

Peran *Estrogen Receptor (ER)*, *Progesteron Receptor (PR)*, dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2)* untuk Memprediksi Stadium Klinis Kanker Payudara

Singgih Suhan Nanto, Muhartono, Anggraeni Janar Wulan
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker payudara adalah suatu penyakit yang banyak menyerang wanita dan merupakan penyebab kematian terbesar pada wanita. Diagnosis kanker payudara sendiri diperoleh dengan cara pengambilan biopsi jarum halus sebelum prosedur bedah. Kemudian dilakukan pemeriksaan selanjutnya yaitu pemeriksaan reseptor penanda dari kanker seperti pemeriksaan *Estrogen Receptor (ER)*, *Progesteron Receptor (PR)*, dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2)*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara status ER, PR, HER-2 dengan status stadium klinis pasien kanker payudara. Penelitian ini dilakukan pada bulan September hingga Oktober 2015 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdoel Moeloek Bandar Lampung menggunakan metode Observasional Analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, didapatkan sebesar 68 responden. Pada penelitian hubungan status ER dan PR dengan status stadium klinis didapatkan hubungan antara status ER dan PR dengan status stadium klinis bermakna dibuktikan dengan nilai ($p=0,015$) dan ($p=0,019$), untuk nilai korelasinya didapatkan ($r=-0,293$) dan ($r=-0,283$) hubungan bersifat terbalik, sedangkan untuk hubungan status HER2 dengan stadium klinis didapatkan nilai tidak bermakna dibuktikan dengan nilai ($p=0,195$).

Kata kunci: *estrogen receptor*, *human epidermal growth factor receptor 2*, kanker payudara, *progesteron receptor*

The Role of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), And Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) To Predict Clinical Stage of Breast Cancer

Abstract

Breast cancer is a common disease in women and the leading cause of death in women. Diagnosis of breast cancer is obtained by taking a fine needle biopsy prior to a surgical procedure. Then further examination is the analysis of estrogen Receptor (ER), progesterone receptor (PR) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2). This study aimed to assess the relations between the ER, PR, HER-2 status of breast cancer patients with clinical stage. This research was conducted in September and October 2015 in the General Hospital of Bandar Lampung Abdoel Moeloek, using observational method with cross sectional approach. Sampling was done by consecutive sampling, obtained from 68 respondents. In the study of ER and PR status relations with clinical stage status obtained relations between ER and PR status with meaningful clinical stage status is evidenced by the value ($p=0.015$) and ($p=0.019$), to obtain the correlation ($r=-0.293$) and ($r=-0.283$) relations is reversed, while the relations with clinical stage HER2 status obtained value is not meaningful evidenced by value ($p=0.195$).

Keywords: breast cancer, estrogen receptor, human epidermal growth factor receptor 2, progesteron receptor

Korespondensi: Singgih Suhan Nanto |082371227791| singgihsuhan.anto@gmail.com

Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyebab kematian utama yang memberikan kontribusi sebesar 13% kematian dari 22% kematian akibat penyakit tidak menular utama di dunia.¹ Penyakit kanker di Indonesia mencapai hampir 70% dimana penderita penyakit ini ditemukan dalam keadaan stadium yang sudah lanjut, salah satunya adalah kanker payudara. Kanker payudara merupakan kanker yang memiliki angka kejadian tertinggi pada wanita terutama di negara maju. Insidensinya pun juga terus mengalami peningkatan. Secara keseluruhan,

kanker payudara merupakan penyebab kematian nomor dua setelah kanker paru.²

Tahun 2005 didapatkan mortalitas sebesar 10,9/100.000 penduduk dengan jumlah kematian akibat kanker payudara sebanyak 12.352 orang. Terlihat terjadi peningkatan yang tinggi dari tahun 2000 ke 2005.^{2,3} Pada penelitian lain dijelaskan pula didapatkan prevalensi kanker payudara di Yogyakarta pada kelompok umur <40 tahun sebesar 23,4%, sedangkan pada kelompok umur >40 tahun sebesar 76,6%.⁴

Diterangkan bahwa pada Provinsi Lampung belum ada data yang dikeluarkan oleh Dinas Kesehatan Provinsi Lampung mengenai insidensi kanker payudara. Berdasarkan data kesakitan di Kota Bandar Lampung dari Dinkes Kota Bandar Lampung pada bulan Februari tahun 2013, didapatkan data pada kelompok usia 20-69 tahun berturut-turut terdapat 39 kasus lama dan 18 kasus baru di seluruh Puskesmas Kota Bandar Lampung.⁵

Faktor resiko yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker payudara adalah penggunaan rokok yang berlebihan, konsumsi alkohol, kegemukan atau obesitas dan kurangnya aktivitas fisik/olahraga juga berperan dalam peningkatan angka kejadian kanker itu sendiri.^{1,4} Faktor yang sangat berperan terhadap terjadinya kanker payudara antara lain berupa faktor hormonal yaitu hormon estrogen dan hormon progesteron pada wanita. Struktur payudara normal terdiri atas suatu epitel payudara yang memiliki reseptor estrogen dan progesteron. Kedua reseptor ini merupakan penanda yang ditemukan pada sebagian besar kanker payudara.⁶

Pada pemeriksaan penunjang perlu dilakukan juga pemeriksaan untuk mendeteksi Human Epidermal growth factor Receptor (HER-2)/neu/c-ErbB-2. Human Epidermal growth factor Receptor termasuk dalam golongan epidermal growth factor receptor (EGFR) yang berlokasi pada kromosom 17q21. Ekspresi HER-2 dapat ditemukan pada sel normal. Protein ini berfungsi dalam proses pertumbuhan dan diferensiasi berbagai sel epitelial normal. Sel kanker payudara yang mengekspresikan HER-2 secara berlebihan menyebabkan aktivitas pertumbuhan dan diferensiasi sel kanker yang tinggi, ditandai dengan HER-2 positif pada sekitar 18-20% kanker payudara.^{6,7}

Metode

Metode penelitian yang digunakan di dalam penelitian ini adalah metode penelitian survei analitik dengan pendekatan cross sectional, yaitu dengan cara pengumpulan data sekaligus pada suatu waktu dengan tujuan untuk mencari hubungan antara variabel bebas (ER, PR, dan HER-2) dan variabel terikat (stadium klinis kanker payudara).

Data sampel merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis wanita yang memiliki keluhan benjolan pada payudara yang telah ditentukan stadium klinisnya serta hasil interpretasi ER, PR, dan HER-2 di RSUDAM Bandar Lampung. Penelitian ini dilakukan di bagian Rekam Medis dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUDAM Bandar Lampung pada bulan September-Oktober 2015.

Populasi dalam penelitian ini adalah semua kasus kanker payudara dengan penilaian stadium klinis dan penilaian ER, PR, dan HER-2 yang telah diketahui atau dicatat pada rekam medis. Populasi penelitian ini diambil di RSUDAM. Sampel dipilih dengan metode consecutive sampling, yaitu pasien yang memenuhi kriteria sebanyak 68 orang.

Hasil

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yaitu Nomor: 2569/UN26/8/DT/2015. Diperoleh dari pengumpulan data pasien kanker payudara pada bulan Januari-Oktober 2015 di RSUDAM Bandar Lampung didapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 68 orang. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien kanker payudara baik hasil pemeriksaan stadium klinis maupun hasil pemeriksaan status ER, PR dan HER-2. Karakteristik responden yang dijadikan sampel terdiri dari usia dengan rentang usia dari 30-70 tahun, seperti yang tersaji pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik umur (tahun)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
21 – 30	1	1,4%
31 – 40	19	22,1%
41 – 50	30	42,9%
51 – 60	16	25,7%
61 – 70	2	2,9%
Total	68	100%

Berdasarkan tabel mengenai distribusi umur diatas, maka umur mayoritas responden dengan diagnosis positif kanker payudara adalah pada umur 41-50 tahun yaitu sebanyak 30 responden (42,9%). Sedangkan umur minoritas terdapat pada kisaran umur 21-30 tahun yaitu sebanyak 1 responden (1,4%).

Analisis Univariat

Setelah dilakukan analisa data secara univariat, maka didapatkan hasil distribusi frekuensi status ER, PR, HER2 dan stadium klinis penderita kanker payudara, yang disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Status ER, PR, HER2, dan Stadium klinis

Status Reseptor	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Total	
Estrogen Reseptor				
+	36	52,9%	68 (100%)	
-	32	47,1%		
Progesteron Reseptor				
+	50	73,5%		
-	18	26,5%		
HER2				
+	33	48,5%		
-	35	51,5%		
Stadium Klinis				
2	4	5,9%		
3	62	91,2%		
4	2	2,9%		

Frekuensi status ER didapatkan 32 responden (47,1%) yang memiliki status ER negatif dan 36 responden (52,9%) memiliki status ER positif. Pada frekuensi status PR diketahui yakni terdapat 18 responden (26,5%) yang memiliki status PR negatif dan 50 responden (73,5%) yang memiliki status PR positif, dan untuk distribusi frekuensi status HER-2 diatas, yakni terdapat 35 responden (51,5%) yang memiliki status HER-2 negatif dan 33 responden (48,5%) memiliki status HER2 positif, sedangkan untuk distribusi frekuensi status stadium klinis pada tabel menunjukkan bahwa terdapat yakni 4 responden (5,9%) yang memiliki derajat 2, 62 responden (91,2%) menunjukkan derajat 3, dan 2 responden (2,9%) menunjukkan derajat 4.

Analisis Bivariat Deskriptif

Setelah dilakukan analisis data maka didapatkan hasil hubungan status ER, PR, HER2 dengan stadium klinis penderita kanker payudara yang disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Analisis hubungan status ER, PR, dan HER2 dengan status stadium klinis pasien kanker payudara.

Variabel	Stadium klinis	
	P (value)	Koefisien korelasi
Estrogen Reseptor	0,015*	-0,293
Progesteron Reseptor	0,019*	- 0,283
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	0,195	+0,111

Keterangan : * p<0,05

Berdasarkan data pada tabel 3 didapatkan bahwa terdapat hubungan antara ER dengan stadium klinis dibuktikan dengan hasil nilai p sebesar 0,015 (p<0,05). Koefisien korelasi pada hubungan tersebut didapatkan bernilai -0,293 yang berarti apabila nilai dari ER negatif, maka akan terjadi peningkatan pada stadium klinis dari kanker payudara tersebut begitupula sebaliknya, jika didapatkan nilai ER positif maka terjadi penurunan pada stadium klinis dari kanker payudara.

Sementara itu, didapatkan pula hubungan antara PR dengan stadium klinis yang dibuktikan dengan hasil nilai p sebesar 0,019 (p<0,05). Koefisien korelasi pada hubungan tersebut bernilai -0,283 yang bermakna apabila didapatkan nilai dari PR negatif maka akan terjadi peningkatan pada stadium klinis dari kanker payudara tersebut begitu pula sebaliknya, jika didapatkan nilai PR positif maka akan terjadi penurunan pada stadium klinis dari kanker payudara.

Namun dari hasil penelitian yang telah dilakukan tidak didapatkannya hubungan antara HER2 dengan stadium klinis yang dibuktikan dengan nilai dari p sebesar 0,195 (p>0,05).

Pembahasan

Pada analisis univariat didapatkan hasil jumlah pasien kanker payudara dengan ER positif lebih banyak dibandingkan pasien kanker payudara dengan nilai ER negatif. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa sekitar dua pertiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER positif, sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER negatif.⁹

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa untuk tingkat

stadium klinis pasien kanker payudara yang telah diperiksa diperoleh data dengan hasil terbanyak pada stadium awal dan lanjut yaitu pada stadium klinis 2 dan 3. Ini berdampak pada jumlah dari status ER yaitu didapatkan untuk pasien kanker payudara dengan status PR positif lebih banyak dibandingkan pasien kanker payudara dengan hasil status PR negatif. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan *high grade DCIS (Ductal Carcinoma In Situ)* memiliki ekspresi PR positif yang lebih rendah dibanding dengan pasien *non-high grade DCIS*. Hal ini dikarenakan akibat dari ekspresi status PR sangat kuat ketergantungannya dengan keberadaan status ER itu sendiri.¹⁰

Ekspresi gen HER-2 yang menyimpang ini dijumpai di berbagai sel kanker sehingga apabila terjadi peningkatan pada HER-2 maka akan terjadi juga peningkatan stadium klinis pada kanker payudara.¹⁵

Simpulan

Hubungan status ER dengan status stadium klinis pada pasien kanker payudara bersifat terbalik. Nilai korelasi $r=-0,293$. Hubungan status PR dengan status stadium klinis pada pasien kanker payudara bersifat terbalik. Nilai korelasi $r=-0,283$. Tidak terdapatnya hubungan status HER2 dengan status stadium klinis pada pasien kanker payudara. Frekuensi stadium klinis pada pasien kanker payudara didapatkan status (ER+ > ER-), (PR+ > PR-), (HER2+ < HER2-).

Daftar Pustaka

1. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence. *BMC Cancer*. 2006; 3: 20-5.
2. Suyatno, Pasaribu ET. *Bedah onkologi diagnostik dan terapi*. Jakarta: Sagung Seto; 2010.
3. Ramli M. Management of breast cancer, dalam kumpulan naskah ilmiah muktamar VI PERABOI. Semarang: PERABOI; 2005.
4. Wahyuni AS. Hubungan jenis histologi dan ketahanan hidup lima tahun penderita kanker payudara. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2006; 3(1): 1-5.
5. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. *Buku profil dinas kesehatan provinsi lampung 2013*. Lampung: Dinas Kesehatan Provinsi Lampung; 2013.
6. Ray A. Cancer prevention role of selected dietary factors. *Indian J Cancer*. 2005; 2(3): 15-24.
7. Dumitrescu RG, Shields PG, Dus vmitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *An Intrnatl Biomed J*. 2005; 35(3): 213-25.
8. Wahid S, Miskad UA, Djimahit T. HER2/neu expression in breast cancer: a significant correlation with histological grade. Makassar: Department of Anatomical Pathology Medical Faculty Hasanuddin University; 2006.
9. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer- the present histopatholgy. *J of Cancer*. 2008; 52(2):82-90.
10. Lari SA, Kuerer HM. Review: biological markers in dcis and risk of breast recurrence: a systematic review. *J of Cancer*. 2011; 24(2):232-61.
11. Viale G, Buyse M, Loi S, van't Veer L, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:1183-92.
12. Ellis IO, Schinitt SJ, Satre GX. Invasive breast carcinoma in world health organization classification of tumours pathology & genetics tumours of cbreast and female genital organs. IARC. 2003; 2(8):13-59.
13. Gray MJ, Gallick GE. The Role of oncogene activation in tumor progression, mechanisms of oncogene. USA: Springer; 2010.
14. Rosai J. In rosai and ackerman's surgical pathology. Edisi ke-9. Toronto: Mosby; 2005.
15. Gray MJ, Gallick GE. The role of oncogene activation in tumor progression, mechanisms of oncogene. USA: Springer; 2010.