disease-free survival*) dan mortalitas pada pasien kanker (Bodai, 2015). Selain itu paparan pengobatan lain yang diterima pasien selain terapi kanker juga dapat mempengaruhi *outcome* dari kanker (Ganz *et al.*, 2011).

Pengaruh penggunaan obat antihipertensi terhadap *outcome* kanker masih banyak diperdebatkan dan tidak konsisten. Sebuah studi dari Boudreau *et al.*, 2014 mengenai hubungan penggunaan semua golongan antihipertensi *second breast cancer event* (SBCE) menyimpulkan bahwa penggunaan obat antihipertensi relatif aman terhadap kejadian SBCE. *Second breast cancer event* (SBCE) didefinisikan sebagai terjadinya rekurensi (kekambuhan) atau *second primary breast cancer*. Holmes *et al.*, 2013 juga menyebutkan bahwa obat antihipertensi tidak berhubungan dengan peningkatan ketahanan hidup pada pasien dengan kanker payudara. Namun, penelitian ini menyebutkan, bahwa disamping mekanisme antihipertensi terlibat dalam pertumbuhan kanker, sehingga pasien hipertensi yang membutuhkan obat antihipertensi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak hipertensi. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa penggunaan ACEi (*Angiotensin Converting Enzymes-Inhibitor*) dan ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*) tidak hanya efektif untuk penyakit kardiovaskular namun juga dapat memperbaiki progresi dan *survival* dari kanker melalui mekanisme lain selain aktivitasnya sebagai antihipertensi (Sun *et al.*, 2017). Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antihipertensi terhadap kejadian atau waktu rekurensi pada pasien kanker payudara.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat *observational analitik* dengan rancangan *cohort retrospective*. Tempat penelitian dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan melihat rekam medis pasien bulan Januari 2015 – Desember 2018.

Subyek Penelitian

Subyek penelitian dikelompokkan melibatkan 120 pasien kanker payudara yang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien wanita kanker payudara stadium non metastatik usia ≥ 18 tahun, menerima kemoterapi berbasis antrasiklin dan non antrasiklin, data rekam medis yang lengkap. Subyek penelitian dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu 60 pasien kanker payudara yang menggunakan antihipertensi dengan diagnosis hipertensi dan 60 pasien kanker payudara yang tidak menggunakan hipertensi. Kemudian pasien kanker payudara yang menggunakan antihipertensi dikelompokkan berdasarkan terapi yang diterima yaitu ARB, CCB dan kombinasi (ARB dan CCB). Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien yang menderita lebih dari 1 kanker. Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical approval* dari Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Ref: KE/FK/0122/EC/2019.

Pengumpulan data

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling*. Data rekurensi diperoleh melalui rekam medis pasien saat melakukan kontrol rutin. Data karakteristik pasien dikumpulkan berupa umur, BMI (*body mass index*), stadium penyakit, jenis kanker, dan regimen kemoterapi yang digunakan pasien.

Outcome Clinic/ Luaran Terapi

Outcome clinic yang diamati pada penelitian ini adalah terjadinya rekurensi pasien kanker payudara, baik yang menerima antihipertensi maupun yang tidak. Rekurensi atau kekambuhan didefinisikan sebagai sel kanker payudara yang tumbuh kembali setelah terapi inisial selesai. Kekambuhan kanker payudara ini dapat terjadi beberapa bulan atau tahun setelah terapi inisial. Sel kanker tersebut

Tabel I. Karakteristik Pasien Kanker Payudara

Variabel	Total Jumlah (%)	Rekurensi		Nilai P
		Ya Jumlah (%)	Tidak Jumlah (%)	
Usia				
< 50 tahun	44 (36,7)	19 (43,2)	25 (56,8)	0,153
> 50 tahun	76 (63,3)	23 (30,3)	53 (69,7)	
BMI				
>25 (non normal)	51 (42,5)	18 (35,3)	33 (64,7)	0,954
<25 (normal)	69 (57,5)	24 (34,8)	45 (65,2)	
Stadium Kanker				
Stadium III (lanjut)	80 (66,7)	30 (37,5)	50 (62,5)	0,417
Stadium I & II(Dini)	40 (33,3)	12 (30)	28 (70)	
Subtipe kanker Payudara				
HR (+) HER2 (+)	12 (10)	5 (41,7)	7 (58,3)	0,652
HR (+)	67 (55,8)	21 (31,3)	46 (68,7)	
HER2 (+)	39 (7,5)	3 (7,7)	36 (92,3)	
Triple Negative	31 (26,7)	12 (37,5)	19 (61,2)	
Jenis Kemoterapi				
Non-Antrasiklin	40 (33,3)	18 (45)	22 (55)	0,104
Antrasiklin	80 (66,7)	24 (30)	56 (70)	

Keterangan: Analisis *Chi Square* tidak signifikan secara statistik ($P > 0,05$)

bisa kembali di tempat yang sama, atau bisa menyebar ke area lain di tubuh pasien (Mayo Clinic, 2019). Waktu terjadinya rekurensi ditentukan dari waktu antara diagnosis dengan saat terjadinya sel kanker payudara yang tumbuh kembali.

Analisis statistik

Data sosiodemografi digambarkan secara deskriptif. Uji Chi-Square digunakan untuk mengetahui hubungan antihipertensi terhadap kejadian rekurensi. Sementara hubungan antara antihipertensi dengan waktu rekurensi menggunakan analisis *survival Kaplan-Meier* dengan membandingkan *mean recurrence time*, sedangkan untuk mengetahui *hazard ratio* digunakan analisis *cox-regression*. Kemudian setelah dilakukan analisis dengan *chi-square* untuk mengetahui perbandingan proporsi, dilakukan analisis lanjutan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan obat antihipertensi dengan rekurensi dan ketahanan hidup pasien kanker payudara dengan metode *Kaplan Meier*. Dalam *Kaplan Meier* terdapat kurva *survival* untuk melihat estimasi rata-rata waktu ketahanan hidup pasien kanker dan uji *log rank*. Asumsi *proportional hazard* (PH) terpenuhi bila garis *survival* pada kurva

Kaplan Meier tidak saling berpotongan dan nilai *p* kurang dari 0,05 (Sinaga, 2016). Uji statistik penelitian ini menggunakan uji *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi

Karakteristik Pasien Hipertensi dan Kontrol

Data karakteristik subyek penelitian pada pasien kanker payudara yang diteliti meliputi umur, BMI, subtipe kanker payudara, stadium kanker, serta jenis kemoterapi dihubungkan dengan rekurensi yang tersaji pada tabel I. Data karakteristik pasien ini diperoleh dengan melihat rekam medis pasien.

Berdasarkan karakteristik usia pasien kanker payudara pada penelitian ini didominasi oleh pasien dengan usia > 50 tahun (63,3%) dengan BMI normal (57,5%). Rekurensi kanker payudara sebagian besar terjadi pada pasien dengan BMI >25 (*overweight dan obesitas*) (35,3%) dengan usia <50 tahun (43,2%). Menurut (Wong dkk., 2018) pasien kanker dengan usia muda memiliki faktor penentu prognostik yang lebih buruk untuk kanker payudara. Sementara itu, penelitian dari (Sun dkk., 2018) efek BMI pada prognosis kanker payudara masih kontroversial, mekanisme yang

Tabel II. Hasil Analisis Hubungan Antara Penggunaan Obat Antihipertensi Dengan Rekurensi

Anti Hipertensi	Total N (%)	Rekurensi*		OR (95%CI)	P	Mean Recurrence Time**		
		Ya N (%)	Tidak N (%)			Estimasi (bulan)	HR (95% CI)	Log rank (P)
Ya	60 (50,0)	23 (54,8)	37 (47,4)	1,341 (0,632 - 2,848)	0,444	58,594 ± 4,050	1,240 (0,675 - 2,277)	0,452 *
Tidak	60 (50,0)	19 (31,7)	41 (68,3)			78,647 ± 5,484		

Keterangan: *Analisis Chi Square tidak signifikan secara statistik ($P>0,05$); **Analisis Kaplan Meier dan *cox regression* tidak signifikan secara statistik ($P>0,05$); ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*); *Confidence Interval (CI)*; CCB (*Calcium Channel Blocker*); HR (*Hazard Ratio*); N (Jumlah Pasien); OR (*Odds Ratio*).

mungkin terjadi yaitu pasien pascamenopause dengan BMI tidak normal meningkatkan sintesis estrogen perifer dalam jaringan adiposa dan penurunan globulin mengakibatkan peningkatan aktivitas aromatase yang dapat menginduksi dan merangsang pertumbuhan sel mammae abnormal.

Pasien dengan stadium non-metastatik adalah pasien kanker payudara yang belum menyebar dari tempat primer kanker payudara ke tempat lain di dalam tubuh atau belum metastasis. Pembagian variabel berdasarkan stadium dini yaitu stadium I dan II serta stadium lanjut yaitu stadium III yang (65%) mendominasi dengan subtype kanker ER/PR (hormonal) positif (55,8%) dengan jenis kemoterapi antrasiklin-based. Sementara itu, rekurensi sebagian besar terjadi pada pasien dengan stadium III dengan subtype hormone reseptor positif dan regimen non-antrasiklin-based. Umumnya, prognosis lebih menguntungkan pada wanita dengan kanker payudara stadium awal dibandingkan dengan stadium lanjut (Caplan, 2014). Subtipe hormone reseptor positif (HR positif) dikaitkan dengan prognosis yang paling baik, karena mereka lebih responsif terhadap terapi hormonal. Sedangkan *triple-negative* memiliki prognosis jangka pendek yang lebih buruk daripada subtype lain, sebagian karena saat ini tidak ada terapi yang ditargetkan untuk tumor ini (Street, 2017b). penelitian ini, (Najafi dkk., 2018) juga menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan efikasi antara kemoterapi antrasiklin-based dengan non-antrasiklin-based. Regimen anthracycline-based menjadi salah satu regimen utama dalam kemoterapi pada pasien kanker

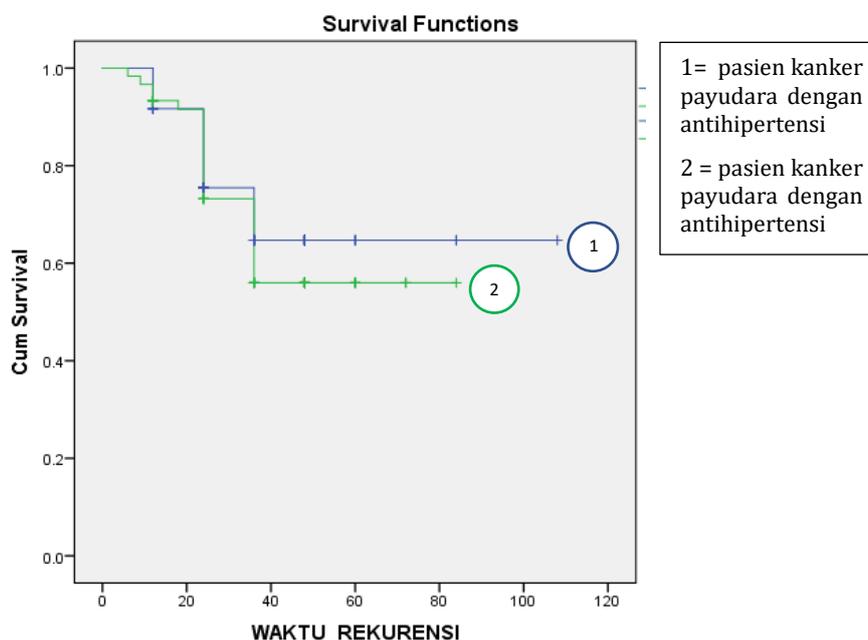
payudara karena dapat menurunkan angka kematian akibat kanker payudara sebesar 20-30% (Ding dkk., 2018).

Hubungan Antihipertensi dengan Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara

Berdasarkan tabel II dapat dilihat bahwa persentase kejadian rekurensi atau kekambuhan kanker payudara paling banyak terjadi pada pasien yang menggunakan antihipertensi yaitu 54,8% (23 pasien) dibandingkan pada pasien yang tidak menggunakan antihipertensi sejumlah 31,7% (19 pasien). Sementara itu nilai OR antara pasien hipertensi dengan non-hipertensi terhadap rekurensi adalah sebesar 1,341. Berdasarkan nilai OR tersebut dapat disimpulkan pasien dengan hipertensi meningkatkan resiko rekurensi 1,341 kali lebih besar dibandingkan pasien tidak hipertensi (95%CI 0,632-2,848), namun kejadian rekurensi ini tidak bermakna secara signifikan dalam statistik dilihat dari nilai $p=0,444$ ($p>0,005$).

Pada tabel II dapat dilihat bahwa mean recurrence time (rerata waktu kekambuhan) sebesar 58,594 + 4,050 bulan pada pasien kanker dengan antihipertensi dan 78,647 + 5,484 bulan pada pasien yang tidak menggunakan antihipertensi. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan mean recurrence time yang signifikan yaitu sebesar 20,053 bulan atau sebesar 1,67 tahun. Namun, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik dengan $p= 0,452$.

Berdasarkan gambar 1 kurva terlihat bahwa garis survival antara kelompok non-



Gambar 1. Kurva *Survival Log Rank* Pasien Kanker Payudara Terhadap Rekurensi

hipertensi, hipertensi berpotongan, maka asumsi PH tidak terpenuhi. Melalui analisis cox regression pada tabel 11, diperoleh nilai HR antara pasien hipertensi dengan non-hipertensi HR 1,240 (95% CI (0,675 - 2,277, $P=0,488$). Interpretasinya dari HR 1,240 yaitu setiap saat, kemungkinan rekurensi atau kekambuhan pada pasien kanker payudara yang menggunakan antihipertensi adalah 1,240 kali dibandingkan dengan kelompok yang tidak menggunakan antihipertensi. Namun hal ini tidak bermakna secara statistik dengan $P= 0,488$ ($P > 0,05$).

Hubungan Jenis Antihipertensi dengan Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara

Peneliti membagi pasien kanker payudara komorbid hipertensi menjadi 3 kelompok berdasarkan antihipertensi yang digunakan yaitu ARB (Angiotensin Reseptor Blocker) tunggal, CCB (Calcium Channel Blocker) dan kombinasi (ARB dan CCB). Kemudian antihipertensi tunggal tersebut akan dibandingkan dengan antihipertensi kombinasi. Jenis antihipertensi CCB yang digunakan pada pasien berupa amlodipin, diltiazem, dan nifedipin. Sedangkan kelompok ARB adalah menerima antihipertensi golongan ARB seperti candesartan, irbesartan, telmisartan, dan valsartan. Sementara itu kelompok kombinasi

adalah kelompok pasien kanker payudara dengan diagnosis hipertensi yang menerima terapi antihipertensi kombinasi ARB dan CCB. Selanjutnya, peneliti akan membandingkan penggunaan antihipertensi ARB dan CCB tunggal dengan kombinasi antihipertensi tersebut.

Pada tabel III dapat dilihat bahwa total jumlah pasien yang mengalami rekurensi dari ketiga kelompok adalah 23 pasien. Persentase kejadian rekurensi atau kekambuhan kanker payudara pada masing-masing kelompok paling banyak terjadi pada pasien hipertensi yang menggunakan ARB yaitu 60% (6 pasien), diikuti oleh pasien hipertensi yang menggunakan kombinasi antihipertensi sebanyak 36,7% (11 pasien) dan terakhir pada pasien kelompok CCB sejumlah 30% (6 pasien).

Nilai OR antara pasien hipertensi yang menerima terapi ARB tunggal dibandingkan dengan kelompok antihipertensi kombinasi terhadap rekurensi adalah sebesar 2,591 (95%CI 0,598 - 11,234). Berdasarkan nilai OR tersebut dapat disimpulkan pasien dengan hipertensi yang menerima terapi ARB tunggal meningkatkan resiko rekurensi 2,591 kali lebih besar dibandingkan pasien yang hipertensi dengan terapi kombinasi. Sedangkan OR antara pasien hipertensi yang menerima terapi CCB-

Tabel III. Hasil Analisis Hubungan Antara Penggunaan Obat Antihipertensi ARB, CCB Tunggal vs Kombinasi Dengan Rekurensi

Anti Hipertensi	Total N (%)	Rekurensi*		OR (95%CI)	P	Mean Recurrence Time**		
		Ya N (%)	Tidak N (%)			Estimasi (bulan)	HR (95% CI)	Log rank (P)
ARB	10 (16,7)	6 (60,0)	4 (40,0)	2,591 (0,598 - 11,234)	0,279	40,000 ± 4,989	1,427 (0,527- 3,859)	0,385
CCB	20 (33,3)	6 (30,0)	14 (70,0)	0,740 (0,221 - 2,484)		57,077 ± 4,944	0,696 (0,257- 1,884)	
Kombinasi (ARB dan CCB)	30 (50)	11 (36,7)	19 (63,3)	-		58,659 ± 6,016	-	

Keterangan: *Analisis Chi Square tidak signifikan secara statistik ($P>0,05$); **Analisis Kaplan Meier dan cox regression tidak signifikan secara statistik ($P>0,05$); ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*); *Confidence Interval (CI)*; CCB (*Calcium Channel Blocker*); HR (*Hazard Ratio*); N (Jumlah Pasien); OR (*Odds Ratio*).

based terhadap rekurensi adalah sebesar 0,740 (95%CI 0,221-2,484). Berdasarkan nilai OR tersebut dapat disimpulkan pasien dengan hipertensi yang menerima terapi CCB tidak meningkatkan resiko rekurensi dibandingkan pasien yang hipertensi dengan terapi kombinasi. Namun, kejadian rekurensi ini tidak bermakna secara signifikan dalam statistik dilihat dari nilai $p=0,279$ ($p>0,05$) dan nilai OR yang melewati angka 1.

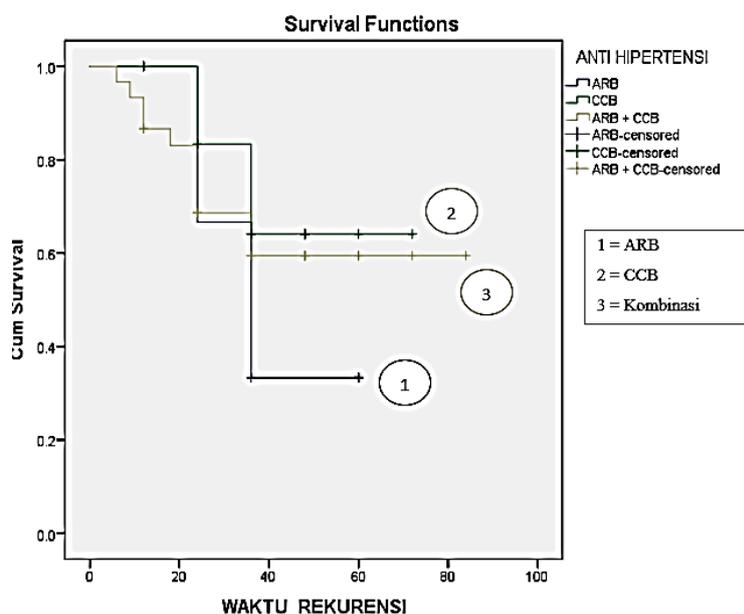
Setelah dilakukan analisis secara deskriptif, dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara penggunaan obat antihipertensi dengan pasien kanker payudara dengan survival metode Kaplan Meier dengan kurva survival sebagai estimasi rata-rata waktu rekurensi pasien kanker dan uji *log rank*. Asumsi *proporsional hazard (PH)* terpenuhi bila garis survival pada kurva Kaplan Meier tidak saling berpotongan dan nilai p kurang dari 0,05 (Sinaga, 2016).

Menurut tabel III mengenai hubungan antara antihipertensi dengan rekurensi kanker payudara didapatkan *mean recurrence time* atau rata-rata angka kekambuhan dengan analisis *Kaplan-Meier* kemudian dilihat signifikansi secara statistik dengan *log rank*. Estimasi *mean recurrence time* pada pasien kanker payudara yang menerima antihipertensi ARB tunggal sebesar $40,000 \pm 4,969$ bulan, $57,077 \pm 4,944$ bulan pada pasien yang menerima terapi CCB,

dan $58,659 \pm 6,016$ bulan pada kelompok kombinasi antihipertensi dengan nilai *log rank* $P=0,452$. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan *mean recurrence time* pada rekurensi yang signifikan yaitu sebesar 18,69 bulan atau sebesar 1,5 tahun antara kelompok ARB tunggal dengan kombinasi antihipertensi, sedangkan perbedaan *mean recurrence time* antara CCB tunggal dan kombinasi antihipertensi adalah sebesar 1,58 bulan namun tidak berbeda bermakna secara statistik ($P=0,385$).

Berdasarkan kurva diatas (Gambar 2) terlihat bahwa garis *survival* rekurensi antara kelompok antihipertensi ARB tunggal, CCB, dan kombinasi ARB dan CCB) pada pasien kanker payudara berpotongan, maka asumsi PH tidak terpenuhi. Melalui analisis *cox regression* pada tabel 2, diperoleh nilai HR (*hazard ratio*) antara ARB tunggal dengan kelompok kombinasi antihipertensi adalah 1,427 (95%CI (0,527 - 3,859)). Interpretasi HR 1,427 yaitu setiap saat, kemungkinan rekurensi atau kambuh pada pasien kanker payudara dengan terapi antihipertensi ARB adalah 1,427 kali dibandingkan dengan kelompok kombinasi antihipertensi. HR pada kelompok CCB dengan kombinasi antihipertensi adalah HR 0,696 (95% CI (0,257 - 1,884)). Interpretasi HR 0,696 yaitu setiap saat, kemungkinan kambuh pada pasien kanker payudara dengan terapi antihipertensi CCB-based adalah 0,696 kali atau tidak

Hubungan Penggunaan Antihipertensi Terhadap Rekurensi pada Pasien



Gambar 2. Kurva *Survival Log Rank* Jenis Antihipertensi Terhadap Rekurensi

meningkatkan rekurensi dibandingkan dengan kelompok kombinasi antihipertensi. Namun hal ini tidak bermakna secara statistik karena HR melewati angka 1.

Berdasarkan kurva gambar 2 di atas terlihat bahwa garis *survival* antara kelompok antihipertensi ARB tunggal, CCB, dan kombinasi pada pasien kanker payudara berpotongan, maka asumsi PH tidak terpenuhi. Melalui analisis *cox regression* pada tabel 2, diperoleh nilai HR (*hazard ratio*) antara ARB tunggal dengan kombinasi sebesar 2,569 (95%CI (0,160 – 41,151)). Interpretasi dari HR 2,569 yaitu setiap saat, kemungkinan meninggal pada pasien kanker payudara dengan terapi antihipertensi ARB adalah 2,569 kali dibandingkan dengan kelompok kombinasi. Sedangkan pada kelompok CCB tidak bisa didapatkan nilai *hazard ratio* akibat belum ada *event* (meninggal) sampai penelitian selesai dilakukan.

Pada analisis perbedaan proporsi dan *survival* tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara antihipertensi dengan rekurensi pasien kanker payudara. Menurut penelitian dari (Boudreau *et al.*, 2014) secara umum penggunaan antihipertensi tidak berhubungan dengan rekurensi pada pasien kanker payudara. Namun penelitian lain menyebutkan secara spesifik bahwa

penggunaan jangka panjang obat antihipertensi jenis *calcium channel blocker* (CCB) dihubungkan dengan peningkatan perburukan kanker payudara dan penghambat angiotensin disebutkan dapat menurunkan risiko perburukan kanker (Holmes *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara penggunaan CCB dengan rekurensi kanker payudara. Sejalan dengan hasil penelitian ini mengenai penggunaan CCB yang tidak berhubungan dengan rekurensi menurut (Sørensen *et al.*, 2000) menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan antihipertensi CCB dengan *outcome* pasien kanker. Begitu pula penelitian dari (Sun *et al.*, 2016) yang menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan obat CCB dengan perbaikan maupun perburukan *outcome* dari pasien kanker.

Demikian pula jenis CCB yang digunakan juga tidak berhubungan terhadap kematian pasien kanker payudara, dengan *adjusted HRs* berkisar antara 0,95 (95% CI: 0,77-1,19) untuk felodipine hingga 1,05 (95% CI: 0,93-1,19) untuk amlodipin, sehingga mereka menyimpulkan bahwa obat antihipertensi CCB relative aman untuk pasien kanker payudara (Busby *et al.*, 2018)

Namun menurut penelitian lain dari (Guo *et al.*, 2014), salah satu obat golongan CCB,

seperti nifedipine berhubungan dengan pertumbuhan dan metastasis kanker payudara baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, sehingga harus hati-hati apabila obat tersebut diberikan pada pasien kanker payudara. Nifedipine melalui mekanismenya, dapat menurunkan miRNA, sehingga dapat meregulasi pengaturan dari brain protein I3 (BRI3). Kemudian terjadilah aktivasi jalur Erk yang menyebabkan proliferasi dan migrasi sel kanker payudara (Guo *et al.*, 2014). Sedangkan penelitian lain dari (Ning *et al.*, 2014) juga menyebutkan adanya hubungan perbaikan *outcome survival* pada pasien kanker payudara yang menerima antihipertensi CCB.

Meskipun tidak berhubungan dengan *outcome* kanker, menurut sebuah studi kohort dari Saltzman *et al.*, 2013, CCB justru meningkatkan risiko kanker payudara 1,6 kali lipat (95% CI: 1,0 - 2,5). Penelitian lain dari dari Swedish National Board of Health and Welfare yang melaporkan bahwa penggunaan CCB selama lima tahun tidak berhubungan dengan risiko kanker payudara baik pada studi kohort maupun *case-control* (OR=1,1, 95%CI= 0,9-1,3) (Devore *et al.*, 2016). Mekanisme yang dihipotesakan akan CCB meningkatkan risiko kanker payudara didasarkan pada blokade saluran kalsium menghambat apoptosis, memungkinkan pembelahan sel-sel yang rusak dengan potensi ganas. Sementara hasil evaluasi lainnya tidak mendukung hipotesis ini (Raebel *et al.*, 2017).

Antihipertensi jenis inhibitor enzim pengonversi angiotensin dikaitkan dengan penurunan risiko perburukan pada pasien kanker payudara (Raebel *et al.*, 2017). Hal ini disebabkan karena *renin angiotensin system* (RAS) berperan dalam mengatur tekanan darah dan keseimbangan elektrolit melalui system homeostatic berbasis peptide. ACEi dan ARB bekerja dengan menghambat angiotensin II. Angiotensin II merangsang neovaskularisasi dan bertindak sebagai faktor pertumbuhan sel tumor melalui angiogenesis dari aktivasi jalur VEGF sehingga dapat mencegah pertumbuhan sel kanker (Chae *et al.*, 2013). Penelitian dari (Chae *et al.*, 2011) juga menyebutkan adanya penurunan rekurensi pada pasien dengan kanker payudara yang menggunakan ARB dengan HR=0,57 (95% CI: 0,37-0,89; p = 0,013),

dan tetap signifikan setelah dilakukan *adjustment* dengan multivariabel.

Sejalan dengan penelitian ini, (Chae *et al.*, 2013) mengatakan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan obat antihipertensi ACEi/ARB dibandingkan dengan pasien non hipertensi terhadap *complete response rates* (pCR) (16% vs 18,1%, P=0,50), *relapse-free survival* (RFS) (HR=0,81; 95%CI= 0,54-1,21), *disease specific survival* (DSS) (HR=0,83; 95% CI=0,52-1,31) dan *overall survival* (OS) (HR=0,91; 95% CI =0,61-1,37) pada pasien kanker payudara (Chae *et al.*, 2013). Penelitian dari dari (Sørensen *et al.*, 2013) yang menyebutkan bahwa ARB tidak berhubungan dengan rekurensi pada pasien kanker payudara (HR=1,1; 95% CI= 0,85 - 1,3). Begitu pula dengan penelitian (Cardwell *et al.*, 2014) menemukan bahwa tidak ada peningkatan *cancer-specific mortality* pada pasien kanker payudara yang menggunakan ARB (*adjusted odds ratio* (OR) = 1,06; 95%CI 0,84-1,35). Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara obat antihipertensi dengan kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara (HR 1,341; 95%CI 0,632-2,848, *log rank test* P=0,444). Begitu pula dengan jenis obat antihipertensi (ARB, CCB dan kombinasi keduanya) juga tidak berhubungan dengan kejadian rekurensi (p=0,279). Namun terdapat perbedaan *mean recurrence time* yaitu 40 bulan pada pasien kanker payudara dengan antihipertensi ARB tunggal (HR=1,427; 95%CI=0,527-3,859), 57 bulan dengan antihipertensi CCB tunggal (HR=0,696; 95%CI=0,257-1,884), dan 58,65 bulan dengan antihipertensi kombinasi. antihipertensi tersebut juga relative aman untuk pasien kanker payudara.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara penggunaan antihipertensi dengan rekurensi pada pasien kanker payudara (HR 1,341; 95%CI 0,632-2,848; *log rank test* P=0,444). Begitu pula dengan jenis obat antihipertensi (ARB, CCB dan kombinasi keduanya) juga tidak berhubungan dengan kejadian rekurensi (P=0,279). Namun terdapat perbedaan *mean recurrence time* yaitu 40 bulan pada pasien kanker payudara dengan

antihipertensi ARB tunggal (HR=1,427; 95%CI=0,527-3,859), 57 bulan dengan antihipertensi CCB tunggal (HR=0,696; 95%CI=0,257-1,884), dan 58,65 bulan dengan antihipertensi kombinasi CCB dan ARB.

UCAPAN TERIMAKASIH

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah memberikan dana dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebagai tempat penelitian. Seluruh penulis tidak memiliki konflik interest terhadap instansi yang terlibat dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Bodai, B., 2015. Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations. *The Permanente Journal* 19.
- Boudreau, D.M., Yu, O., Chubak, J., Wirtz, H.S., Bowles, E.J.A., Fujii, M., Buist, D.S.M., 2014. Comparative safety of cardiovascular medication use and breast cancer outcomes among women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 144, 405–416.
- Chae, Y.K., Valsecchi, M.E., Kim, J., Bianchi, A.L., Khemasuwan, D., Desai, A., Tester, W., 2011. Reduced Risk of Breast Cancer Recurrence in Patients Using ACE Inhibitors, ARBs, and/or Statins. *Cancer Investigation* 29, 585–593.
- Chen, L., Chubak, J., Boudreau, D.M., Barlow, W.E., Weiss, N.S., Li, C.I., 2017. Use of Antihypertensive Medications and Risk of Adverse Breast Cancer Outcomes in a SEER–Medicare Population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 26, 1603–1610.
- Ding, W., Li, Z., Wang, C., Dai, J., Ruan, G., Tu, C., 2018. Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 97, e12908.
- Han, H., Guo, W., Shi, W., Yu, Y., Zhang, Y., Ye, X., He, J., 2017. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 7.
- Holmes, S., Griffith, E.J., Musto, G., Minuk, G.Y., 2013. Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: A population-based retrospective cohort study. *Cancer Epidemiology* 37, 881–885.
- Kemendagri Kesehatan RI, 2015. SITUASI PENYAKIT KANKER: INFODATIN PUSAT DATA DAN INFORMASI KEMENKES RI.
- Largent, J.A., Bernstein, L., Horn-Ross, P.L., Marshall, S.F., Neuhausen, S., Reynolds, P., Ursin, G., Zell, J.A., Ziogas, A., Anton-Culver, H., 2010. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes & Control* 21, 1615–1624.
- Mayo Clinic, 2019. Recurrent breast cancer - Symptoms and causes [WWW Document]. Mayo Clinic. URL <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/recurrent-breast-cancer/symptoms-causes/syc-20377135> (accessed 6.10.19).
- National Cancer Institute, 2019. Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [WWW Document]. URL <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival> (accessed 6.10.19).
- Okwuosa, T.M., Anzevino, S., Rao, R., 2017. Cardiovascular disease in cancer survivors. *Postgraduate Medical Journal* 93, 82–90.
- Park, N.-J., Chang, Y., Bender, C., Conley, Y., Chlebowski, R.T., van Londen, G.J., Foraker, R., Wassertheil-Smoller, S., Stefanick, M.L., Kuller, L.H., 2017. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *PLOS ONE* 12, e0184174.
- Raebel, M.A., Zeng, C., Cheetham, T.C., Smith, D.H., Feigelson, H.S., Carroll, N.M., Goddard, K., Tavel, H.M., Boudreau, D.M., Shetterly, S., Xu, S., 2017. Risk of Breast Cancer With Long-Term Use of Calcium Channel Blockers or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Among Older Women. *American Journal of Epidemiology* 185, 264–273.
- Street, W., 2017. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. American Cancer Society 44.
- Sun, H., Li, T., Zhuang, R., Cai, W., Zheng, Y., 2017. Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients?:

- Evidence from a meta-analysis including 55 studies. *Medicine* 96, e6394.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A., 2015. Global cancer statistics, 2012: *Global Cancer Statistics*, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians 65, 87–108.
- Youlden, D.R., Cramb, S.M., Yip, C.H., Baade, P.D., 2014. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-. *Hong Kong* 11, 15.
- Zhao, Y., Wang, Q., Zhao, X., Meng, H., Yu, J., 2018. Effect of antihypertensive drugs on breast cancer risk in female hypertensive patients: Evidence from observational studies. *Clinical and Experimental Hypertension* 40, 22–27.