

## Trend kanker payudara di Semarang: Analisis tipe histologi dan molekuler

Endi Taris Pasaribu, Benny Issakh<sup>2</sup>, ZiskeMaritska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara. Ilmu bedah, Universitas Sumatera Utara, Medan

<sup>2</sup>Departemen Bedah Onkologi, RSUP Dr. Kariadi & Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

<sup>3</sup>Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang  
[0311pasaribu@gmail.com](mailto:0311pasaribu@gmail.com)

---

### Abstrak

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidens tertinggi pada wanita di dunia maupun di Indonesia. Kanker payudara juga menduduki peringkat pertama sebagai penyebab kematian pada wanita akibat kanker di dunia dan di Indonesia. Tiap tahun ditemukan 1.200 kasus baru penderita kanker payudara pada usia dibawah 30 tahun, Status hormonal melalui ekspresi estrogen receptors (ER) dan progesterone receptors (PR) telah lama digunakan untuk menentukan kesesuaian penderita terhadap terapi endokrin. Belakangan ini pemeriksaan human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) telah digunakan sebagai petanda prognosis dan untuk memprediksi respon pengobatan. Untuk penderita dengan triple negative tumors ini perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk menemukan petanda prognosis dan target terapi baru.

*Kata kunci : karsinoma duktal invasif payudara, ER, PR, HER-2/neu*

### Abstract

**Breast cancer trends in Semarang: Analysis of histological and molecular types.** Breast carcinoma is the most highest incidence malignancy in woman around the world and Indonesia especially. Breast cancer was the 1st ranking for cause mortality for woman in the world. Every year 1200 new case for breast cancer under 30 years old. Hormonal status (ER and PR expression) was long used as patient suitability for hormonal therapy. Recently human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) examination is used as prognostic factor and to predict response to treatment. But lately there are many patient with ER, PR and HER-2/neu negative (triple negative tumors). For these patients we should find new prognostic factor, and therapeutical target.

*Keywords : breast carcinoma, ER, PR, HER-2/neu*

---

## 1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidens tertinggi pada wanita di dunia maupun di Indonesia. Kanker payudara juga menduduki peringkat pertama sebagai penyebab kematian pada wanita akibat kanker di dunia dan di Indonesia. Tiap tahun ditemukan 1.200 kasus baru penderita kanker payudara pada usia dibawah 30 tahun, dan lebih kurang 250.000 wanita di Amerika usia dibawah 40 tahun menderita kanker payudara.<sup>1</sup> Insidens maupun angka kematian akibat kanker payudara di Indonesia lebih tinggi daripada angka di dunia.<sup>2</sup>

Eksresi biomarker pada kanker payudara telah luas digunakan untuk indikator prognostik dan prediktif terhadap terapi hormonal dan kemoterapi. Biomarker yang paling sering dipakai sebagai indikator prognostik dan prediktif terhadap terapi hormonal dan kemoterapi adalah Estrogen reseptor (ER), Progesteron reseptor (PR), human epidermal growth factor (HER 2) dan proliferasi dari ki-67. Ki-67 merupakan protein yang ditemukan di dalam inti sel yang berhubungan dengan proses proliferasi sel.<sup>3</sup> Pengobatan terhadap kanker payudara pada dekade akhir telah banyak mengalami perubahan è penemuan terbaru dari biomarker prognostik dan prediktif spesifik Marker molekular yang luas digunakan è ER, PR memegang peranan yang penting terhadap terapi hormonal. Ki-67 merupakan marker baru yang juga bernilai penting dalam prognostik dan prediktif terhadap pengobatan kanker payudara.<sup>4</sup>

Klasifikasi molekular kanker payudara<sup>5,6</sup>:

1. Marker yang berhubungan dengan luminal, seperti cytokeratin (CKs)
2. Hormon reseptor, seperti ER, PR dan Androgen reseptor
3. *Growth factor receptors*, seperti *Human epidermal growth factor receptor* (HER)
4. *Anti apoptosis*, seperti Bcl-2 dan p53
5. *Cell proliferation indicators*, seperti Ki-67, dan survivin

6. *Cell invasion related factor*, seperti *matrix metalloproteinase (MMP)* dan *integrin*
7. *Signal trasduction pathway member*, seperti PI3K/AKT pathway
8. *Cell cycle control*, seperti cyclin dan cyclin dependent kinase (CDKs)

Estrogen reseptor (ER) pertama kali diidentifikasi oleh Elwood V. Jensen di University of Chicago 1950. ER è faktor prediktif paling utama yang diperiksa pada karsinoma payudara dan respon prediktif terhadap terapi hormonal. 2/3 wanita karsinoma payudara berumur <50 tahun è ekspresi ER +, 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun è ER +.<sup>7</sup>

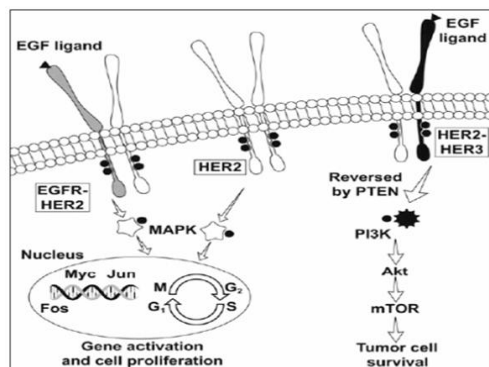
Sebanyak 36 studi komprehensif yang dievaluasi ekspresi dari ER rata rata 68,7%(49-91,6%). Ekspresi ER lebih tinggi pada lesi yang berdiferensiasi baik dibandingkan pada yang diferensiasi.<sup>8</sup> Sebagai biomarker prediktif, ekspresi ER dapat memprediksi respon terhadap terapi spesifik pada *invasive breast cancer*. ekspresi ER secara tegas menunjukkan respon terhadap tamoxifen yang memblok ER, dan *aromatase inhibitors* (AIs) yang mencegah produksi dari estrogen. ER mengalami over-ekspresi sekitar 70% kanker payudara yang kemudian disebut ER (+).

Progesteron reseptor (PR) sama pentingnya dengan ER pada kanker payudara invasif. Seperti ER, ada hubungan terbalik antara ekspresi PR dan grading inti è Pasien dengan *high grade* DCIS memiliki ekspresi PR positif yang lebih rendah dibanding dengan pasien *non-high grade* DCIS.<sup>8</sup> Tumor dengan ekspresi PR (+) tetapi ER (-) sangat jarang dan hanya berkisar < 1% dari semua kasus kanker payudara.<sup>9</sup>

Ki-67 oleh Gerdes et al. (1980) dengan menggunakan antibody monoclonal tikus yang secara langsung berlawanan dengan antigen inti sel dari limfoma non-hodgkin-descending cell line.<sup>10</sup> Menjelaskan makin tinggi proliferasi Ki-67 (>20%) akan berkorelasi signifikan terhadap tingkat keganasan.<sup>11</sup> Kanker dengan ER/PR positif menunjukkan tingkat proliferasi rendah,

sedangkan ER /PR negatif menunjukkan tingkat proliferasi yang tinggi sel kanker Ki67 → penanda tumor yang memberikan gambaran proliferasi tumor yang statis, dan marker pengganti dari penilaian efektifitas pengobatan. Kadar Ki67 yang tinggi dapat menggambarkan diseases free survival yang buruk. Hal ini dapat disimpulkan bahwa Ki67 hanya sebagai faktor prognosis, bukan sebagai faktor prediksi.<sup>9</sup> Bila dikatakan sebagai faktor prediksi maka Ki67 harus dihubungkan dengan faktor yang memperburuk penderita kanker payudara.<sup>9</sup> Ekspresi Ki67 ditemukan lebih tinggi pada populasi penderita yang lebih muda.<sup>11</sup>

**Human Epidermal Reseptor (HER 2).** Ditemukan pada kromosom 17. Berfungsi sebagai reseptor membran sel. Gen HER2 berperan: regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal. Reseptor HER2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler. HER2 onkogen berhubungan dengan keagresifan tumor dan meningkatnya amplifikasi gen tersebut. Selain itu berperan juga dalam tumorigenesis dan metastasis. Ekspresi gen HER2 yang menyimpang ini dijumpai di berbagai sel kanker.<sup>12</sup>



**Penyebab prognosis buruk pada overekspresi HER 2 :**meningkatkan properti sel kanker metastase, seperti angiogenesis, angiogenesis . menyebabkan resistensi terhadap terapeutik menyebabkan respon buruk. proliferasi yang tinggi dengan karakteristik

persentase tinggi pada fase –S.yang diduga berhubungan dengan ukuran tumor.

**Overekspresi dari HER-2:** diferensiasi sel yang buruk, metastase, kekambuhan, kematian yang tinggi, prognosa jelek<sup>7</sup> Ki67 =>Protein yang ditemukan di dalam inti sel yang berhubungan dengan proses proliferasi sel. Ditemukan oleh Gerdes et al (1980).Ki à Universitas Kiel. 67 à urutan nomor kloning dari 96 piringan yang diteliti. Terletak pada kromosom p110q25. Ditemukan pada korteks nukleolus pada komponen fibrin selama fase interfase. Selama proses mitosis à kromosom berkumpul ke arah tepi nucleolus.<sup>13</sup>Ki-67 dinilai sebagai suatu penanda proliferasi sel dan pada kanker payudara invasif telah digunakan untuk mengelompokkan pasien kedalam kategori prognosis yang baik dan jelek. Ekspresi Ki-67 biasanya ditentukan sebagai persentase sel tumor yang tercatat positif oleh antibodi dengan kriteria terekspresi pada bagian inti. Pada sampel yang diambil dari jaringan payudara yang normal juga diekspresikan dengan kadar rendah (<3% dari sel), pada sel yang ER negatif, tetapi tidak pada ER positif. Nilai batasan tinggi dan rendah (cut off point): 14% & 25%.<sup>16</sup> Di Indonesia : 14%. Faktor prognostik berbagai jenis tumor ganas. Mempunyai hubungan yang kuat dengan grading tumor, usia, dan tingkat mitosis. Overekspresi Ki67 lebih dari 20% à resiko tinggi terjadi penyakit berulang. Mempunyai hubungan signifikan dengan Disease free survival dan overall survival.<sup>17</sup> Dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia dan menunjukkan Ki67 diekspresikan pada fase siklus sel pada S,G1,G2, dan fase M, tetapi tidak ditemukan pada fase G0.

## 2. Metode

Penelitian dilakukan secara deskriptif retrospektif pada rekam medis pasien yang didiagnosa kanker payudara dengan menilai preparasi blok parafin histopatologi jaringan

tumor di rumah sakit Dr. Kariadi, Semarang, Jawa Tengah.

### 3. Hasil

Terdapat 40 pasien yang terdiagnosa dengan kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia secara lengkap dari tahun 2013- 2014. Semua penderita ber jenis kelamin wanita (100%). Rerata usia 49,5 tahun, median: 47 tahun . usia termuda 29 tahun dan tertua 78 tahun. Histopatologi terdiri dari Invasive lobular carinoma (ILC): 45%, Invasive ductal carcinoma (IDC): 52,5% dan Paget disease 2,5%. Estrogen receptor (+) 18 % dan Estrogen receptor (-) 22 %. Progesteron receptor (+) 60 % dan Progesteron receptor (-) 40%. HER-2 (-) 47,5%, (+1) 2,5%, (+2) 2,5%, (+3) 47,5 %. Dan Ki-67 (+) 100%.

### 4. Pembahasan

ER mungkin merupakan faktor prediktif yang paling utama yang diperiksa pada karsinoma payudara. Sekitar duapertiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER positif, sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER positif. Hal ini mempunyai implikasi terapeutik yang signifikan<sup>19</sup>. Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. Fisher et al. menyatakan bahwa adanya ER berhubungan secara signifikan dengan derajat inti yang tinggi dan derajat histopatologi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia pasien yang lebih tua. Tumor payudara yang ER+ dan / atau PR+ mempunyai resiko mortalitas lebih rendah daripada ER- dan / atau PR-<sup>19</sup>. Pada penelitian ini didapatkan ER + 18%

Selama ini ER digunakan sebagai determinan utama respon terhadap hormonal terapi pada kanker payudara. Sekitar 40% tumor ER+ mempunyai ekspresi PR-. Dan hanya 1-2% tumor ER- yang mempunyai ekspresi PR+. Berdasarkan ekspresi hormonalnya kanker payudara dapat

dikelompokkan menjadi 4 : kelompok positif ganda (ER+/PR+), positif tunggal (ER+/PR- dan ER-/PR+), serta negatif ganda (ER-/PR-). Tumor positif ganda (55-65% kanker payudara) mempunyai prognosis yang lebih bagus dan respons yang bagus terhadap hormonal terapi. Kelompok ini juga dikaitkan dengan umur yang lebih tua, derajat yang lebih rendah, ukuran tumor lebih kecil, dan mortalitas yang rendah. Dunwald et al. menyatakan bahwa hubungan antara angka kematian dengan ekspresi reseptor hormonal tidak terkait terhadap stage, umur atau grade dari kankernya. Tumor yang negatif ganda yang merupakan kelompok terbesar kedua (18-25%) sekitar 85%-nya merupakan tumor derajat 3, dan dihubungkan dengan tingkat rekurensi yang tinggi, ketahanan yang rendah, dan tidak responsif terhadap terapi hormonal. Sementara untuk kelompok yang positif tunggal, ER+/PR- (12-17%) dan ER-/PR+ (1-2%) masih belum banyak dimengerti konsekuensinya. Kelompok ini dapat dihubungkan dengan derajat histopatologi yang tinggi, prognosis yang buruk, dan ukuran tumor yang besar<sup>20</sup>. Pada penelitian ini 60% memiliki PR+

HER-2 positif pada sekitar 18-20% kanker payudara. HER-2 positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosinya buruk<sup>19</sup>. Peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi HER-2/neu yang tinggi berhubungan dengan derajat histopatologi yang tinggi, ketahanan yang menurun, dan respons terhadap methotrexate dan modulator reseptor hormonal yang menurun, dan respons terhadap doxorubicine yang meningkat. Selain itu juga dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, metastase ke kelenjar getah bening, serta angka ketahanan yang lebih buruk<sup>21</sup>. Pada penelitian ini terdapat 47,5% yang memiliki Her2 (+3).

Masih terbatasnya sampel menjadi perhatian khusus dari penulis. Dari hasil data menunjukkan prognosis yang baik dari pasien-pasien kanker payudara di RS Kariadi,

Semarang. Dengan banyaknya hasil yang positif dari pemeriksaan IHC dapat menambah pengobatan seperti Hormonal terapi, targeting terapi maupun kemoterapi pada pasien-pasien kanker payudara. Usia juga menjadi faktor penting menjadi prognosa pada kasus-kasus kanker payudara.

## 5. Kesimpulan

Invasive ductal carcinoma (IDC) adalah tipe karsinoma mamma terbanyak, merupakan kelompok yang heterogen yang tidak menunjukkan karakteristik khusus untuk tipe histologi tertentu. Faktor-faktor prognostik yang digunakan saat ini masih belum memberikan cukup informasi untuk memberikan perkiraan resiko dan rencana terapi yang akurat.

Status hormonal melalui ekspresi estrogen receptors (ER) dan progesterone receptors (PR) telah lama digunakan untuk menentukan kesesuaian penderita untuk terapi endokrin. Belakangan ini pemeriksaan human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) telah dimasukkan ke dalam pemeriksaan rutin karena fungsinya sebagai petanda prognosis.

## Daftar Pustaka

1. Tara LH, Rache MS; Inflammatory local recurrence after breast-conservation therapy for noninflammatory breast cancer. Pubmed. *Am J Clin Oncol*. 2005 Aug;28(4):431-2
2. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012; World Health Organization
3. Yerushalmi R, Woods R, et al Ki67 in breast cancer : prognostic and predictive potential. Pubmed 2010 feb; 11(2):174-83
4. Weigel MT, Dowsett M; Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. Pubmed 2010 Sep; 17(4):R245-62
5. Zhang, M.H. et al, New breast cancer risk variant discovered at 10q25 in East Asian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Jul;22(7):1297-303. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1393. Epub 2013 May 15
6. Christos Sotiriou, M.D., D.Phil., and Lajos Pusztai, M.D., D.Phil; Gene-Expression Signatures in Breast Cancer; *N Engl J Med* 2009; 360:790-800 February 19, 2009 DOI: 10.1056/NEJMra0801289
7. S J L Payne, R L Bowen, J L Jones & C A Wells; Predictive markers in breast cancer – the present; (2008) *Histopathology* 52, 82–90
8. Lari SA, Kuerer HM; Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. Pubmed. *J Cancer*. 2011 May 1;2:232-61
9. Giuseppe Viale, Meredith M. Regan, Eugenio Maiorano, Mauro G. Mastropasqua; Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in a Randomized Trial Comparing Letrozole and Tamoxifen Adjuvant Therapy for Postmenopausal Early Breast Cancer: BIG 1-98. *Journal of clinical oncology original report*. Volume 25, no:25, September 2007
10. Reiki Nishimura, Tomofumi Osako, Yasuhiro Okumura; Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1: 747-754, 2010. May 31, 2010
11. A. Goldhirsch, W. C. Wood, A. S. Coates; Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *NCBI. Ann Oncol*. Aug 2011; 22(8): 1736–1747.
12. Grushko TA, Olopade OI. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):7988-99. 2008
13. Ander Urruticoechea, Ian E. Smith, Mitch Dowsett. Proliferation Marker Ki-67 in

- Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 28, 2005: pp. 7212-7220
14. Puay hoon tan, GGary Man-Kit tse; Phyllodes tumors of the breast: the role of Immunohistochemistry in diagnosis. *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis: Breast Carcinoma*. 2005
  15. Carina Strand, Martin Bak, Signe Borgquist. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1,854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. Original research. Strand et al. *SpringerPlus* 2013, 2:111
  16. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun;139(2):539-52. doi: 10.1007/s10549-013-2560-8. Epub 2013.
  17. Pankaj Taneja, Dejan Maglic, Fumitake Kai; Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical Significance. *Clin Med Insights Oncol*. 2010; 4: 15–34
  18. Mansur Ahmed and Christian Bach. Survival rate of breast cancer patients with different age groups and the subtype of breast cancer. *International Journal of Development Research* Vol. 4, Issue, 6, pp. 1220-1223, June, 2014
  19. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL & Wells CA. 2008. Predictive markers in breast cancer-the present. *Histopathology*; 52: p82-90
  20. Ellis IO, Schinitt SJ, Sastre GX, et al. 2003. Invasive Breast Carcinoma in World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC, p13-59.
  21. Lee A, Park WC, Yim HW, Lee MA, Park G, Lee KY. 2007. Expression of c-erbB2, cyclin D1 and Estrogen Receptor and their Clinical Implications in the Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Japan Journal of Clinical Oncology* 37(9): p708-714.