

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI PROTEIN Her-2/Neu dengan DERAJAT DIFERENSIASI PENDERITA KARSINOMA PAYUDARA JENIS DUKTUS INVASIF

Nurul Aini¹, Kasno², Rochman Basuki³

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

²Staf Pengajar Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

³Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

ABSTRAK

Latar Belakang : Karsinoma payudara merupakan penyakit yang sering diderita oleh kelompok wanita. Tahun 2008 kasus karsinoma payudara telah menjadi penyebab utama dan menyumbang 7,6% kematian (sekitar 13% dari seluruh penyebab kematian) di dunia dengan jumlah kasus 1,38 juta. Penelitian Dwi Jayanti (2007) dan Kartika dkk (2009) terbukti ditemukan protein Her-2/neu pada penderita karsinoma payudara. Ekspresi yang berlebihan protein HER-2/neu penderita karsinoma payudara berhubungan dengan jumlah mitosis yang tinggi dan prognosis yang buruk serta angka kekambuhan yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik dengan pendekatan cross sectional, menggunakan data sekunder dengan total sampel 120 penderita karsinoma payudara. Analisis data bivariat dengan menggunakan korelasi Kendall dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Hasil : Dari seluruh sampel, frekuensi yang paling banyak adalah derajat diferensiasi II (66,7 %), dan ekspresi protein HER-2/neu positif 3 (40,8%). Ekspresi protein HER-2/neu positif 3 paling banyak dijumpai pada derajat diferensiasi II (28,3%). Nilai pada korelasi Kendall sebesar 0,158.

Kesimpulan : Tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif.

Kata kunci: HER-2/neu, derajat diferensiasi, karsinoma payudara.

ABSTRACT

Background : Breast carcinoma is a disease that is often suffered by groups of woman . In 2008, breast carcinoma has become a major cause of death and accounts for 7,65 of death in the world (approximately 13% of all cause of death) with the amount of cases is 1,38 million. Study by Dwi jayanti, 2007 and Kartika et al., 2009 proved that HER-2/neu protein was found in carcinoma breast patients. The overexpression of HER-2/neu protein in breast cancer survivors is associated with high number of mitosis, poor prognosis and high recurrence rate. This research aims to determine the correlation between HER-2/neu protein expression and degree of differentiation of invasive ductal type carcinoma breast in General Hospital Dr. Kariadi Semarang.

Methods : This research was an observational analysis study with cross sectional design. Secondary data was used and involved 120 patients as samples. Bivariate analytical used Kendall correlation with p value $< 0,05$ as significant result.

Results : Study analyzed 120 patients with breast carcinoma, with the most of frequency was degree of differentiation II (66,7 %) and HER-2/neu protein expression positive 3 (40,8 %). HER-2/neu protein expression positive 3 was most frequently found at degree of differentiation II (28,3%). P value for correlation between degree of differentiation and HER-2/neu protein expression was 0,158.

Conclusion : There is no significantly correlation between HER-2/neu protein expression and the degree of differentiation of invasive ductal type carcinoma breast.

Keywords: Her-2/neu, degree of differentiation, breast carcinoma

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara adalah tumor ganas yang berasal dari kelenjar payudara.¹ Karsinoma payudara merupakan penyakit yang sering diderita oleh kelompok wanita (99%). Karsinoma ini juga merupakan penyakit yang berhubungan dengan faktor penuaan. Sebagian besar kasus karsinoma payudara terpusat pada periode perimenopause dan pasca menopause.² Kelompok berisiko tinggi pada karsinoma payudara adalah pada umur 35-64 tahun dan puncaknya pada umur 35-44 tahun.³ Tahun 2008 di dunia kasus karsinoma payudara telah menjadi penyebab utama kematian, yaitu 7,6 kematian (sekitar 13% dari seluruh penyebab kematian) dengan jumlah kasus 1,38 juta. Di Indonesia angka kejadian karsinoma payudara sebesar 25,5% dari seluruh kejadian keganasan pada perempuan dengan jumlah kasus sebesar 39.831 kasus.⁴ Berdasarkan laporan Badan Registrasi Kanker-Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRK-IAPI) kanker payudara merupakan keganasan kedua setelah kanker leher rahim.³

Karsinoma payudara mempunyai aktifitas biologik yang sangat heterogen sehingga dibutuhkan banyak parameter dalam penentuan prognosis dan tindakan yang tepat. Sebelumnya dalam menentukan prognosis dan tindakan pada penderita karsinoma payudara adalah dengan melihat gambaran histopatologi tumor, ukuran tumor, angka mitosis, usia penderita, metastasis ke kelenjar getah bening serta status hormonal. Akan tetapi setelah adanya beberapa perkembangan penelitian telah dilaporkan bahwa pada kasus karsinoma payudara ditemukan adanya gen yang berperan dalam karsinogenesis dan berpengaruh pada prognosis dan tindakan penderita karsinoma payudara, dimana salah satu gen tersebut adalah HER-2/neu.⁵ HER-2/neu (Human Epidermal growth factor Reseptor 2 gene) adalah sebuah gen yang bekerja mengatur regulasi dari pertumbuhan sel dan berperan dalam proses transduksi sinyal untuk proses proliferasi dan diferensiasi sel karsinoma.^{3,5,6}

Pada penelitian yang dilakukan Dwi Jayanti tahun 2007 telah dilaporkan bahwa terdapat protein HER-2/neu pada penderita karsinoma payudara dan penelitian tahun 2009 oleh Kartika dkk juga memperlihatkan adanya protein HER-2/neu pada penderita karsinoma payudara.^{3,7}

Diferensiasi karsinoma payudara merupakan keadaan yang menggambarkan progresivitas sel karsinoma dan dapat digolongkan sebagai derajat histologik I, II, dan III. Derajat histologik I disebut sebagai sel berdiferensiasi baik, derajat histologik II disebut sel berdiferensiasi sedang dan derajat histologik III disebut sel berdiferensiasi jelek.⁴ Terjadinya ekspresi yang berlebihan protein HER-2/neu pada penderita karsinoma payudara berhubungan dengan jumlah

mitosis yang tinggi, prognosis yang buruk dan angka kekambuhan yang tinggi.^{5,8}

Kebutuhan informasi mengenai status protein HER-2/neu pada karsinoma payudara telah membuat pemeriksaan protein HER-2/neu populer dan dilakukan di berbagai laboratorium patologi anatomi.⁷ Karsinoma payudara jenis duktus invasif merupakan jenis yang paling sering ditemukan pada penderita karsinoma payudara. Penelitian ini bertujuan menganalisa hubungan antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik dengan pendekatan cross sectional. Populasi penelitian adalah seluruh penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang dari Januari sampai Desember tahun 2012 yang telah dilakukan pemeriksaan immunohistokimia dan diketahui ekspresi protein HER-2/neu. Kriteria inklusi sampel adalah penderita karsinoma payudara di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012, karsinoma payudara jenis duktus invasif, pada catatan medik pemeriksaan immunohistokimia terlihat ekspresi protein HER-2/neu. Kriteria eksklusi adalah penderita yang tidak memiliki catatan medik lengkap. Variabel terikat adalah derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif dan variabel bebasnya adalah ekspresi protein HER-2/neu pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif. Data yang digunakan merupakan data sekunder berupa rekam medik.

Analisis data menggunakan analisis univariat untuk mendeskripsikan frekuensi ekspresi protein HER-2/neu dan frekuensi derajat diferensiasi karsinoma payudara jenis duktus invasive dan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi karsinoma payudara jenis duktus invasif. Uji yang digunakan adalah uji korelasi Kendall.

HASIL

Dari 120 penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif dapat diketahui jumlah penderita paling banyak pada ekspresi protein HER-2/neu adalah positif 3 (40,8%) dan derajat diferensiasi II (66,7%) (Tabel 1). Dari tabel 2 didapatkan penderita dengan derajat diferensiasi I paling banyak disertai ekspresi protein HER-2/neu positif 3 (4,2%) dan tidak ada penderita yang memiliki ekspresi protein HER-2/neu positif 2 (0%), sedangkan penderita dengan derajat diferensiasi II paling banyak memiliki ekspresi protein HER-2/neu adalah positif 3 (28,3%) dan yang paling sedikit memiliki ekspresi protein HER-2/neu adalah positif 1 (4,2%). Penderita dengan derajat

diferensiasi III paling banyak memiliki ekspresi protein HER-2/neu adalah negatif (11,7%) dan paling sedikit memiliki ekspresi protein HER-2/neu adalah positif 2 (2,5%).

Berdasarkan hasil perhitungan dengan uji korelasi kendall didapatkan p value sebesar 0,158 yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara

jenis duktus invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 8 (6,7%) penderita pada derajat diferensiasi I dan sebanyak 32 (26,7%) penderita pada derajat diferensiasi III serta yang paling banyak adalah penderita pada derajat diferensiasi II yaitu sebesar 80 (66,7%) penderita.

Tabel 1. Distribusi ekspresi protein her-2/neu dan derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasive

No	Nama variabel	Jumlah Penderita	Presentase (%)
1	Ekspresi Protein HER-2/neu		
	-	47	39,2
	+	11	9,2
	++	13	10,2
	+++	49	40,8
2	Derajat Diferensiasi		
	I	8	6,7
	II	80	66,7
	III	32	26,7
	Jumlah	120	100,0

Hasil yang didapatkan dalam penelitian ini sesuai dengan hasil pada penelitian Dwi Jayanti (2007) dimana paling banyak penderita karsinoma payudara adalah derajat diferensiasi II, akan tetapi berbeda dengan hasil pada penelitian Kartika dkk (2009) yaitu kasus terbanyak dijumpai pada penderita dengan derajat diferensiasi III (tinggi). Hal ini dikarenakan distribusi derajat diferensiasi penderita setiap tahun tidak sama dan pada penelitian Kartika tidak dijumpai penderita pada derajat diferensiasi I.

Distribusi ekspresi protein HER-2/neu dan derajat diferensiasi pada 120 penderita didapatkan penderita pada derajat diferensiasi I paling banyak disertai dengan ekspresi protein HER-2/neu positif 3 yaitu sebesar 4,2% dan penderita pada derajat diferensiasi II paling banyak disertai dengan ekspresi protein HER-2/neu positif 3 yaitu sebesar 28,3% serta penderita pada derajat diferensiasi III paling banyak disertai dengan ekspresi protein HER-2/neu negatif yaitu sebesar 11,7%.

Hal tersebut berarti penderita pada derajat diferensiasi I paling banyak mempunyai ekspresi protein HER-2/neu positif 3, penderita pada derajat diferensiasi II paling banyak mempunyai ekspresi protein HER-2/neu positif 3 dan penderita pada derajat diferensiasi III paling banyak mempunyai ekspresi protein HER-2/neu yang negatif. Hal ini berbeda dengan teori dimana semakin tinggi derajat diferensiasi maka semakin tinggi pula ekspresi protein HER-2/neu.

Hasil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian Dwi Jayanti 2007 dimana pada penelitian Dwi Jayanti penderita pada derajat diferensiasi I

paling banyak disertai ekspresi protein HER-2/neu yang negatif dan penderita pada derajat diferensiasi III paling banyak disertai ekspresi protein HER-2/neu positif 3.⁷ Hal ini dikarenakan pada penelitian ini penderita yang datang dengan derajat diferensiasi III belum tentu dijumpai dengan ekspresi HER-2 yang positif 3 dan pada penderita dengan derajat diferensiasi I belum tentu dijumpai dengan ekspresi HER-2/neu yang negatif. Dari hal tersebut peneliti menduga terdapat faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi derajat diferensiasi penderita yaitu reseptor estrogen dan reseptor progesteron, namun pada penelitian ini belum diteliti mengenai kedua faktor tersebut.

Berdasarkan hasil uji korelasi kendall didapatkan sebesar 0,158 yang berarti tidak menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kartika dkk dimana tidak menunjukkan hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi, tetapi hasil ini berbeda dengan penelitian Dwi Jayanti yang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi karsinoma payudara dengan ekspresi HER-2/neu, sehingga dapat menunjukkan prognosis yang buruk pada penderita dengan overekspresi HER-2/neu yang berlebih. Hal ini diduga terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara yang telah disebutkan di atas.^{3, 7,9}

Tabel 2. Distribusi ekspresi protein HER-2/neu menurut derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif

Ekspresi protein HER-2/neu	Derajat diferensiasi			Jumlah
	1	2	3	
-	2 (25%)	31 (38,75%)	14 (43,75 %)	47 (39,2 %)
+	1 (12,5%)	5 (6,25%)	5 (15,62%)	11 (9,2%)
++	0 (0 %)	10 (12,5%)	3 (9,38%)	13 (10,8%)
+++	5 (62,5%)	34 (42,5%)	10 (31,25%)	49 (40,8%)
Jumlah	8 (100 %)	80 (100%)	32 (100%)	120 (100,0 %)

Tabel 3. Korelasi antara stadium karsinoma payudara dan ekspresi protein HER-2/neu

		Stadium karsinoma payudara	Ekspresi protein HER-2/neu
Stadium karsinoma payudara	Koefisien korelasi	1.000	-.118
	Sig. (2-tailed)	.	.158
Ekspresi protein HER-2/neu	Koefisien korelasi	-.118	1.000
	Sig. (2-tailed)	.158	.

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai hubungan antara ekspresi protein HER-2/neu, reseptor estrogen dan reseptor progesteron dengan derajat diferensiasi dan mana dari ketiga faktor tersebut yang paling berpengaruh pada derajat diferensiasi serta dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak dan pada derajat diferensiasi yang sama.

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi protein HER-2/neu dengan derajat diferensiasi pada penderita karsinoma payudara jenis duktus invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Breast cancer : Prevention and Control. 2009. Available from: www.who.int. diunduh pada 23 Oktober 2013. jam 14.39.
2. Heffner JL, Schust J. At a Glance Sistem Reproduksi. Erlangga medical series; 2005.
3. Kartika I, Maulani H, Sulastri H, Yuwono. Ekspresi protein HER-2/neu, status reseptor estrogen dan progesteron pada berbagai derajat keganasan karsinoma payudara duktal invasif

wanita usia muda. Majalah patologi 2009 Jan; (18.1)

4. Donegan. Cancer of the breast. Philadelphia: Saunders; 2007
5. Upik AM, Wahid S, Djimahit T. Her-2/neu expression in breast cancer: a significant correlation with histological grade. Universitas Hasanuddin; 2007-2008.
6. Kamarlis RK. Tampilan imunohistokimia HER2/neu pada biopsi aspirasi jarum halus penderita kanker payudara (Tesis) : USU Repository; 2009.
7. Jayanti D. Hubungan antara derajat histologis dengan adanya overekspresi HER-2 pada penderita karsinoma payudara di rumah sakit Dr. Kariadi Semarang (Skripsi), Semarang : Universitas Sultan Agung Semarang; 2007
8. Asie A, Sampepajung D. Correlation between HER2 expression with the age and histological grading on female breast cancer in wahidin sudirohusodo general hospital. The Indonesian Journal of Medical Science 2010 Juli 2:8-15.
9. Astuti R, Anwar S, Nurrahman, Syamsianah A, dkk. Metodologi penelitian jilid 2 biostatistik dan manajemen data. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, 2012.