

Peran *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* pada Kanker Payudara

Hj. Rahma Amtiria¹ dan Khairun Nisa Berawi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Biologi Molekuler, Biokimia dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Salah satu penyebab kematian tertinggi pada wanita adalah kanker payudara. Selama tahun 2017 diperkirakan terdapat 252.710 wanita yang terdiagnosis kanker payudara di seluruh dunia. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan insidensi kanker payudara di Indonesia mencapai 61.682 kasus, dan provinsi Lampung menyumbang 0,3% kasus di antaranya. Kanker payudara berhubungan erat dengan onkogen *human epidermal growth factor receptor-2* (HER-2 atau *neu*). Secara fisiologis gen ini dibutuhkan untuk proses diferensiasi dan proliferasi sel. Namun, ketika gen HER-2 diekspresikan secara berlebihan, seperti yang ditemukan pada 20-25% kanker payudara, maka terjadi pertumbuhan sel berlebih dan transformasi menjadi keganasan. Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa kanker payudara dengan HER-2 positif memiliki kaitan erat dengan manifestasi klinis yang lebih agresif, tingkat metastase yang lebih tinggi, derajat histopatologi yang lebih buruk dan angka harapan hidup yang lebih rendah. Deteksi status HER-2 pada pasien kanker payudara adalah suatu cara untuk mendeteksi terjadinya relaps dan menentukan jenis terapi yang dapat diberikan. Obat kemoterapi yang menargetkan HER-2 disebut sebagai anti-HER-2 telah banyak digunakan. Penggunaan agen anti-HER-2 monoterapi memiliki tingkat efikasi yang lebih rendah, namun pemberian kombinasi anti-HER-2 dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat meningkatkan efikasi terapi pada pasien kanker payudara.

Kata kunci: gen, HER-2, kanker payudara.

Role of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 in Breast Cancer

Abstract

One of the leading causes of death in women is breast cancer. In 2017, researchers estimated about 252,710 women are diagnosed with breast cancer worldwide. Basic Health Research Data in 2013 shows the incidence of breast cancer in Indonesia reached 61,682 cases, and Lampung province accounted for 0.3% of cases. Breast cancer is closely related to human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2 or *neu*) oncogene. Physiologically this gene is needed for process of cell differentiation and proliferation. However, when the HER-2 gene is overexpressed, as found in 20-25% breast cancer cases, there is excess cell growth and transformation into malignancy. Various studies have reported that HER-2-positive breast cancer is closely related to more aggressive clinical manifestations, higher metastatic rates, poorer histopathology and lower survival rate. Detection of HER-2 status in breast cancer patients is an effort to detect relapse and determining the type of the therapy that can be given. Chemotherapy drugs that target HER-2 referred to as anti-HER-2 have been widely used. Use of monotherapy anti-HER-2 agents has a lower efficacy level, but the combination of anti-HER-2 agents with different mechanisms of action can improve the efficacy of therapy.

Keywords: breast cancer, gene, HER-2.

Korespondensi: Hj. Rahma Amtiria, Jl. Kiwi No. 5, Kedaton Bandar Lampung, HP 081368645553, e-mail: rahmaamtiria@yahoo.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum kedua di seluruh dunia dan merupakan kanker terbanyak pada wanita dengan estimasi 1,67 juta kasus baru yang didiagnosa pada tahun 2012 (25% dari seluruh jenis kanker).¹ Diperkirakan selama tahun 2017 ada sekitar 252.710 wanita dan 2.470 pria yang didiagnosis kanker payudara baru dengan estimasi kematian 41.070 jiwa (40.610 wanita dan 460 pria). Selain itu, kanker payudara adalah penyebab kematian tertinggi kedua pada wanita.²

Menurut data *The Global Cancer Statistics*, kanker payudara merupakan kanker dengan persentase kasus baru tertinggi di dunia, yakni sebesar 43,3% atau sebesar 40 per 100.000 perempuan dan persentase kasus kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Lebih dari 500.000 pasien meninggal akibat kanker, serta insidensi dan mortalitas akibat penyakit ini menduduki peringkat pertama di antara seluruh kanker pada wanita.^{1,3} Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan insidensi kanker payudara di Indonesia mencapai

61.682 kasus, dan di Provinsi Lampung sendiri mencapai 0,3%.^{3,4}

Onkogen *human epidermal growth factor receptor-2* (lebih sering disebut sebagai HER-2) sangat penting untuk diferensiasi, adhesi, dan motilitas sel. Aktivasi gen ini secara berlebihan dapat mendorong proliferasi sel kanker payudara, memicu peningkatan derajat keganasan sel kanker, metastasis jauh dan prognosis yang buruk. Sekitar 20 hingga 25% kanker payudara menunjukkan HER2 positif.^{5,6}

Deteksi status HER-2 pada pasien merupakan salah satu upaya untuk mendeteksi terjadinya relaps dan juga untuk menentukan jenis terapi yang ada diberikan. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa pemberian terapi anti HER-2 telah memberikan hasil yang lebih baik, baik sebagai neoadjuvan, adjuvant ataupun tanpa pembedahan misalnya pada kanker payudara yang metastasis.⁷ Dalam artikel ini dibahas peran HER-2 pada kanker payudara.

Isi

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2/*neu*) adalah tirosin trans membran kinase. Nama protein HER2/*neu* berasal dari "*Human Epidermal Growth Factor Receptor*," karena memiliki homologi substansial dengan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).⁸

Amplifikasi atau ekspresi berlebihan dari gen HER2 terjadi pada 10-30% kanker payudara dan sangat terkait dengan peningkatan jumlah relaps dan prognosis yang lebih buruk karena kasus seperti itu lebih sering memiliki derajat histologis *intermediate* atau tinggi, lebih sering mengalami defisiensi reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PgR) (ER dan PgR negatif), dan ditemukan metastasis kelenjar getah bening.⁸

Protein HER2 adalah reseptor pada sel payudara. Dalam kondisi normal, reseptor HER-2 membantu mengendalikan pertumbuhan, proliferasi dan perbaikan sel payudara. Tapi, pada sekitar 25% kanker payudara, gen HER2 tidak bekerja dengan benar dan membuat salinan gen yang berlebihan. Semua gen HER-2 ekstra ini menyebabkan sel-sel payudara menghasilkan terlalu banyak reseptor HER-2 (*over expression* protein HER-2), yang selanjutnya

memicu pertumbuhan dan proliferasi sel payudara menjadi tak terkendali dan bertransformasi menjadi keganasan.⁹ Ekspresi HER-2 yang tinggi berhubungan dengan derajat histopatologi yang buruk, ukuran tumor yang lebih besar, metastase ke kelenjar getah bening, serta angka harapan hidup yang lebih rendah.⁵

Penelitian *in vitro* menunjukkan inhibisi ekspresi HER-2 menginduksi apoptosis sel kanker payudara. Oleh karena itu, gen HER-2 merupakan target pada terapi kanker payudara. Status HER-2 dijadikan faktor prediktif untuk respons terhadap kemoterapi dengan menggunakan antibodi monoklonal trastuzumab. Ekspresi protein HER-2 dideteksi dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.¹⁰

Panduan yang dipakai saat ini menyatakan bahwa pada kasus-kasus borderline (HER-2 positif 2) perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH). Analisis imunohistokimia harus diulang atau dikonfirmasi dengan FISH apabila: kontrol tidak sesuai dengan harapan, didapatkan banyak artefak, sampel menunjukkan reaksi positif kuat pada membran sel duktuli normal (kontrol internal) yang menunjukkan adanya antigen retrieval yang berlebihan.¹⁰

Reseptor HER2 menjadi target terapeutik yang penting untuk terapi kanker karena terdapat beberapa alasan, yaitu (1) peningkatan kadar HER-2 menyebabkan tumoregenesis dan tingkat ekspresi gen HER-2 jauh lebih tinggi pada sel kanker dari pada sel dewasa normal; (2) *over expression* HER-2 ditemukan pada tumor primer dan organ metastasis. Selain itu, HER-2 adalah pasangan utama dalam aktivasi jalur sinyal HER, dan memiliki potensi mitogenik tertinggi di antara semua kompleks HER. Inhibisi dimerisasi HER-2 mencegah aktivasi beberapa kaskade sinyal intraselular yang dapat menyebabkan karsinogenesis.

Beberapa jenis anti HER-2 yang telah digunakan dalam terapi kanker payudara adalah antibodi yang menargetkan domain ekstraseluler dan inhibitor tirosin kinase.

Tabel 1. Sistem Skoring Status HER-2 pada Kanker Payudara Berdasarkan Kriteria ASCO/CAP 2007 Guidelines.¹¹

Kategori	Skor imunohistokimia	Kriteria interpretasi
Positif	3+	Pewarnaan membran homogen, komplit dan kuat pada >30% sel.
Ekuivokal	2+	Pewarnaan membran homogen, komplit dan kuat pada ≤30% sel; atau pewarnaan membran heterogen, komplit, sedang atau lemah pada sedikitnya 10% sel.
Negatif	0 dan 1+	Tidak berwarna atau pewarnaan membran inkomplit lemah (1+) pada jumlah sel berapapun.

Antibodi yang menargetkan domain ekstraseluler

Domain ekstraseluler terdapat pada konformasi terbuka dan secara terus menerus tersedia untuk dimerisasi dengan reseptor HER lainnya. Dimerisasi ini menyebabkan aktivasi jalur sinyal melalui fosforilasi domain tirosin kinase intraseluler. Reseptor famili HER yang teraktivasi memicu banyak aktivitas seluler seperti pertumbuhan sel, penurunan apoptosis, proliferasi, migrasi seluler dan angiogenesis.¹²

Antibodi monoklonal yang menargetkan domain ekstraseluler HER-2 dapat digunakan untuk menekan dimerisasi dengan anggota famili HER lainnya. Karena HER-2 adalah pasangan dimerisasi pilihan untuk semua reseptor famili HER lainnya, mencegah dimerisasi HER-2 bisa memblokir aktivasi semua dimer yang HER-2 berisi serta jalur sinyal yang terkait. Pengikatan antibodi juga akan mencegah fosforilasi domain tirosin kinase, dan memperlambat inisiasi jalur sinyal selanjutnya.¹²

Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang berikatan dengan domain ekstraseluler HER-2 yang mengaktivasi sitotoksitas dependen antibodi, dan menghambat transduksi sinyal, neo angiogenesis dan perbaikan kerusakan DNA. Obat ini disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA) sebagai terapi *adjuvant*, *neoadjuvant*, dan metastase pada kasus kanker payudara dengan HER-2+. Efek samping yang perlu diperhatikan pada pemberian agen ini adalah kardiotoxicitas dengan manifestasi seperti penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri asimtomatik atau gagal jantung kongestif.

Pemberian monoterapi trastuzumab hanya menunjukkan respon antara 12 - 34% untuk durasi rata-rata 9 bulan. Selain itu, tumor *over-expressing* HER-2 ditemukan mengalami resistensi terhadap monoterapi trastuzumab. Sebaliknya, terapi kombinasi trastuzumab dengan anti kanker lainnya seperti paclitaxel, docetaxel, lapatinib dan anthracyclin memberikan yang lebih baik.^{5,13}

Antibodi monoklonal rekombinan lainnya adalah pertuzumab yang berikatan dengan domain II reseptor HER-2 dengan inhibisi heterodimerisasi HER-2-HER3. Baru-baru ini, pertuzumab disetujui untuk digunakan sebagai kombinasi dengan trastuzumab dan sebagai kemoterapi *neoadjuvant* dan terapi lini pertama pada pasien kanker payudara metastasis HER-2+. Pertuzumab secara sinergis bersama dengan trastuzumab menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, BT474, menyebabkan berkurangnya proliferasi dan peningkatan apoptosis pada sel. Efek penghambatan pertumbuhan ini terutama disebabkan oleh perlambatan pada siklus sel.¹³

Ertumaxomab adalah obat trifungsional dan merupakan antibodi bispesifik. Obat ini dapat berikatan dengan HER2 dan CD3 sehingga membentuk kompleks dari 3 sel yaitu sel tumor, sel T dan sel dendritik. Pada uji klinis fase I terbukti bahwa obat ini dapat merangsang respon imun yang kuat sehingga meningkatkan aktivitas anti tumor. Obat ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal anti HER-2 pertama yang disetujui *US Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1998. Selama dua dekade terakhir, penerapan obat ini meningkatkan *survival rate* pada pasien kanker payudara HER-2 positif.¹⁴

Inhibitor tirosin kinase

Domain intraselular (tirosin kinase) merupakan target lain dalam jalur sinyal HER-2. Lapatinib termasuk dalam golongan dual inhibitor tirosin kinase HER-2 dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR or HER-1). Obat ini aman diberikan secara per oral untuk terapi kanker payudara HER-1 atau dan HER-2 positif. Interaksi antara lapatinib dan HER-1 atau HER-2 bersifat reversibel dengan disosiasi yang sangat lambat, sehingga memungkinkan penghambatan fosforilasi tirosin pada sel tumor yang berkepanjangan. Lapatinib juga dapat dikombinasikan dengan trastuzumab untuk menghasilkan efek sinergis pada kanker resisten trastuzumab. Selain itu, obat ini dapat menembus sawar darah otak dan digunakan pada keganasan sistem saraf pusat (SSP).¹²

Ringkasan

Kanker payudara merupakan salah satu kanker terbanyak pada wanita. HER-2 merupakan reseptor yang ditemukan hingga 25% pada kanker payudara. Ekspresi berlebih dari HER-2 pada kanker terkait dengan metastasis. Tingkat relaps yang lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk. Status HER-2 dinyatakan dalam skoring 0-3+ melalui pemeriksaan *Fluorescence in situ hybridization* (FISH).

Simpulan

Pemberian terapi anti HER-2 pada pasien kanker payudara HER2 positif dapat berupa monoterapi atau kombinasi terapi apabila resisten dengan monoterapi dan disesuaikan dengan respon tiap pasien. Penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan terapi yang lebih baik perlu dilakukan.

Daftar Pustaka

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet TJ, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87–108.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

3. Kemenkes RI. Info datin stop kanker. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI; 2015.
4. Balitbang Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
5. Liao N. HER-2 positive breast cancer, how far away from the cure?—on the current situation of anti HER2 therapy in breast cancer treatment and survival of patients. *Chin Clin Oncol*. 2016; 5(3):41–7.
6. Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, Jain S, Gradishar WJ. Management of metastatic HER2-positive breast cancer: where are we and where do we go from here? *Oncology*; 30(2):148–55.
7. Witari NPD. In situ hybridization pada kanker payudara. *JKKI*. 2014; 6(3):158-65.
8. Vrbic S, Pejicic I, Filipovic S, Kocic B, Vrbic M. Current and future anti HER-2 therapy in breast cancer. *J BUON*. 2013; 18(1):4–16.
9. American Cancer Society. Breast cancer HER-2 status [internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2017 [Disitasi tanggal 31 Desember 2017]. Tersedia dari: <https://www.cancer.org/cancer/>
10. Widjaja JH. Peranan status hormonal ER, PR, HER-2/neu dengan terapi kanker payudara. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma; 2011.
11. Milanezi F, Carvalho S, Schmitt FC. GFR/HER2 in breast cancer: a biological approach for molecular diagnosis and therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008; 8(4):417–434.
12. Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2010; 146: 264–75.
13. Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy associated cardiotoxicity. *ESMO Open* 2016; 1(4):73–8.
14. Drakaki A, Hurvitz SA. HER2-positive breast cancer: update on new and emerging agents. *AJHO*. 2015; 11(4):17-2