

**KORELASI EKSPRESI *HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR*
RECEPTOR-2 (HER-2) TERHADAP STATUS METASTASIS KELENJAR
GETAH BENING PADA KANKER PAYUDARA DI INSTALASI PATOLOGI
ANATOMI RS SAIFUL ANWAR PERIODE JANUARI 2010-DESEMBER
2011**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

RIZAL RAHMANDA AKBAR

NIM: 0910710113

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2012

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**KORELASI EKSPRESI *HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR*
RECEPTOR-2 (HER-2) TERHADAP STATUS METASTASIS KELENJAR
GETAH BENING PADA KANKER PAYUDARA DI INSTALASI PATOLOGI
ANATOMI RS SAIFUL ANWAR PERIODE JANUARI 2010-DESEMBER
2011**

Oleh :

Rizal Rahmanda Akbar
NIM: 0910710113

Telah diuji pada

Hari: Senin

Tanggal: 10 Desember 2012

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Dr. Dr. Karyono Mintaroem, SpPA
NIP. 19501116 198002 1001

Penguji II/Pembimbing I

Penguji III/Pembimbing II

dr. Rachmad Sarwo Bekti
NIP.19810619 200812 1 001

dr. Harun Al Rasyid, MPH
NIP.19780816 200501 1 003

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Korelasi Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER-2) terhadap Status Metastasis Kelenjar Getah Bening pada Kanker Payudara di Instalasi Patologi Anatomi RS Saiful Anwar Periode Januari 2010-Desember 2011”.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa metastasis kelenjar getah bening merupakan penentu angka harapan hidup penderita kanker payudara. Namun diagnosis keterlibatan kelenjar getah bening saat ini ialah melalui proses biopsi jaringan dan tentu memberikan kesan tidak nyaman bagi penderita. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara ekspresi HER-2 terhadap status metastasis KGB pada kanker payudara sehingga diharapkan dapat dijadikan *prognostic tool* terbaru dalam mendiagnosis.

Dengan selesainya penelitian ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr.dr. Karyono Mintaroem, SpPA, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, sekaligus sebagai dosen penguji tugas akhir ini.
2. Pembimbing 1 dr. Rachmad Sarwo Bakti, yang senantiasa memberi saran dan kritik membangun dalam menyelesaikan penelitian ini.
3. Pembimbing 2 dr. Harun Al Rasyid, MPH, yang telah bersedia membagi waktu nya untuk membimbing saya dalam menyelesaikan penelitian ini.

4. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB.
5. Para analis, karyawan, dan segenap civitas laboratorium patologi anatomi RSSA yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini.
6. Yang tercinta ayahanda dan ibunda, dan kakak adik yang selalu menjadi inspirasi bagi saya.
7. Teman-teman serta sahabat-sahabat yang senantiasa mendukung menyemangati saya.
8. Semua pihak yang terlibat dan tentu tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 08-12-2012.

Penulis



ABSTRAK

Akbar, Rizal Rahmanda. 2013. *Korelasi Ekspresi Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) terhadap Status Metastasis Kelenjar Getah Bening pada Kanker Payudara di Instalasi Patologi Anatomi RS Saiful Anwar Periode Januari 2010-Desember 2011*. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Rachmad Sarwo Becti. (2) dr. Harun Al Rasyid, MPH.

Latar belakang: Ekspresi HER-2 merupakan salah satu faktor prognostik dan faktor prediktif yang penting pada perjalanan kanker payudara. Metastasis kelenjar getah bening merupakan penentu angka harapan hidup penderita kanker payudara. Diagnosis keterlibatan kelenjar getah bening saat ini ialah melalui proses biopsi jaringan dan tentu memberikaan kesan tidak nyaman bagi penderita.

Tujuan: Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara ekspresi HER2 terhadap status metastasis KGB pada kanker payudara.

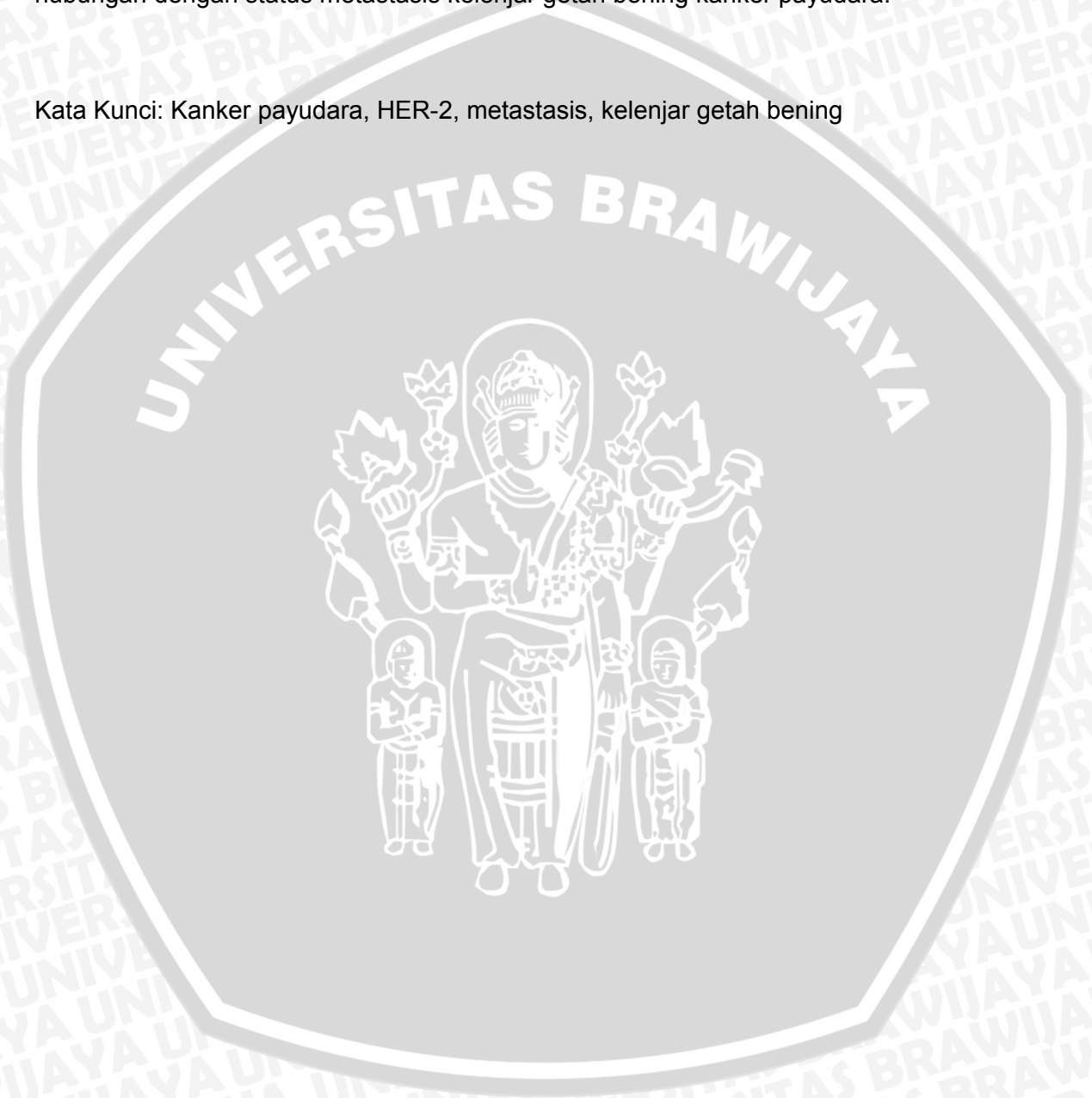
Metode: Penelitian deskriptif analitik dengan mencatat data rekam medis penderita kanker payudara baru di RS Saiful Anwar periode Januari 2010-Desember 2011.

Hasil: Diantara 105 pasien kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, dengan usia bervariasi, hanya 56 kasus yang memenuhi kriteria inklusi. Walaupun pada kelompok metastasis KGB positif didapatkan lebih banyak kasus dengan ekspresi HER-2 positif, namun pada Uji Spearman pada kelompok umum ($p = 0,08$; $r = 0,236$; $N = 56$), pada kelompok usia produktif ($p = 0,335$; $r =$

0,179 ; N = 31), dan pada kelompok usia menopause ($p = 0,052$; $r = 0,393$; N = 25) tidak didapatkan hubungan yang signifikan.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa HER-2 tidak memiliki hubungan dengan status metastasis kelenjar getah bening kanker payudara.

Kata Kunci: Kanker payudara, HER-2, metastasis, kelenjar getah bening



ABSTRACT

Akbar, Rizal Rahmanda. 2013. *The Correlation between Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) Ekspression with Metastase Status of Lymph Nodes on Breast Cancer in Anatomical Pathology Saiful Anwar Hospital in January 2010-December 2011*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor: (1) dr. Rachmad Sarwo Bekti. (2) dr. Harun Al Rasyid, MPH.

Background: HER-2 ekspression is one of prognostic and predictive factor which is very important in breast cancer progress. Metastase of lymph nodes is one of determining life expectation figure for people with breast cancer. Diagnose of lymph nodes involvement nowadays depend on tissue biopsy process that impressable uncomfortable to patients.

Objective: To understand weather there is any correlation between HER2 ekspression with metastase status of lymph nodes on breast cancer.

Method: Analytic descriptive study by make a note of breast cancer medical record's data at Saiful Anwar Hospital period of January 2010-December 2012.

Results: Between 105 patients who have breast cancer with immunohistochemistry examination and that different variety of age, there were only 56 cases that fulfill inclusion criteria. Despite there are a lot of case with positive ekspression of HER2 on the group of positive metastase lymph node, there was not significant correlation on Spearman test for common group ($p = 0,08$; $r = 0,236$; $N = 56$), productive age group ($p = 0,335$; $r = 0,179$; $N = 31$), and menopause age group ($p = 0,052$; $r = 0,393$; $N = 25$).

Conclusion: This research shown that HER2 does not has any correlation with metastase status of lymph node on breast cancer.

Key words: Breast cancer, HER-2, metastase, lymph nodes



DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Epidemiologi Kanker Payudara.....	6
2.2 Faktor Resiko Kanker Payudara.....	7
2.3 Patomekanisme Kanker Payudara.....	8
2.3.1 Gen BRCA1 dan BRCA2.....	9
2.3.2 Herediter.....	9
2.3.3 Mutasi Sporadik.....	10
2.3.4 Sistem Aliran Darah Payudara.....	11
2.3.5 Sistem Aliran Limfe Payudara.....	11
2.3.6 Kelenjar Getah Bening Regional.....	12

2.3.7 Status KGB pada Kanker Payudara.....	13
2.4 Klasifikasi Kanker Payudara.....	15
2.5 Manifestasi Klinis.....	17
2.6 Diagnosis dan Modalitas Terapi Kanker Payudara.....	18
2.6.1 Diagnosis Kanker Payudara.....	18
2.6.1.1 Imaging Test.....	19
2.6.1.2 Tes dengan Bedah (Biopsi).....	20
2.6.2 Terapi Kanker Payudara.....	21
2.6.3 Stadium Kanker Payudara.....	24
2.6.4 HER2.....	25
2.6.5 Peranan HER2 pada Kanker Payudara.....	27
2.6.6 Immunohistokimia.....	28
2.6.6.1 Metode Pengecatan pada Immunohistokimia	29
2.6.6.2 Teknik Immunohistokimia Pemeriksaan HER2... ..	31
2.7. Faktor Prognosis	32
2.7.1 Axillary lymph node dissection (ALND).....	33
2.7.2 Sentinel Lymph Nodes (SLNs) Biopsy.....	34
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	36
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	36
3.2 Hipotesis Penelitian.....	37
BAB IV METODE PENELITIAN.....	38
4.1 Rancangan Penelitian	38
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	38
4.3 Cara Pengambilan Sampel.....	38
4.4 Populasi dan Sampel.....	39

4.5 Variabel Penelitian.....	40
4.6 Definisi Operasional.....	40
4.7 Prosedur Penelitian.....	42
4.8 Uji Diagnostik.....	42
BAB V HASIL.....	45
BAB VI PEMBAHASAN.....	50
BAB VII PENUTUP.....	58
7.1 Kesimpulan.....	58
7.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59



DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
2.1	Dual-colour FISH staining digunakan untuk menentukan status HER2 sebagai bagian dari diagnosis kanker payudara.....26
2.2	Jaringan payudara setelah pengecatan IHC dengan antibody HER2 sebagai bagian diagnosis dan assessment kanker Payudara.....27



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
2.1. Tabel Faktor-faktor yang mempengaruhi risiko kanker payudara	7
2.2. Tabel Stadium Kanker Payudara	24
4.1 Tabel Perhitungan Ketepatan Diagnostik.....	42
5.1. Tabel Distribusi HER-2 terhadap Status Metastasis KGB pada Pasien Kanker Payudara.....	46
5.2. Tabel Distribusi HER-2 terhadap Status Metastasis KGB pada Pasien Kanker Payudara Usia Produktif (31-50 tahun).....	47
5.3. Tabel Distribusi HER-2 terhadap Status Metastasis KGB pada Pasien Kanker Payudara Usia Menopause (di atas 50 tahun)	48
5.4. Tabel kesimpulan perhitungan tabel.....	49
6.1. Tabel Macam-macam gen dalam pengendalian metastasis.....	52
6.2. Tabel Interpretasi Skor HER-2.....	55

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering muncul pada wanita. Bahkan kanker payudara merupakan jenis kanker yang sangat sering menyebabkan kematian menempati kedua (12,2%) setelah kanker paru-paru. Pada tahun 2009, lebih dari 192.000 wanita di dunia didiagnosis menderita kanker payudara *invasive*, dan lebih dari 40.000 yang meninggal karena kanker payudara tersebut. Satu dari delapan wanita di dunia yang hidup hingga usia 90 tahun sangat diprediksikan menderita kanker payudara. Hingga saat ini di USA terdapat 2,5 juta penderita kanker payudara yang masih bertahan (Thomas, 2011).

Hingga saat ini, telah banyak penelitian yang dilakukan terkait kasus kanker payudara. Namun sampai saat ini masih terdapat banyak permasalahan yang masih belum dapat terselesaikan. Salah satu permasalahan utama ialah terdapat kesulitan dalam menentukan prognosis pada kanker payudara, terkait keterlibatan proses metastasis yang sering terjadi pada kanker payudara sehingga prognosisnya menjadi sangat sulit diprediksi (Parker *et al.*, 2008).

Salah satu cara utama kanker payudara menyebar ialah melalui sistem getah bening. Status histopatologis kelenjar getah bening merupakan salah satu faktor prognostik yang paling penting pada kanker payudara. Ketika

jumlah kelenjar yang positif mengalami metastasis meningkat, maka *survival rates* secara keseluruhan menurun. Secara patologi, jumlah kelenjar getah bening yang positif (N) ditujukan pada TNM staging tumor (Thomas, 2011).

Yiangou dan kawan-kawan melaporkan bahwa metastase Kelenjar Getah Bening (KGB) dijumpai 3% dari 96 pasien dengan tumor $\leq 0,5$ cm dan 50 % dari pasien ini menderita karsinoma insitu intra duktal dengan daerah-daerah yang didapati karsinoma mikro invasif. Data sebelumnya dari Yiangou, menyatakan bahwa tumor yang terdeteksi dengan mamografi (*unpalpable tumor*) memiliki insiden metastase KGB 7% dan tumor yang teraba memiliki tingkat insidensi adanya metastase sebanyak 24% (Yiangou *et al.*, 1999).

Sel-sel kanker payudara dapat memasuki pembuluh limfe dan mulai tumbuh di kelenjar getah bening. Jika sel-sel kanker payudara telah mencapai pembuluh getah bening di ketiak (node axilaris) tandanya adalah pembengkakan kelenjar getah bening di ketiak. Bila ini terjadi maka kemungkinan besar sel-sel kanker juga masuk ke aliran darah dan menyebar ke organ tubuh lainnya. Hal ini dapat memperburuk keadaan serta mempengaruhi opsi pengobatan kanker dari tim medis (Lindfors *et al.*, 1986).

Dewasa ini, biopsi seluruh kelenjar getah bening merupakan tindakan yang standar dilakukan pada pasien yang menderita kanker payudara, bertujuan untuk mendiagnosis keterlibatan kelenjar getah bening dalam metastasis kanker payudara. Hasil tes biopsi tersebut akan menjadi ukuran prognosis dari keadaan umum penderita. Namun sayangnya, cara tersebut

meninggalkan kesan tidak nyaman bagi hampir semua penderita kanker payudara. (Yiangou *et al.*, 1999)

Salah satu jenis tes yang menunjukkan agresifitas pertumbuhan sel kanker ialah tes gen HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*) untuk tumor. Pasien dikatakan HER2-positif jika pada tumor ditemukan HER2 dalam jumlah besar. Kanker dengan HER2-positif dikenal sebagai bentuk agresif dari kanker payudara dan memiliki perkiraan perjalanan penyakit yang lebih buruk daripada pasien dengan HER2-negatif. Diperkirakan satu dari empat sampai lima pasien dengan kanker payudara tahap akhir memiliki HER2-positif (Seidenfeld *et al.*, 2008).

Dewasa ini telah banyak penelitian mengenai faktor prognostik terhadap kanker payudara baik berdasarkan morfologinya maupun secara biologi molekuler terhadap gen HER2 maupun tumor marker. Para peneliti memilih HER2 karena kemampuan status HER2 dalam memprediksi hasil akhir dari perjalanan kanker payudara. Selain itu, adanya ekspresi berlebihan protein gen ini yang dianggap sebagai suatu faktor prognostik sekaligus sebagai faktor prediktif, diharapkan bisa memprediksi perjalanan kanker payudara dan hasil terapi pada penderita kanker payudara. Banyak metode yang dipakai untuk mengukur amplifikasi gen HER2 dan ekspresi berlebihan protein HER2, seperti *Southern Blotting*, *Western Blotting*, PCR (*Polymerase Chain Reaction*), Metode FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*) dan IHC (*Immunohistochemistry*) (Pajung D, 2007).

Berdasarkan fakta diatas maka dipandang perlu untuk menganalisis membuktikan korelasi ekspresi HER2 terhadap status histopatologi kelenjar getah bening pada kanker payudara.

1.2.Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini didasarkan pada pertanyaan sebagai berikut :

- 1.2.1 Bagaimana hubungan tingkat ekspresi HER2 terhadap status histopatologi KGB (kelenjar getah bening) pada kanker payudara (Ca mamma) di RSSA periode Januari 2010 sampai Desember 2011?

1.3.Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara ekspresi HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) dan status metastasis KGB (kelenjar getah bening) pada kanker payudara.

1.3.2. Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara ekspresi HER2 dan status metastasis KGB (kelenjar getah bening) pada penderita kanker payudara di Instalasi Patologi Anatomi RSSA Malang.
- Untuk mengetahui akurasi nilai prediktif dari ekspresi HER2 terhadap prognosis kanker payudara.

1.4. Manfaat

1.4.1. Keilmuan: memperdalam pengetahuan terkait korelasi antara ekspresi HER2 terhadap status metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara.

1.4.2. Praktis: HER2 sebagai alat prognostik terkait penentuan tindakan kuratif pada kanker payudara, mengetahui penyebaran kanker payudara pada kelenjar getah bening terlihat dari ekspresi HER2, sebagai alat penentu diagnosa status metastasis kelenjar getah bening yang murah, memasyarakatkan, serta sebagai bahan evaluasi patologi anatomi untuk mendiagnosis.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering muncul (22% dari seluruh kasus kanker), serta merupakan penyebab kematian tertinggi akibat kanker (14% dari seluruh kasus kanker) di seluruh dunia. Jumlah kasus baru pada tahun 2000 diperkirakan berjumlah 1.000.000 kasus, dengan angka kematian 370.000 (Shore, 2005).

Hingga saat ini belum ada data umum mengenai insiden kanker payudara di Indonesia, tetapi data local yang diperoleh dari *pathology based cancer registry* di Jogjakarta pada tahun 1982 menunjukkan bahwa kanker payudara menempati urutan kedua (18,9%) setelah kanker serviks (20%). Ghozali menunjukkan data yang diperoleh tahun 1995 kanker payudara merupakan kanker tersering pada wanita di Jogjakarta (24,58%), yang urutan keduanya diikuti oleh kanker servik (17,28%). Ini mengindikasikan bahwa kanker payudara merupakan permasalahan kesehatan utama pada wanita di Indonesia (Purnomosari, 1998).

Kanker payudara juga masih merupakan masalah yang mendapat perhatian sangat besar oleh para ahli beda onkologi karena insiden dan mortalitas yang cukup tinggi. Setiap tahun ada sekitar 183.000 kasus baru ditemukan. Di Amerika terdapat 210.000 kasus baru dan 76.000 kematian setiap tahun. Di Uni Eropa, kanker payudara merupakan 30% dari seluruh

kanker pada wanita. Angka kematian ini bisa ditekan jika terdapat cara untuk memprediksi perjalanan kanker payudara dan hasil terapi (Pajung D, 2007).

2.2. Faktor Resiko Kanker Payudara

Penelitian epidemiologi telah mengidentifikasi secara jelas faktor risiko untuk kanker payudara, meliputi usia saat menarche, usia saat menopause, dan usia saat pertama kali hamil (Roses, 2005).

Tabel 2.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi risiko kanker payudara

No.	Faktor	Efek terhadap Risiko Kanker Payudara
1	Mutasi <i>BRCA 1</i> atau <i>BRCA 2</i> atau <i>chk 2</i>	↑
2	Sejarah keluarga dari onset baru atau bilateral disease atau derajat pertama multiple disease	↑
3	Peningkatan usia	↑
4	Early menarche	↑
5	Menstruasi irregular, dengan interval yang panjang diantara menstruasi	↓
6	Aktivitas fisik (exercise)	↓
7	Late menopause	↑
8	Early bilateral oophorectomy	↓
9	Penyakit payudara proliferaatif	↑
10	Late first term pregnancy atau nullparlty	↑
11	Peningkatan parlty	↓
12	Breast-feeding	↓
13	Obesitas premenopause	↓
14	Obesitas postmenopause	↑
15	Penggunaan kontrasepsi oral baru	↑
16	Postmenopausal estrogen-progestin replacement therapy	↑
17	Densitas mammografi yang lebih besar	↑
18	Paparan radiasi ionisasi	↑

2.3. Patomekanisme Kanker Payudara

Setiap kanker dapat dipandang sebagai proses genetik karena kanker terjadi dari perubahan genetik atau mutasi. Hanya sebagian kecil kanker yang bersifat hereditas, sedangkan yang lainnya berhubungan dengan mutasi somatic yang didapatkan selama hidup. Individu yang membawa mutasi genetik memiliki kecenderungan menderita kanker pada usia muda. Pada kanker payudara, proses ini bisa berlangsung mulai dari mutasi genetik, hiperplasia, karsinoma in situ, kemudian kanker metastatic (Reno, 2009).

2.3.1. Gen BRCA1 dan BRCA2 (Breast Cancer genes 1 and 2)

Pada kanker payudara hereditas, yang terjadi pertama kali ialah mutasi yang berhubungan dengan perbaikan DNA dan apoptosis yang melibatkan faktor pertumbuhan abnormal sel stroma dan sel epitel, yang dapat memfasilitasi pertumbuhan keganasan, diturunkan melalui gen BRCA1 dan BRCA2 (Imyanitov 2004).

Dua gen yang bertanggung jawab pada dua pertiga kasus kanker payudara familial atau 5% secara keseluruhan, yaitu gen BRCA1 yang berlokasi pada kromosom 17(17q21) dan gen BRCA2 yang berlokasi pada kromosom 13q-12-13. Adanya mutasi dan delesi BRCA1 yang bersifat hereditas pada 85% menyebabkan terjadinya peningkatan resiko untuk terkena kanker payudara, 10% secara nonhereditas dan kanker ovarium. Mutasi dari BRCA1 menunjukkan perubahan ke arah karsinoma tipe medular, cenderung *high grade*, mitotik sangat aktif, pola pertumbuhan sinsitiasl dan

status reseptor estrogen negatif dan mempunyai prognosis yang buruk. Gen BRCA2 melibatkan 70% untuk terjadinya kanker payudara secara herediter dan bukan merupakan mutasi sekunder dari BRCA1 (Reno, 2009).

2.3.2. Herediter

Ditemukan 13% kanker payudara terjadi secara herediter pada garis pertama keturunan, hanya sekitar 1% yang diakibatkan oleh multifactor dan mutasi *germ-line*. Sekitar 23% kanker payudara terjadi secara familial (atau 3% dari seluruh kanker payudara) hal ini dikaitkan dengan BRCA1 dan BRCA2. Probabilitas terjadinya kanker payudara yang berhubungan dengan mutasi gen ini meningkat jika terjadi pada garis pertama keturunan, penderita terkena sebelum menopause dan atau dengan kanker multiple, atau pada pria dengan kanker payudara dan jika ada anggota keluarga menderita kanker ovarium (Reno, 2009).

Secara herediter, penyebab terjadinya mutasi multifactorial dan pada umumnya antar faktor ini saling mempengaruhi. Perubahan terjadi pada salah satu dari gen sekian banyak gen yang dapat mencetuskan suatu transformasi maligna didukung oleh faktor lain (Imyanitov, 2004).

2.3.3. Mutasi Sporadik

Se
cara mayoritas keadaan mutasi sporadic berhubungan dengan paparan hormone, jenis kelamin, usia menarche dan menopause, usia reproduktif,

riwayat menyusui dan estrogen eksogen. Estrogen sendiri mempunyai dua kemampuan untuk berkembangnya kanker payudara. Metabolit estrogen dapat menyebabkan mutasi atau menyebabkan kerusakan DNA-radikal bebas. Melalui aktivitas hormonal, estrogen dapat menyebabkan proliferasi lesi premaligna menjadi suatu maligna (Reno, 2009).

2.3.4. Sistem Aliran Darah Payudara

Suplai darah payudara berasal dari arteri aksilaris melalui arteri torakobrakialis, arteri torasik lateral dan arteri subskapularis dan dari arteri subklavia melalui arteri torasik interna (arteri mammary) (ACS, 2011).

Arteri torasik interna mensuplai 3 cabang besar keanterior melalui celah interkostal dua, tiga dan empat. Sistem vena melalui pleksus subareolar dan mengalir ke vena interkostal, vena aksilaris dan ke vena torasik interna (NCCN and ACS, 2006).

2.3.5. Sistem Aliran Limfe Payudara

Drainase sistem limfe payudara sangat penting dalam penyebaran pada keganasan tapi sedikit berperan pada penyakit jinak. Beberapa pleksus limfe dari bagian parenkim payudara dan regio subareolar mengalir ke kelenjar getah bening regional yang kebanyakan terletak di aksila (Asrul, 2005).

Kebanyakan aliran limfe dari masing-masing payudara melewati sepanjang kelenjar getah bening aksila ipsilateral yang merupakan suatu

rantai yang bermula pada kelenjar getah bening aksila anterior (pektoral) dan berlanjut ke group kelenjar getah bening aksila sentral dan apikal. Selanjutnya drainase ke group kelenjar getah bening sub skapular dan interpektoral (ACS, 2011).

Dalam jumlah kecil drainase limfe menyeberang ke payudara kontralateral dan juga turun ke bungkus rektus. Beberapa bagian medial payudara mengalir ke limfe yang bergabung dengan pembuluh darah torasik interna dan mengalir ke grup torasik interna dari kelenjar getah bening torak dan mediastinal (Asrul, 2005).

2.3.6. Kelenjar Getah Bening Regional

Ada tiga rute drainase kelenjar getah bening aksila yaitu: Aksilari, transpektoral dan mamari interna. KGB intramammari ditandai untuk keperluan staging. KGB supraklavikular diklasifikasi sebagai KGB regional juga untuk maksud staging. Metastase ke KGB yang lain termasuk servikal atau KGB mamari interna kontralateral di klasifikasikan sebagai metastase jauh (M1) (NCCN and ACS, 2006).

Kelenjar getah bening regional adalah sebagai berikut:

1. Aksilar (ipsilateral): KGB interpektoral (Rotter's) dan KGB sepanjang vena aksilaris dan cabang-cabangnya di bagi kedalam beberapa level :

- 1) Level I (Low axilla) : KGB terletak di sisi lateral dari otot pektoralis minor.

2) Level II (Mid axilla) : KGB terletak sisi lateral dan medial otot pektoralis minor dan interpektoral (Rotter's node).

3) Level III (Apical axilla) : KGB terletak di sisi medial otot pektoralis minor (Asrul, 2005).

2. Mammari interna (ipsilateral): KGB terletak di celah interkostal sepanjang tepi sternum di dalam fasia endotorasik (ACS, 2011).

3. Supraklavikular: KGB di fossa supraklavikular yang didefinisikan sebagai suatu segitiga yang di bentuk oleh otot omohioideus dan tendon (bagian superior dan lateral), vena jugular interna (bagian medial), klavikula dan vena subklavia(bagian bawah).Diluar dari KGB sekitar segitiga dianggap sebagai KGB "*lower cervical*" (M1) (AJCC, 2002).

2.3.7. Status Kelenjar Getah Bening pada Kanker Payudara

Adanya pembesaran kelenjar getah bening belum tentu terdapat metastase tumor ganas payudara ataupun sebaliknya pada tumor dengan kelenjar getah bening yang "*unpalbable*" belum tentu tidak ada metastase (ACS, 2011).

Faktor prognostik yang paling penting pada pasien dengan kanker payudara adalah adanya keterlibatan metastase KGB aksila. Aliran KGB dari payudara penting dalam hubungannya dengan penyakit keganasan melalui kelenjar aksila dan kelenjar mamari interna. Kelenjar aksila menerima kira-kira $\frac{3}{4}$ dari total aliran KGB, dan ini menggambarkan besarnya frekwensi metastase tumor ke kelenjar ini (NCCN and CS, 2006).

Ada $\pm$ 20 jumlah KGB diaksila, dengan $\pm$ 13 KGB di level I, 5 KGB di level II, dan 2 KGB di level III. Beberapa studi menunjukkan bahwa metastase yang sering terjadi adalah pada level I, hanya sebagian kecil yang melibatkan level II dan sejumlah kecil (0-9 %) terjadi pada level III. Diseksi aksila direkomendasikan antara lain untuk pengangkatan dan pemeriksaan patologi KGB aksila yang merupakan prosedur standard pada pasien dengan karsinoma mamma invasif dini, untuk staging yang akurat dan mengurangi rekurensi di aksila (Asrul, 2005).

Pengetahuan tentang keterlibatan daerah ini dan kepentingannya perlu dalam merencanakan terapi. KGB aksila merupakan daerah prinsipal dari metastase regional kanker payudara dan $\pm$ 40 % dari pasien menunjukkan bukti penyebaran ke KGB aksila (ACS, 2011).

Metastase KGB aksila dapat dilihat pada 12 – 37 % dari tumor yang berukuran 1 cm atau kurang. Silverstein dan kawan kawan melaporkan metastase KGB aksila hanya 3 % dari 96 pasien dengan tumor berukuran 0,5 cm atau lebih kecil, tapi 50 % pasien-pasien ini menderita karsinoma insitu intraduktal dengan ditemukannya daerah-daerah yang didapati karsinoma mikroinvasif (Asrul, 2005).

Ada beberapa faktor yang berhubungan dengan pembesaran KGB antara lain:

- Besar tumor.
- Tumor dengan diferensiasi jelek (grade III).

- Adanya invasi ke sistem limfatik dan vaskular di dalam dan sekitar tumor.

Kemungkinan keterlibatan KGB aksila tampaknya berhubungan langsung dengan ukuran tumor primer. Deteksi keterlibatan KGB aksila dengan pemeriksaan fisik menunjukkan fals (+) dan false (-) yang tinggi. Jika KGB aksila dapat dipalpasi, bukti histologis dari metastase tidak ditemukan pada 25 % pasien. Sebaliknya jika KGB aksila tidak teraba, keterlibatan histologist terdeteksi pada ± 30 % pasien. Keterlibatan histologi KGB aksila mempunyai korelasi dengan prognosis. Pasien dengan tanpa keterlibatan KGB aksila kemungkinan hidup lebih besar dari pada yang terlibat KGB aksilanya (Asrul, 2005).

2.4. Klasifikasi Kanker Payudara

Patologi anatomi atau kelainan anatomi payudara yang paling sering terjadi disebabkan oleh tumor. Tumor terdiri dari tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak memiliki karakter sel yang sangat mirip dengan jaringan asalnya dan relatif tidak berbahaya karena umumnya tumor jinak tetap dilokalisasi, tidak dapat menyebar ke tempat lain, dan mudah untuk dilakukan pengangkatan tumor dengan pembedahan lokal. Tumor dikatakan ganas apabila dapat menembus dan menghancurkan struktur yang berdekatan dan menyebar ke tempat yang jauh (metastasis) dan umumnya dapat menyebabkan kematian. Sifat ini sesuai dengan penamaannya kanker yang berasal dari bahasa Latin yang berarti kepiting, melekat pada setiap bagian

dan mencengkeram dengan erat seperti seekor kepiting (NCCN and ACS, 2006).

Tumor ganas atau kanker payudara juga memiliki beberapa tipe, antara lain:

1. Ductal Carcinoma In-Situ (DCIS)

Merupakan tipe kanker payudara yang paling dini dan terbatas hanya di dalam sistem duktus.

2. Infiltrating Ductal Carcinoma (IDC)

Tipe yang paling sering terjadi, mencapai 78% dari semua keganasan. Pada pemeriksaan mammogram didapatkan lesi berbentuk seperti bintang (stellate) atau melingkar. Apabila lesi berbentuk seperti bintang maka prognosis atau angka kesembuhan pasien sangat rendah.

3. Medullary Carcinoma

Tipe ini paling sering terjadi pada wanita berusia akhir 40 tahun dan 50 tahun. Menghasilkan gambaran sel seperti bagian abu-abu (medulla) pada otak. Terjadi sebanyak 15% dari kasus kanker payudara.

4. Infiltrating Lobular Carcinoma (ILC)

Tipe kanker payudara yang biasanya tampak sebagai penebalan di kuadran luar atas dari payudara. Tumor ini berespon baik terhadap terapi hormon. Terjadi sebanyak 5% dari kasus kanker payudara.

5. Tubular Carcinoma

Tipe ini banyak ditemukan pada wanita usia 50 tahun keatas. Pada pemeriksaan mikroskopik gambaran struktur tubulusnya sangat khas. Terjadi sebanyak 2% dari kasus kanker payudara dan angka 10 yrs (year survival rate) mencapai 95%.

6. Mucinous Carcinoma (Colloid)

Kanker payudara yang angka kesembuhannya paling tinggi. Perubahan yang terjadi terutama pada produksi mucus dan gambaran sel yang sulit ditentukan. Terjadi sebanyak 1%-2% dari seluruh kasus kanker payudara.

7. Inflammatory Breast Cancer (IBC)

Tipe kanker payudara yang paling agresif dan jarang terjadi. Kanker ini dapat menyebabkan saluran limfe pada payudara dan kulit terbungtu. Disebut inflammatory (keradangan) karena penampakan kanker yang membengkak dan merah. Di Amerika, terjadi 1%-5% dari seluruh kasus kanker payudara (NCCN and ACS, 2006).

2.5. Manifestasi Klinik

Gejala tersering dan paling umum pada kanker payudara adalah benjolan atau massa baru pada payudara. Massa ini bisa teraba sakit maupun tidak, keras, lembut, tepi rata, atau tidak beraturan. Tanda-tanda yang mungkin pada kanker payudara meliputi:

- Pembengkakan keseluruhan atau sebagian payudara (meskipun benjolan tidak teraba secara jelas)

- Iritasi kulit
- Nyeri pada payudara atau bagian puting susu
- Retraksi / penarikan puting susu
- Kemerahan, atau penebalan puting susu atau kulit payudara
- Discharge (cairan / kotoran) yang keluar dari puting susu (selain air susu)

Terkadang kanker payudara dapat menyebar ke kelenjar getah bening di bawah lengan atau di sekitar collar-bone dan menyebabkan benjolan atau pembengkakan di daerah tersebut, bahkan sebelum tumor asal di jaringan payudara dapat cukup luas untuk diraba (NCCN dan ACS, 2006).

2.6. Diagnosis dan Modalitas Terapi Kanker Payudara

2.6.1. Diagnosis Kanker Payudara

Da
lam mendiagnosis kanker payudara, kelainan bentuk bisa tidak ditemukan, terutama pada fase awal tidak menunjukkan adanya kelainan malignansi. Seluruh tanda kardinal keganasan tidak muncul, bahkan penampakan puting dan warna kulit pun tampak normal. Selanjutnya untuk menentukan diagnosis kanker payudara dengan memerhatikan beberapa hal sebagai berikut:

1. Pembesaran atau pembengkakan payudara pada wanita pada semua usia merupakan kanker, sampai dibuktikan salah.
2. Ketika mendapat keraguan, lakukan pengambilan sampel jaringan untuk diperiksa histopatologis.

3. Inspeksi tahap awal pada kanker payudara dapat ditemukan penampakan normal.
4. Saat melakukan palpasi, jika ditemukan benjolan keras, tidak menempel di kulit, merupakan tanda awal keganasan payudara.

Tanda-tanda cardinal meliputi putting yang teretraksi dan glandula aksiler teraba merupakan pertanda *long standing advance carcinoma* (SIGN, 2005).

Test diagnosa kanker payudara biasanya dimulai apabila wanita atau dokter menemukan suatu massa atau pengerasan yang tidak normal (suatu titik kecil dari kalsium, biasanya dilihat pada saat X-ray), pada screening mammogram. Atau bisa juga suatu yang tidak normal di payudara wanita ditemukan pada pemeriksaan klinis atau pemeriksaan sendiri. Beberapa test mungkin dilakukan untuk memastikan diagnosa dari kanker payudara (Gathani et al, 2005).

2.6.1.1. Imaging Test

Diagnostic mammography

Pada dasarnya terdapat kesamaan dengan screening mammography, hanya saja pada test ini lebih banyak gambar yang bisa diambil. Biasanya pemeriksaan ini digunakan pada wanita dengan tanda-tanda, diantaranya putting mengeluarkan cairan atau ada benjolan baru. Diagnostic mammography bisa juga digunakan apabila sesuatu yang mencurigakan ditemukan pada saat screening mammogram (SIGN, 2005).

Ultrasound (USG)

Suatu pemeriksaan ultrasound adalah sebuah pemeriksaan dengan menggunakan gelombang bunyi dengan frekuensi tinggi untuk mendapatkan gambaran jaringan pada payudara. Gelombang bunyi yang tinggi ini bisa membedakan suatu massa yang solid, yang kemungkinan kanker, dan kista yang berisi cairan, yang kemungkinannya bukan kanker (Purnomosari, 1998).

MRI

MRI menggunakan magnetik, untuk memproduksi gambaran detail dari tubuh. MRI standar digunakan ketika seorang wanita telah didiagnosis mempunyai kanker serta ingin memastikan payudara lainnya bisa digunakan MRI. Menurut American Cancer Society (ACS), wanita yang mempunyai resiko tinggi terkena kanker payudara, seperti contohnya pada wanita dengan mutasi gen BRCA atau banyak anggota keluarganya yang terkena kanker payudara, sebaiknya mendapatkan pemeriksaan MRI bersamaan dengan mammography. MRI biasanya lebih baik dalam melihat suatu kumpulan massa yang kecil pada payudara yang mungkin tidak terlihat pada saat USG atau mammogram. Khususnya pada wanita yang mempunyai jaringan payudara yang padat. Namun MRI memiliki beberapa kelemahan yakni kadang jaringan padat yang terlihat pada saat MRI bukan kanker, atau bahkan MRI tidak bisa menunjukkan suatu jaringan yang padat itu sebagai in situ breast cancer maka untuk memastikan lagi harus dilakukan biopsi (SIGN, 2005).

2.6.1.2. Tes dengan Bedah (Biopsi)

Suatu tes bisa saja menunjukkan kemungkinan adanya kanker, tapi hanya biopsi yang bisa memberikan diagnosis secara pasti. Sample yang diambil dari biopsi, di analisa oleh ahli patologi untuk menentukan diagnosis penyakit (Gathani et al, 2005).

Image guided biopsy digunakan ketika suatu benjolan yang mencurigakan tidak teraba. Ini dapat dilakukan dengan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB, menggunakan jarum kecil untuk mengambil sample jaringan). *Stereotactic Core Biopsy* (menggunakan X-ray untuk menentukan jaringan yang akan diambil) atau *Vacuum-Assisted Biopsy* (menggunakan jarum yang tebal untuk mengambil beberapa macam jaringan inti yang luas). Dalam melakukan prosedur ini, jarum biops untuk menuju area yang dimaksud, dibantu oleh mammography, USG atau MRI. Metal clip kecil bisa diletakkan pada bagian dari payudara yang akan dilakukan biops. Dalam kasus ini apabila jaringan itu membuktikan adanya kanker, maka segera diadakan operasi tambahan. Keuntungan teknik ini adalah bahwa pasien hanya butuh sekali operasi untuk menentukan pengobatan dan menentukan stadium (SIGN, 2005).

Core Biopsy dapat menentukan jaringan. FNAB dapat menentukan sel dari suatu massa yang teraba, dan ini semua kemudian dapat dianalisa untuk menentukan adanya sel kanker. Surgical Biopsy (biopsy dengan cara operasi) mengambil sejumlah besar jaringan. Biopsi ini bisa insisional

(mengambil sebagian dari benjolan) atau excisional (mengambil seluruh benjolan) (Purnomosari, 1998).

2.6.2. Terapi Kanker Payudara

Ada beberapa pengobatan kanker payudara yang penerapannya banyak tergantung pada stadium klinis penyakit, yaitu :

1. Pembedahan (Operasi)

Operasi adalah terapi untuk membuang tumor, memperbaiki komplikasi dan merekonstruksi efek yang ada melalui operasi. Namun tidak semua stadium kanker dapat disembuhkan atau dihilangkan dengan cara ini. Semakin dini kanker payudara ditemukan kemungkinan sembuh dengan operasi semakin besar. Jenis-jenis operasi yang dilakukan untuk mengobati kanker payudara ada 2 yaitu :

A) Mastektomi (pengangkatan payudara)

1. Modified Radycal Mastectomy, yaitu operasi pengangkatan seluruh payudara, jaringan payudara di tulang dada, tulang selangka dan tulang iga, serta benjolan disekitar ketiak.
2. Total (Simple) Mastectomy, yaitu operasi pengangkatan seluruh payudara saja, tanpa kelenjar di ketiak.
3. Radical Mastectomy, yaitu operasi pengangkatan sebagian dari payudara. Biasanya disebut Lumpectomy, yaitu pengangkatan hanya pada jaringan yang mengandung sel kanker, bukan seluruh payudara. Biasanya

lumpectomy direkomendasikan pada pasien yang besar tumornya kurang dari 2 cm dan letaknya di pinggir payudara (SIGN, 2005).

B) Pengangkatan Kelenjar Getah Bening (KGB) Ketiak.

Pengangkatan KGB Ketiak dilakukan terhadap penderita kanker payudara yang menyebar tetapi besar tumornya lebih dari 2,5 cm (SIGN, 2005).

2. Terapi Radiasi

Radiasi adalah proses penyinaran pada daerah yang terkena kanker dengan menggunakan sinar X dan sinar gamma yang bertujuan membunuh sel kanker yang masih tersisa di payudara setelah operasi. Efek pengobatan ini adalah tubuh menjadi lemah, nafsu makan berkurang, warna kulit di sekitar payudara menjadi hitam serta Hb dan leukosit cenderung menurun sebagai akibat dari radiasi (SIGN, 2005).

3. Kemoterapi

Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obatan anti kanker dalam bentuk pil cair atau kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker. Obat –obatan ini tidak hanya membunuh sel kanker pada payudara , tetapi juga seluruh sel dalam tubuh. Efek dari kemoterapi adalah pasien mengalami mual dan muntah serta rambut rontok (Purnomosari, 1998).

4. Terapi Hormon

Pemberian hormon dilakukan apabila penyakit telah sistemik berupa metastasis jauh. Terapi hormonal biasanya diberikan secara paliatif sebelum kemoterapi (SIGN, 2005).

2.6.3. Stadium Kanker Payudara

Tabel 2.2 Stadium Kanker Payudara

Stadium	T	N	M	5 year survival rate
0	Tis (LCIS/DCIS)	-	-	
I	T1	N0	M0	93%
IIA	T1	N1	M0	72%
	T2	N0	M0	
IIB	T2	N1	M0	72%
	T3	N0	M0	
IIIA	T1/T2	N2	M0	41%
	T3	N1/N2	M0	
IIIB	T4	Any N	M0	41%
IV	Any T	Any N	M1	18%

Keterangan

TX : Lokasi tumor ganas tidak dapat dinilai

Tis : Tumor in situ (pre invasive carcinoma)

T1 : Tumor diameter « 2 cm

T2 : Tumor diameter lebih besar dari 2 cm tapi kurang dari 5 cm

T3 : Tumor diameter > 5 cm

T4 : Tumor ukuran apapun invasi ke daerah sekitar (otot, kulit)

Nx : Penyebaran pada KGB tidak dapat dinilai

N0 : KGB tidak terlibat

N1 : Metastasis KGB ipsilateral aksila dapat digerakkan

N2 : Metastasis KGB ipsilateral terfiksasi dengan jaringan sekitar

N3 : Metastasis KGB ipsilateral KGB mammae atau ipsilateral KGB
supraklavikuler

Mx : Metastasis tidak dapat dinilai

M0 : Tidak ada metastasis

M1 : Metastasis pada organ - organ lainnya (ACS, 2011)

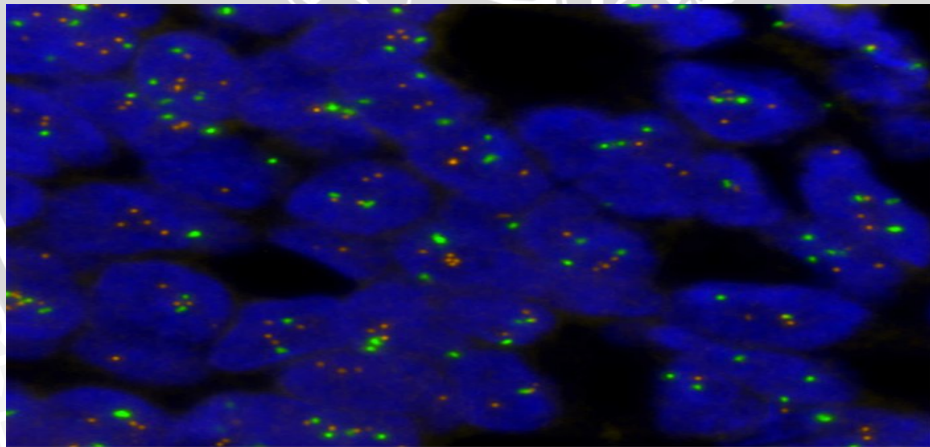
2.6.4. HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)

HER2 adalah suatu protein yang diproduksi oleh gen yang potensial menyebabkan kanker. Protein ini berperan sebagai antena yang menerima sinyal untuk berbiaknya sel kanker dengan cepat dan mematikan. Kurang lebih 20-30% dari wanita dengan kanker payudara terdapat HER2. Keberadaan HER2 dihubungkan dengan perjalanan penyakit yang makin memburuk serta waktu kekambuhan yang lebih cepat pada semua tahap dari perkembangan kanker payudara, sehingga menjadi hal yang penting bagi para pasien yang telah didiagnosis kanker payudara untuk memeriksakan status HER2 mereka (Purnomosari, 1998).

Gen Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2) merupakan proto onkogen yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel pada sel

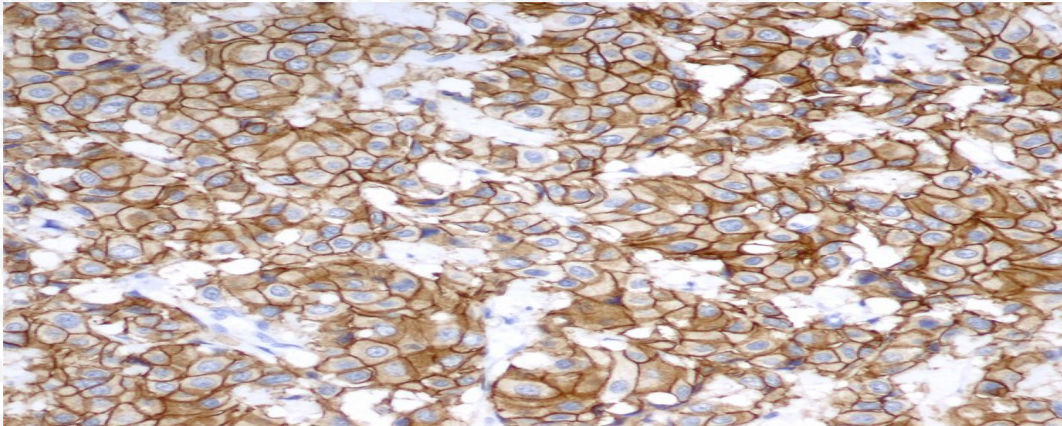
epitel normal. Gen HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) sering juga disebut Gen Neu atau c-Erb B-2 terletak di kromosom 17q yang menyandi protein Transmembrane Tyrosine Kinase Growth Factor Receptor 8 (Pajung D, 2007).

HER2 merupakan suatu onkogen yang meng-encode glikoprotein transmembran melalui aktivitas tirosin kinase, yaitu p185. Overekspresi HER2 dapat dideteksi melalui pemeriksaan imunohistokimia, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) dan CISH (Chromogenic In Situ Hybridization). Suatu kromosom penanda (1q+) telah dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi onkogen HER2. Adanya onkogen HER2 yang mengalami amplifikasi pada sel-sel payudara berhubungan dengan prognosis yang buruk (Purnomosari, 1998).



Gambar 2.1: Dual-colour FISH staining digunakan untuk menentukan status HER2 sebagai bagian dari diagnosis kanker payudara. (<http://biosearch.berkeley.edu/image.php?img=images%2Fopensearch%2Far>)

tid%3D2266762%26blobname%3D1471-2407-8-3-1.jpg&pmid=18182111&fig=1)



Gambar 2.2: Jaringan payudara setelah pengecatan IHC dengan antibody HER2 sebagai bagian diagnosis dan assessment kanker payudara. (<http://www.roche.com/products/product-details.htm?type=product&id=53>)

2.6.5. Peranan HER-2 pada Kanker Payudara

Amplifikasi gen HER2 terjadi pada sekitar 15 – 25% penderita kanker payudara. Ekspresi protein HER2 yang berlebihan memiliki persentasi yang lebih tinggi yaitu sekitar 10 – 50% (Pajung D, 2007).

Ekspresi berlebihan protein ini oleh sebagian besar peneliti menyimpulkan bahwa terdapat kaitan dengan *survival rate* yang lebih singkat, khususnya pada penderita kanker payudara dengan KGB (+). Ekspresi protein HER2 ini menggambarkan meningkatnya aktivitas proliferasi sel tumor, sehingga ekspresi berlebihan dari protein ini mempunyai hubungan dengan agresivitas tumor dan prognosis yang jelek (Seidenfeld, 2008).

Amplifikasi merupakan perubahan genetik yang paling sering ditemukan pada penderita kanker payudara. Pada penelitian preklinik

diduga bahwa ekspresi berlebihan dari HER2 ini dapat meningkatkan potensi metastasis dari sel kanker payudara (Pajung D, 2007).

Telah banyak penelitian yang dilakukan tentang faktor prognostik baik berdasarkan pada morfologi maupun molekuler terhadap gen HER2 maupun tumor marker karena kemampuan status HER2 dalam memprediksi hasil akhir dari perjalanan kanker payudara. Gen HER2 dalam kurun waktu terakhir ini mendapat banyak perhatian oleh para peneliti karena adanya ekspresi berlebihan protein gen ini yang dianggap sebagai suatu faktor prognostik sekaligus sebagai faktor prediktif yang diharapkan bisa memprediksi perjalanan kanker payudara dan hasil terapi pada penderita. Banyak metode yang dipakai untuk mengukur amplifikasi gen HER2 dan ekspresi berlebihan protein HER2, seperti *Southern Blotting*, *Western Blotting*, PCR, Metode FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*) dan IHC (*Immunohistochemistry*) (Jasani, 2010).

2.6.6. Immunohistokimia

Pemeriksaan immunohistokimia adalah pemeriksaan dengan teknik immunoenzim pada bahan histopatologi atau sitologi dengan menggunakan antibodi poliklonal maupun monoklonal terhadap antigen atau bahan tertentu yang diberi label enzim misalnya *peroksidase* atau *fosfatase alkali* untuk visualisasi (Norahmawati, 2003).

Tujuan pemeriksaan ini adalah mengenali jenis antigen atau bahan yang terkandung dalam sel atau jaringan. Manfaat pemeriksaan imunohistokimia:

1. Mempertajam diagnostik patologi dengan cara:
 - Memastikan histogenik tumor
 - Menentukan subklasifikasi tumor
 - Menentukan lesi neoplastik atau non neoplastik
 - Mendeteksi pertanda tumor
 - Mendeteksi pertanda mikroba
 - Mendeteksi ekspresi onkogen
2. Membantu meramalkan perangai biologik dan prognosa suatu tumor
3. Menentukan pilihan pengobatan
4. Mengenali jenis mikroorganisme atau jenis infeksi

Pemeriksaan ini merupakan tahap lanjut dari pemeriksaan rutin histopatologi atau sitopatologi yang menjumpai kesukaran diagnostik. Bahan pemeriksaan yang dipakai adalah jaringan segar yang didinginkan pada suhu rendah, sediaan sitologi atau jaringan blok parafin (Norahmawati, 2003).

2.6.6.1. Metode Pengecatan dalam Immunohistokimia

Ada berbagai metode pemeriksaan imunohistokimia, antara lain yaitu:

1. Immuno peroksidase tidak langsung, untuk bahan paraffin serta bahan sitologi dan fresh

Antibodi yang diberi label adalah antibodi sekunder. Antibodi primer berikatan dengan antigen pada jaringan. Antibodi sekunder yang sudah diberi label akan mengikat antibodi primer yang selanjutnya dengan penambahan substrat kromogen akan memberikan perubahan warna yang terlihat. Antibodi sekunder dibuat dari binatang yang berbeda dengan antibodi primer (Norahmawati, 2003).

2. Imunohistokimia metode langsung

Dalam metode ini sebuah label diletakkan pada antibodi kemudian secara langsung diperiksa. Metode ini mempunyai keuntungan cepat dikerjakan dan mudah. Yang paling menentukan dalam metode ini adalah kemurnian antibodi yang digunakan. Metode ini cocok untuk digunakan dengan antibodi monoklonal yang benar-benar monospesifik untuk suatu antigen determinasi (Norahmawati, 2003).

3. Metode antibodi tanpa label (metode Peroksidase Anti Peroksidase (PAP))

Metode PAP adalah metode antibodi tanpa label. Reagen PAP terdiri dari antibodi terhadap horse radish peroxidase dan horse radish peroxidase antigen dalam bentuk suatu imun kompleks yang stabil (Norahmawati, 2003).

2.6.6.2. Teknik Immunohistokimia Pemeriksaan HER-2

1. IHC test (Immunohistochemistry)

Tes IHC menunjukkan tingkat jumlah reseptor HER2 di dalam sel kanker. Hasil dari tes IHC dapat dikategorikan 0 (negative), 1+ (also negative), 2+ (borderline), atau 3+ (positive, jumlah reseptor HER2 berlebihan) (Samson, 2008).

2. FISH test (Fluorescence In Situ Hybridization)

Tes FISH bertujuan mendeteksi apakah terdapat salinan HER2 pada sel kanker dalam jumlah besar. Hasil tes ini dapat berupa kategori positif (terdapat gen HER2 ekstra dalam jumlah besar, atau negative (jumlah salinan gen HER2 normal) (Rothenberg, 2008).

3. SPoT-Light HER2 CISH test (Subtraction Probe Technology Chromogenic In Situ Hybridization)

Tes SPoT- Light bertujuan mendeteksi apakah terdapat salinan HER2 pada sel kanker dalam jumlah besar. Hasil tes ini dapat berupa kategori positif (terdapat gen HER2 ekstra dalam jumlah besar, atau negative (jumlah salinan gen HER2 normal). Hanya kanker dengan test IHC 3+, FISH positif, atau SPoT-Light HER2 CISH positif yang berespon pada terapi yang menyerang HER2 (Aronson, 2008).

2.7. Faktor Prognosis

Status ER adalah sebuah factor prognostic yang penting. Estrogen merangsang pertumbuhan tumor payudara. Sekitar 30% kanker payudara adalah ER positif (Shore, 2005).

Pasien postmenopause lebih mungkin untuk berstatus ER positif pada penyakitnya. Selain itu, ekspresi dari reseptor hormon mungkin berhubungan dengan faktor prognostic yang lain, termasuk HER-2/neu. Tumor yang mengekspresikan HER-2/neu secara berlebihan memiliki kecenderungan berstatus ER negative, serta kecenderungan berhubungan dengan penyakit yang lebih agresif. Selain itu, terdapat pula data yang menunjukkan bahwa ER dan HER-2/neu berinteraksi (Shore, 2005).

Overekspresi HER-2/neu memiliki kemungkinan terkait dengan resistensi tamoxifen relatif dalam tumor yang berstatus ER positif. Reseptor hormon jarang timbul pada pasien dengan tumor mutasi genetik pada BRCA1. Hal ini dapat mempengaruhi prognosis (Shore, 2005).

Angka harapan hidup pasien kanker payudara sangat bergantung terhadap deteksi dini yang akan mengarah pada ketepatan waktu pengobatan. Untuk menentukan prognosis pada kanker payudara membutuhkan keterlibatan berbagai fitur klinis, termasuk dalam hal patologis dan molekular yang meliputi faktor-faktor prognostik yaitu jenis-jenis penampakan histologis, *grading*, ukuran tumor dan metastasis kelenjar getah bening. Estrogen Receptor (ER), progesteron (PR), dan yang paling baru ialah HER-2/neu, sangat mempengaruhi manajemen dari keganasan

payudara. Terdapat korelasi positif antara ER dan PR terhadap tingkat diferensiasi kanker payudara, sehingga penentuan status ER dan PR dengan biopsi spesimen sebelum dilakukan tindakan intervensi sangat dianjurkan sekaligus menjadi standar yang harus dilakukan (Nisa *et al.*, 2008).

2.7.1 Axillary lymph node dissection (ALND)

Axillary lymph node dissection (ALND) dilakukan pada semua pasien dengan kanker payudara invasif untuk mengetahui *staging* kanker dan penentuan terapi. Akurasi luas kelenjar getah bening aksila positif dipengaruhi oleh jumlah kelenjar yang positif dan ukuran tumor (Zaghloul *et al.*, 2001).

Status kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik yang paling penting pada kanker payudara. Ketika jumlah kelenjar yang positif meningkat, maka *survival rates* secara keseluruhan menurun (Thomas, 2011). Keterlibatan patologis kelenjar getah bening sangat sering terjadi pada kanker payudara yaitu sebesar 82% (Zaghloul *et al.*, 2001).

ALND merupakan prosedur penting pada pembedahan kanker payudara. Prosedur ini juga penting dalam memberikan informasi prognostik kanker payudara (Roses, 2005). ALND merupakan *gold standard* untuk menentukan *staging* kanker payudara dan sebagai alat penting dalam kontrol lokoregional. Tetapi prosedur ini sangat berhubungan dengan morbiditas yang signifikan, nyeri pada aksila, mati rasa, dan lymphedema (Zaghloul *et al.*, 2001).

Penelitian menunjukkan bahwa diantara 50 pasien, 41 diantaranya menunjukkan kelainan patologis kelenjar getah bening (82%). Di negara-negara barat yang telah mengadopsi program deteksi awal dengan penyebaran menggunakan screening mammographic, hanya 30-40% dari semua kanker payudara invasif merupakan kelenjar getah bening positif. Sedangkan dua pertiga sisanya secara histologi negatif. Hal ini menjelaskan berbagai literatur kedokteran tentang *intraoperative lymphatic mapping* dan *sentinel lymphadenectomy* untuk menggantikan ALND yang dapat menyebabkan komplikasi pada hampir dua pertiga pasien (Zaghloul *et al.*, 2001).

Diseksi kelenjar getah bening brachial secara khusus direkomendasikan pada pasien kanker payudara dengan kelenjar getah bening aksila positif. Penelitian lebih lanjut direkomendasikan pada lebih banyak kasus, yaitu dengan *sectioning* setiap 10 sampai 20 *micron* dan menggunakan cytokeratin immunohistokimia untuk mengetahui insiden pasti proses metastasis pada kelenjar ini (Zaghloul *et al.*, 2001).

2.7.2. Sentinel Lymph Nodes (SLNs) Biopsy

Sentinel lymph nodes (SLNs) merupakan kelenjar getah bening yang menerima aliran limfe pertama dari organ yang dialirinya. Oleh karena itu, kelenjar getah bening ini merupakan tempat pertama dari metastasis karsinoma. Status SLNs merupakan prediktor yang kuat untuk menentukan ada tidaknya metastasis pada non-SLNs. SLN *biopsy* merupakan prosedur yang sensitif dan spesifik untuk memprediksi status kelenjar getah bening

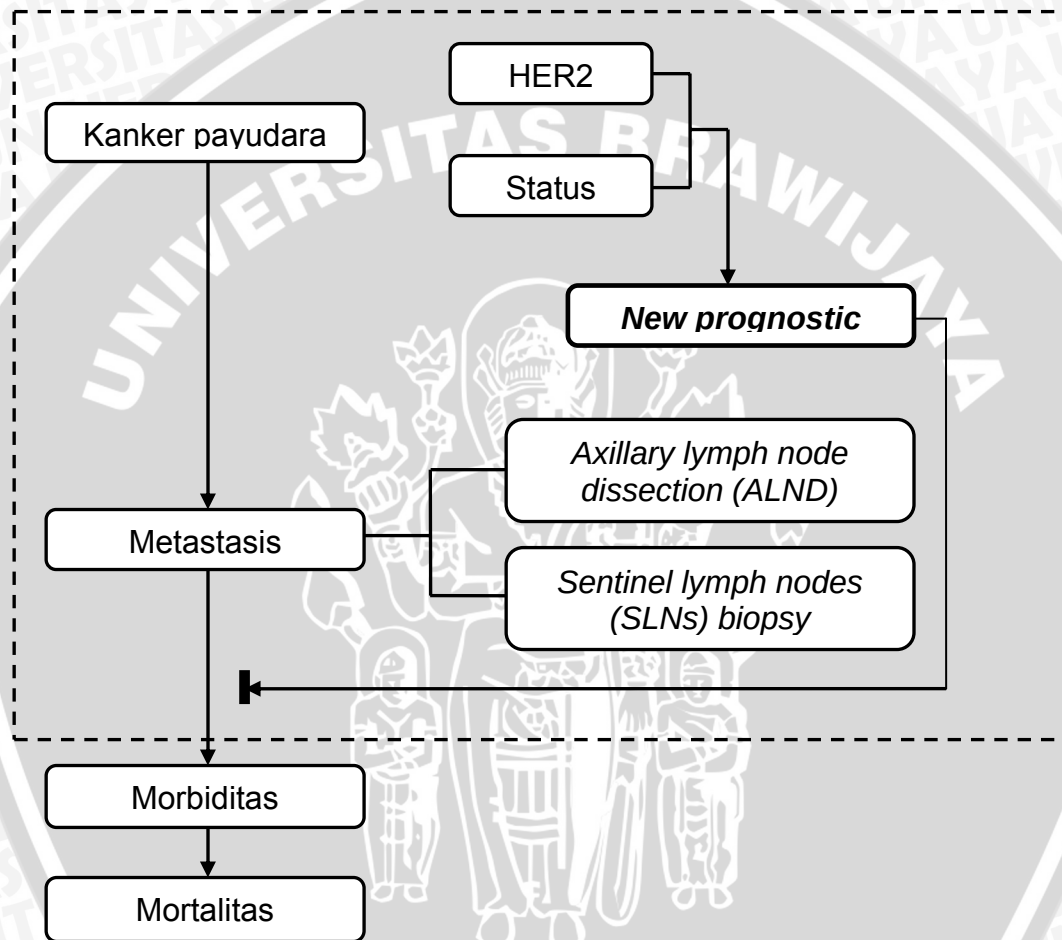
regional; jadi, ketika evaluasi patologis menunjukkan SLNs negatif untuk metastatik karsinoma, maka ALND yang dapat menimbulkan morbiditas dapat dihindari (Roses, 2005).

SLN mapping kebanyakan dilakukan untuk menentukan staging aksila pada pasien dengan karsinoma payudara invasif awal, yang kebanyakan termasuk kategori T1 dan T2. Frekuensi metastasis yang terdeteksi pada SLNs meningkat secara proporsional dengan ukuran tumor primer. SLN mapping sukses dilakukan tidak hanya pada pasien dengan tumor payudara yang dapat diraba tetapi juga pada pasien tumor payudara yang tidak dapat diraba. SLN mapping juga sukses dilakukan pada pasien yang ditangani dengan kemoterapi neoadjuvant. SLN mapping bukan merupakan kontraindikasi pada pasien dengan biopsi eksisional. Sebuah kavitas biopsi yang luas pada *upper outer quadrant* dapat menghasilkan kegagalan atau false negatif SLN mapping. Pada pasien dengan karsinoma invasif multifokal, risiko SLNs positif bergantung pada ukuran fokus invasif terluas. Oleh karena itu, insiden metastasis pada SLNs pada pasien dengan karsinoma invasif multifokal biasanya tidak berbeda secara signifikan dengan insiden pada pasien dengan massa tumor tunggal. SLN mapping secara umum direkomendasikan pada pasien dengan karsinoma intraduktal grade tinggi dan relatif luas (Roses, 2005).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



*area penelitian adalah bagian yang di dalam garis putus-putus

Terdapat berbagai macam cara untuk menentukan prognosis pada kanker payudara. Saat ini prognosis metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara dapat dilakukan dengan *Axillary lymph node dissection*

(ALND) dan *Sentinel lymph nodes (SLNs) biopsy*. Kedua prosedur ini tergolong tindakan invasif dan dapat menimbulkan rasa tidak nyaman. Oleh karena itu, maka diperlukan *prognostic tool* baru yang dapat digunakan untuk menentukan status kelenjar getah bening pada kanker payudara.

Dengan mengetahui hubungan ekspresi HER2 dan status metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara, maka dapat dibuat sebuah *prognostic tool* baru yang diharapkan dapat meminimalkan rasa tidak nyaman yang dialami pasien karena tindakan yang terlalu invasif, sehingga angka morbiditas dan mortalitas dapat diminimalkan.

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

- H1: Skor HER-2 memiliki korelasi terhadap status metastasis kelenjar getah bening pada pasien kanker payudara
- H0: Skor HER-2 tidak memiliki korelasi terhadap status metastasis kelenjar getah bening pada pasien kanker payudara

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian ini adalah uji diagnostik yang memberikan gambaran histopatologi penderita kanker payudara dengan fokus penelitian pada ekspresi HER2 terhadap status metastasis kelenjar getah bening di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini dilakukan dengan mencatat semua penderita kanker payudara yang dilakukan pembedahan dan pengecekan status metastasis kelenjar getah bening dikorelasikan dengan ekspresi HER2 mulai periode Januari 2010 sampai Desember 2011.

4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2012.

4.3 Cara Pengambilan Sampel

Sampel diperoleh dari pengolahan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien bedah kanker payudara baik yang mengalami metastasis kelenjar getah bening maupun yang tidak metastasis di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 sampai Desember 2011.

4.4 Populasi dan Sampel

Populasi terjangkau penelitian ini adalah penderita kanker payudara pasien bedah yang di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 sampai Desember 2011.

Kriteria inklusi:

- Penderita dengan kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dan diikuti dengan operasi (pemeriksaan histopatologi)
- Diperiksa di Instalasi Patologi Anatomi RSSA Malang.
- Kurun waktu periode Januari 2010 sampai Desember 2011.

Kriteria Eksklusi:

- Penderita kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, tetapi tidak diikuti dengan operasi (pemeriksaan histopatologi).

Besar Sampel

Seluruh penderita kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan diikuti dengan operasi (pemeriksaan histopatologi) di Instalasi Patologi Anatomi Malang Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 sampai Desember 2011.

4.5 Variabel Penelitian

Sesuai dengan tujuan penelitian yang ingin dicapai maka variabel yang diteliti adalah variabel jenis kasus, jenis kelamin, umur dan histopatologi metastasis tumor serta hasil uji sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif pemeriksaan imunohistokimia HER2 penderita kanker payudara di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 sampai Desember 2011.

Variabel penelitian ini adalah:

1. Tin
ingkat ekspresi HER2 pada pemeriksaan imunohistokimia.
2. St
atus metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara.

4.6 Definisi Operasional

- Ekspresi HER-2
adalah ekspresi HER-2 yang tercatat dengan metode imunohistokimia yang tercatat di rekam medik pasien kanker payudara di instalasi patologi anatomi RS Saiful Anwar dengan klasifikasi yang terstandard di lab setempat.
- Status metastasis kelenjar getah bening
adalah status keterlibatan kelenjar getah bening dalam proses metastasis kanker payudara yang tercatat di rekam medic pasien

kanker payudara hasil biopsi jaringan sesuai *gold standard* di instalasi patologi anatomi RS Saiful Anwar.

- Kanker payudara

adalah benjolan abnormal pada payudara (dalam bentuk sediaan hapusan kaca preparat).

- Sensitivitas

Sensitivitas dalam penelitian ini adalah kemampuan uji diagnostik untuk mendeteksi adanya metastasis kelenjar getah bening (ketepatan diagnosis), merupakan proporsi subyek yang sakit (kanker payudara) dengan hasil uji diagnostik positif (metastasis KGB) dibandingkan dengan seluruh subyek yang sakit.

- Spesifisitas

Spesifisitas dalam penelitian ini adalah kemampuan uji diagnostik untuk menentukan tumor tersebut mengalami metastasis atau tidak dengan dikorelasikan dengan tingkat ekspresi HER2, proporsi subjek penderita yang tidak mengalami metastasis memberikan hasil uji diagnostik negatif dibandingkan dengan subyek yang mengalami metastasis.

- Nilai prediksi positif

adalah frekuensi dari penyakit pada mereka dengan hasil uji positif (probabilitas bahwa pasien benar-benar mengalami penyakit tersebut).

- Nilai prediksi negatif

adalah frekuensi dari bukan penyakit pada individu dengan hasil uji negative (probabilitas untuk tidak mengalami penyakit ini jika uji negatif atau jika tidak ada gejala dan tanda).

4.7 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini ialah:

1. Mendata rekam medis pasien di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 – Desember 2011 yang memenuhi kriteria inklusi.
2. Memenuhi kriteria inklusi yakni memiliki hasil imunohistokimia HER2 dan hasil bacaan Patologi Anatomi terkait status metastasis kelenjar getah bening post operasi.
3. Melakukan analisis sampel dan analisis data.

4.8. Uji Diagnostik

Tabel 4.1 Perhitungan ketepatan diagnostik

Staging	Ekspresi HER2			
		Weak (1)	Moderate (2)	Strong (3)
Metastasis kelenjar getah bening	N0			
	N1			
	N2			

	N3			
--	----	--	--	--

Status Metastasis	HER2 positif	HER2 negatif
Metastasis positif	A	B
Metastasis negative	C	D

Keterangan :

A=

positif benar

B= positif palsu

C= negatif palsu

D= negatif benar

a. Sensitivitas dihitung dengan rumus:

$$\frac{A}{A + C} \times 100\%$$

b. Spesifisitas dihitung dengan rumus:

$$\frac{D}{B + D} \times 100\%$$

c. Nilai prediksi hasil positif dihitung dengan rumus:

$$A$$

$$\frac{A + B}{A + B + C + D} \times 100\%$$

$$A + B$$

d. Nilai prediksi hasil negatif dihitung dengan rumus:

$$D$$

$$\frac{D}{D + C} \times 100\%$$

$$D + C$$

e. Akurasi diagnostik dihitung dengan rumus:

$$A + D$$

$$\frac{A + D}{n} \times 100\%$$

$$n$$



BAB V

HASIL

Berdasarkan hasil yang dikumpulkan dari rekam medis di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2011, didapatkan 105 kasus pasien penderita kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, dengan usia bervariasi (*mean*: 50,55 tahun) dengan usia termuda 34 tahun, dan tertua 73 tahun. Diagnosis pre-op 94,64% adalah *Infiltrating Ductal Carcinoma*. Sebanyak 49 dari 105 kasus tersebut dikeluarkan dari sampel dikarenakan data tidak lengkap, sehingga dalam penelitian ini hanya 56 kasus yang memenuhi kriteria inklusi yang dapat digunakan sebagai sampel.

Dari 56 kasus kasus tersebut didapatkan distribusi kelompok umur sebagai berikut:

- Usia produktif (31-50 tahun) terdapat 31 kasus (55,36%)
- Usia menopause (di atas 50) terdapat 25 kasus (44,64%)

Pada tabel 5.1 di bawah tampak pada kelompok kasus dengan metastasis KGB positif dijumpai ekspresi HER-2 positif (3+/2+) sebanyak 32 kasus sedangkan untuk HER-2 negatif (0/1+) terdapat 4 kasus. Pada kelompok kasus dengan metastasis KGB negative dijumpai ekspresi HER-2

positif (3+/2+) sebanyak 14 kasus sedangkan untuk HER-2 negatif (0/1+) terdapat 6 kasus. Walaupun pada kelompok Metastasis KGB positif didapatkan lebih banyak kasus dengan ekspresi HER-2 positif, namun pada Uji Spearman tidak didapatkan hubungan yang signifikan ($p = 0,08$; $r = 0,236$; $N = 56$).

Tabel 5.1 Distribusi HER-2 terhadap Status Metastasis KGB pada Pasien Kanker Payudara

Metastasis KGB	HER-2		Jumlah
	Positive 3+/2+	Negative 0/1+	
M (+)	32	4	36
M (-)	14	6	20
Jumlah	46	10	56

- Sensitivitas
: 69,57%

- Spesifisitas
: 60%

- Nilai prediksi hasil positif :
88,89%

- Nilai prediksi hasil negative :

30%

- Akurasi diagnostik:

: 67,86%

Tabel 5.2 Distribusi HER-2 terhadap Status Metastasis KGB pada Pasien Kanker Payudara Usia Produktif (31-50 tahun)

Metastasis KGB	HER-2		Jumlah
	Positive 3+/2+	Negative 0/1+	
M (+)	16	4	20
M (-)	7	4	11
Jumlah	23	8	31

Pa

da tabel 5.2 di atas tampak pada kelompok kasus pada usia produktif (31-50 tahun) dengan metastasis KGB positif dijumpai ekspresi HER-2 positif (3+/2+) sebanyak 16 kasus sedangkan untuk HER-2 negatif (0/1+) terdapat 4 kasus. Pada kelompok kasus dengan metastasis KGB negative dijumpai ekspresi

HER-2 positif (3+/2+) sebanyak 7 kasus sedangkan untuk HER-2 negatif (0/1+) terdapat 4 kasus. Walaupun pada kelompok Metastasis KGB positif didapatkan lebih banyak kasus dengan ekspresi HER-2 positif, namun pada Uji Spearmen tidak didapatkan hubungan yang signifikan ($p = 0,335$; $r = 0,179$; $N = 31$).

Sensitivitas

69,57%

Spesifisitas

: 50%

Nilai prediksi hasil positif

: 80%

Nilai prediksi hasil negative

36,36%

Akurasi diagnostic

64,52%

Tabel 5.3 Distribusi HER-2 terhadap Status Metastasis KGB pada Pasien Kanker Payudara Usia Menopause (di atas 50 tahun)

Metastasis KGB	HER-2	Jumlah
----------------	-------	--------

	Positive 3+/2+	Negative 0/1+	
M (+)	16	0	16
M (-)	7	2	9
Jumlah	23	2	25

Pa

da tabel 5.2 di atas tampak pada kelompok kasus pada usia menopause (>50 tahun) dengan metastasis KGB positif dijumpai ekspresi HER-2 positif (3+/2+) sebanyak 16 kasus sedangkan untuk HER-2 negatif (0/1+) terdapat 0 kasus. Pada kelompok kasus dengan metastasis KGB negative dijumpai ekspresi HER-2 positif (3+/2+) sebanyak 7 kasus sedangkan untuk HER-2 negatif (0/1+) terdapat 2 kasus. Walaupun pada kelompok Metastasis KGB positif didapatkan lebih banyak kasus dengan ekspresi HER-2 positif, namun pada Uji Spearmen tidak didapatkan hubungan yang signifikan ($p = 0,052$; $r = 0,393$; $N = 25$).

Sensitivitas

69,67%

Spesifisitas

100%

Nilai prediksi hasil positif

: 100%

Nilai prediksi hasil negative :

22,22%

Akurasi diagnostic

: 72%

Kesimpulan perhitungan tabel:

Tabel 5.4 Kesimpulan perhitungan tabel

	Total (n=56)	Productive (n=31)	Menopause (n=25)
Sensitivitas	69,57%	69,57%	69,67%
Spesifisitas	60%	50%	100%
Prediksi Positif	88,89%	80%	100%
Prediksi Negatif	30%	36,36%	22,22%
Akurasi Diagnostik	67,86%	64,52%	72%

BAB VI

PEMBAHASAN

Be

rdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2011, didapatkan 105 kasus pasien penderita kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan usia antara 34 hingga 73 tahun. Mengacu pada jurnal penelitian Hall *et al* tahun 2005 menyatakan bahwa usia yang menjadi faktor resiko penderita kanker payudara ialah antara usia 20-74 tahun. Proporsi faktor resiko usia dibagi dalam dua kategori, usia produktif 20-49 tahun, sedangkan usia menopause 50-74 tahun. Proporsi jumlah pasien yang menderita kanker payudara pada penelitian Hall *et al* yakni usia produktif adalah sebesar 49,39%, sedangkan usia menopause sebanyak 50,61%. Sedangkan proporsi jumlah pasien dari penelitian ini, yakni usia produktif (31-50 tahun) terdapat 31 kasus (55,36%), sedangkan usia menopause (di atas 50) terdapat 25 kasus (44,64%). Disimpulkan bahwa dari data yang diperoleh dari rekam medik Lab Patologi Anatomi Rumah Sakit

Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2011 telah terjadi pergeseran proporsi usia faktor resiko ke arah usia produktif (*shift to the left*).

Dewasa ini banyak terdapat permasalahan dalam menentukan prognosis pasien kanker payudara, salah satunya ialah terdapat kesulitan dalam menentukan prognosis terkait keterlibatan proses metastasis yang sering terjadi pada pasien kanker payudara sehingga prognosinya menjadi sangat sulit diprediksi (Parker *et al.*, 2008).

Banyak penelitian telah menghubungkan *survival rates* pasien kanker payudara dengan status skor HER-2. Status HER-2 memiliki hubungan erat dengan tingkat pertumbuhan, agresifitas serta diferensiasi kanker payudara. Sehingga HER-2 menjadi sebuah faktor prognostik dalam menentukan harapan hidup serta hasil dan pilihan terapi pasien kanker payudara. Pasien dikatakan HER2-positif jika pada tumor ditemukan HER2 dalam jumlah besar. Kanker dengan HER2-positif dikenal sebagai bentuk agresif dari kanker payudara dan memiliki perkiraan perjalanan penyakit yang lebih buruk daripada pasien dengan HER2-negatif (Seidenfeld *et al.*, 2008).

Beberapa gen yang terlibat dalam onkogenesis juga terlibat dalam metastasis. Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa ekspresi p21 menunjukkan korelasi dengan kemampuan metastasis, demikian pula bentuk mutan gen ras, *myc* dan *p53* yang menyebabkan transformasi sel dapat meningkatkan kemampuan metastasis. Sejumlah gen diketahui terlibat dalam metastasis, misalnya *pLm59*, *pGm21*, *mts-1* dan *pMeta-1*. *Nm23* merupakan gen yang paling banyak mendapat perhatian. Kehilangan gen *nm23* atau penurunan

ekspresi gen nm23 berkorelasi dengan peningkatan potensi metastasis, sehingga diduga gen nm23 termasuk golongan gen suppresor. Ekspresi nm23 yang rendah dijumpai pada kanker payudara yang invasif dan menunjukkan prognosis buruk. Ekspresi gen nm23 yang tinggi menunjukkan prognosis yang lebih baik. Tabel berikut memperlihatkan berbagai gen yang terlibat dalam pengendalian metastasis (Saini, 1995).

Tabel 6.1. Macam-macam gen dalam pengendalian metastasis

Gen yang diidentifikasi	Fungsi/homologi
nm23	NDP kinase
wdnm1	
wdnm2	NAD(P)H menadione oxidoreductase
pLm59	Acidic ribosomal protein
pGm21	Elongation factor-1
Stromelysine	Metalloproteinase
mts-1	Protein pengikat kalsium
st-3 (stromelysin-3)	Metalloproteinase
pMeta-1	Adhesi sel

(Saini, 1995)

Diharapkan gen pembentuk HER-2 yang selama ini diperiksa untuk memprediksi prognosis dan terapi pasien kanker payudara juga akan memiliki kemampuan yang sama dengan gen-gen lain yang selama ini berkontribusi dalam terjadinya proses metastasis.

HER-2 merupakan anggota *family* HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER-2. Gen HER-2 merupakan proto-onkogen yang ditemukan pada kromosom 17 dan berfungsi sebagai reseptor membran sel. Gen HER-2 mengkode glikoprotein transmembran 185-kDa yang memiliki aktivitas intrinsik protein tirosin kinase. HER *family* berperan penting untuk mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Gen HER-2 berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan reseptor di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Reseptor HER2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Brennan *et al.*, 2000).

Reseptor HER-2 dianggap sebagai *orphan receptor* karena tidak memiliki ligan spesifik sehingga tidak dapat dikenali dan diaktifkan oleh ligan EGF. Sedangkan, reseptor dari anggota family HER lainnya memiliki ligannya masing-masing. Namun, reseptor HER-2 mampu untuk membentuk heterodimer. Bentuk heterodimer tersebut merupakan hasil dari kombinasi antara reseptor HER-2 dengan berbagai reseptor lain dalam family HER, sehingga membentuk kompleks reseptor heterodimer. Oleh karena itu, ligan (EGF) akan mengikat kompleks reseptor heterodimer pada permukaan sel sehingga menyebabkan aktivasi protein intrinsik dari tirosin kinase. Hasilnya adalah transmisi sinyal growth factor akan melewati membran sel menuju bagian intraseluler dari nukleus, sehingga akan mengaktifkan gen HER2 (Brennan *et al.*, 2000).

Semua sel epitel yang normal mengandung 2 kopi gen HER2 dan mengekspresikan reseptor HER2 di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Pada beberapa kasus selama transformasi onkogenik, jumlah gen HER2 meningkat sehingga menyebabkan peningkatan transkripsi mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER2 di permukaan sel. HER2 onkogen berhubungan dengan keagresifan tumor dan meningkatnya amplifikasi dari gen tersebut. Selain itu, juga berperan dalam tumorigenesis dan metastatis. Ekspresi gen HER2 yang menyimpang ini dijumpai diberbagai macam kanker, namun lebih dipelajari pada kanker payudara (Gray *et al.*, 2010).

Amplifikasi gen HER-2 pada kanker payudara diperkirakan 20-30%. Peningkatan ekspresi gen HER2 menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti-apoptosis. Aktivasi gen HER2 memerlukan heterodimer dengan reseptor dari family HER lainnya. Namun, homodimer atau heterodimer reseptor dari family HER-2 memiliki perbedaan tingkat stimulasi mitogenik. Kompleks reseptor heterodimer HER-2 dengan HER-3 merupakan kompleks reseptor yang sering ditemukan pada sel kanker (Gray *et al.*, 2010).

HER-2 diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu HER-2 positif (3+/2+) dan HER-2 negatif (1+/0). HER-2 positif dan negative dibedakan dari keterlibatan hasil pengecatan membran sel. Jika membran sel tercat secara menyeluruh maka dikategorikan HER-2 positif. Sebaliknya jika membrane sel tidak tercat atau tercat tidak menyeluruh dikategorikan HER-2

negatif. HER-2 positif dibagi dalam dua bagian, yakni positif kuat dan positif lemah.

Tabel 6.2 Interpretasi Skor HER-2

Interpretasi	Skor	Gambaran Mikroskopik
Negatif	0	Membran sel tidak tercat, atau tercat <10% dari seluruh sel tumor
Negatif	1+	>30% sel tumor tercat, tetapi tidak komplit (menyeluruh) pada masing-masing membran sel
Positif lemah	2+	>30% membran sel tercat komplit dengan kualitas pengecatan lemah sampai sedang
Positif kuat	3+	>30% membran sel tercat komplit dan kualitas pengecatan kuat

Imunohistokimia (IHC) adalah sebuah test yang digunakan untuk mengukur ekspresi protein HER-2. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mendeteksi produk sel oleh antibodi. Pengikatan antibodi dapat menggunakan label fluoresensi. IHC secara khusus disesuaikan untuk mendeteksi protein HER-2 menggunakan antibodi spesifik. Pemeriksaan IHC menggunakan antibodi-antibodi yang afinitas pengikatannya berbeda-beda dan spesifisitas epitope yang berbeda-beda pula. Oleh karena itu, hasil yang didapatkan berupa perbedaan tingkat ekspresi protein HER-2 (Grushko TA, 2008).

Beberapa metode lain yang dipakai untuk mengukur amplifikasi gen HER-2 dan ekspresi berlebihan protein HER-2, antara lain Southern Blotting, Western Blotting, PCR, dan Metode FISH (Fluorescence in situ Hybridization) (Jasani, 2010).

Penelitian mengenai permasalahan keterlibatan metastasis kanker payudara serta korelasi ekspresi HER-2 terhadap *survival rates* pasien pernah diteliti oleh Parker *et al* dan Seidenfeld *et al* tahun 2008, sedangkan data yang peneliti ambil dari rekam medik berkisar antara tahun 2010 hingga 2011, sehingga dapat dimaklumi data pasien yang memeriksakan HER-2 dengan pemeriksaan imunohistokimia masih terbilang sedikit.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 105 kasus pasien penderita kanker payudara di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2011. Namun akibat banyaknya kasus yang tidak memenuhi kriteria inklusi (49 kasus), dikarenakan yakni antara lain tidak memiliki keterangan status metastasis (83,67%), dan juga tidak ada keterangan skor HER-2 (16,33%), jumlah sampel yang digunakan hanya berjumlah 56 kasus, dengan rincian HER-2 positif berjumlah 46 kasus (82,14%), HER-2 negatif berjumlah 10 kasus (17,86%), metastasis positif berjumlah 36 kasus (64,29%), dan metastasis negatif berjumlah 20 kasus (35,71%).

Jumlah 56 pasien tersebut diduga merupakan faktor yang menyebabkan signifikansi hasil perhitungan data tidak terlihat, mengingat berbagai penelitian yang telah dilakukan, salah satunya oleh Azizun Nisa,dkk

yang meneliti tentang perbandingan antara ER, PR, HER-2 terhadap ukuran tumor, *histologic grade*, dan *lymph node status* pada pasien kanker payudara, menggunakan sampel dengan jumlah 150. Penelitian yang dilakukan Josseph C. Allegra, dkk yang meneliti tentang distribusi, frekuensi dan analisis kuantitatif dari estrogen, progesteron, androgen, serta reseptor glukokortikoid pada pasien kanker payudara, menggunakan sampel 329 orang. Penelitian yang dilakukan oleh Ali Pourzand, dkk yang meneliti tentang korelasi status reseptor hormon pasien kanker payudara terhadap usia dan faktor prognostik lainnya menggunakan 105 sampel pasien. Karena hasil analisis penelitian ini bersifat ke arah positif, sehingga dapat diduga penyebab signifikansi hasil analisis data tidak terlihat dikarenakan jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian terlalu sedikit.

Dapat disimpulkan berdasarkan hasil analisis data yang peneliti peroleh serta merujuk pada hasil signifikansi antara variabel HER-2 terhadap status metastasis KGB, disimpulkan bahwa HER-2 bukan merupakan prediktor status metastasis KGB pada kanker payudara.

**BAB VII****PENUTUP****7.1 Kesimpulan**

Pe

nelitian ini menunjukkan bahwa HER-2 tidak memiliki hubungan dengan status metastasis kelenjar getah bening kanker payudara sehingga belum bisa menjadi prediktor untuk menentukan prognosis terjadinya metastasis kelenjar getah bening kanker payudara. Hal ini dibuktikan dengan tingkat akurasi dan nilai prediktif yang rendah.

7.2 Saran

Sa

ran dan masukan dari penelitian ini adalah:

1. Diharapkan untuk dilakukan penelitian yang lebih kolaboratif pada konteks dan lingkungan yang berbeda misal dengan melibatkan rumah

sakit pendidikan di wilayah lain, sehingga dapat memiliki jumlah sampel yang lebih banyak.

2. Diharapkan tim Patologi Anatomi beserta tim dari klinisi di bagian lain bekerjasama untuk melengkapi data rekam medik pasien yang dimaksudkan di atas, dikarenakan banyaknya populasi yang tereksklusi akibat tidak lengkapnya data yang dibutuhkan dalam menjalankan penelitian, antara lain tidak dituliskan data mengenai status metastasis dan juga skor HER-2.

Daftar Pustaka

American Cancer Society (ACS). 2011. *Breast Cancer*, Philadelphia. p. 2-4, 61.

Asrul. 2005. *Hubungan antara Besar Tumor (T1-T3) dan Tipe Histopatologi Kanker Payudara dengan Adanya Metastase pada Kelenjar Getah Bening Aksila*. Tugas Akhir. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

Bondre V, Belsare A. *Automated Nuclei Segmentation of Breast Cancer Histopathology*. International Journal of Computer & Communication Technology. Deptt. of Electronics Engineering, 2010, Yeshwantrao Chavan College of Engineering, Nagpur, India.

Brennan PJ, Kumogai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. 2000. HER2/Neu: Mechanisms of Dimerization/Oligomerization. Vol.19, No.53. Available on:

<http://www.nature.com/onc/journal/v19/n53/full/1203967a.html>

Gathani T, Bull D, Green J, Reeves G, Beral V. 2005. Breast Cancer Histological Classification: Agreement Between the Office for National Statistics and the National Health Service Breast Screening Programme. Gathani. *Breast Cancer Research*, Vol 7, No 6, pp.1090-1096.

Gray MJ, Gallick GE. 2010. The Role of Oncogene Activation in Tumor Progression. *Mechanisms of Oncogenesis*. USA: Springer. pp. 19-22.

Grushko TA, Olopade OI. 2008. Genetic Markers in Breast Tumors with Hereditary Predisposition. *Principle of Molecular Oncology*. 3rd Ed. New Jersey: Humana Press. pp 85-93.

Imyanitov E, Hanson K. 2004. Mechanisms of Breast Cancer. Silvio Gutkind, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* Vol. 1, No. 2.

Kamarlis, Reno. 2009. *Tampilan Imunositokimia HER2/neu pada Biopsi Aspirasi Jarum Halus Penderita Kanker Payudara*. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

Laksmi, Lidya. 2009. *Tampilan Imunositokimia HER2/neu pada Biopsi Aspirasi Metastasis Karsinoma Nasofaring Kelenjar Limfe*. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

Lindfors K, Kopans D, McCarthy K, Koerner F, Meyer J. 1986. *Breast Cancer Metastasis to Intramammary Lymph Nodes*. American Roentgen Ray Society, AJR 146 pp.133-136.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and American Cancer Society (ACS). 2006. *Breast Cancer Treatment Guidelines for Patients*, Ohio. pp 6-8.

Nisa A, Bhurgri Y, Raza F, Kayani N. 2008. *Comparison of ER, PR & HER-2/neu (C-erb) Reactivity Pattern with Histologic Grade, Tumor Size and Lymph Node Status in Breast Cancer*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. Vol 9, pp 553-556

Norahmawati E. 2003. *Ekspresi Protein P53 pada Karsinoma sel Transitional Buli-buli serta Korelasinya dengan Grading dan Staging*.

Pajung, D. 2007. *Profil Gena HER-2/Neu pada Penderita Kanker Payudara di Makassar*. Tugas Akhir. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Parker A, Brain B, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E. 2010. *Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting*. Review.

Purnomosari, D. 1998. *Molecular Analysis of Early Onset Indonesian Breast Cancer*. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Jogjakarta.

Saini A. 1995. *Cell adhesion molecules in cancer*. In: Vile Rg Cancer metastasis: from mechanisms to therapies. New York. John Wiley & Sons;. United States of America.

Seidenfeld J, Samson DJ, Rothenberg BM, Bonnel CJ, Ziegler KM, Aronson N. 2008. *HER2 Testing to Manage Patients with Breast Cancer or Other Solid Tumors*. Evidence Report 172, Vol 23, No.9: pp 183-185.

SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). 2005. *Management of Breast Cancer in Women*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 28 Thistle Street, Edinburgh EH2 1EN.

Shore R, Jacquotte A. 2005. *Breast Cancer*, 2nd Ed., Edited by Daniel F Roses, Elsevier Inc.

Tang P, Wang X, Schiffhauer L, Wang J, Bourne P, Yang Q. 2006. Expression Patterns of ER- α , PR, HER-2/neu, and EGFR in Different Cell Origin Subtypes of High Grade and Non-High Grade Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol 36, no. 2.

Thomas, P. 2011. *Breast Cancer and its Precursor Lesions.*, Edited by Patricia A. Thomas, Springer Science Business Media, LLC.

Yiangou C, Shousha S, Sinnet HD. 1999 *Primary Tumour Characteristics and Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer*. *British Journal of Cancer*, 80 (12): pp 1974–1978.

Zaghloul AS, Ghoneim WA, El-moneim TA, Kaddah NT, El-bolkainy N, Khafagy MM. 2001. Patterns of Axillary Lymph Node Metastasis from Breast Cancer in Egyptian Patients. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.*, 13 (1): pp 1-8.