

**HUBUNGAN OVEREKSPRESI HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR  
RECEPTOR 2 (HER-2) DENGAN USIA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI  
RSUP DR. KARIADI SEMARANG**

Devi Fitri Aryani

Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY

**INTISARI**

**Latar Belakang :** Kanker payudara adalah penyakit disebabkan oleh interaksi faktor genetik dan faktor risiko lingkungan yang menyebabkan akumulasi perubahan progresifitas genetik. Parameter yang digunakan dalam penentuan prognosis dan terapi kanker payudara, adalah gambaran histopatologi tumor, ukuran tumor, angka mitosis, usia penderita, adanya metastasis ke kelenjar getah bening dan status hormonal. Dilaporkan banyak gen yang terlibat dalam karsinogenesis karsinoma payudara, seperti p53, Ki67, cathepsin D, dan HER2. Dalam beberapa penelitian mengatakan menyatakan bahwa overekspresi HER2 menurun seiring dengan usia, penelitian lain mengatakan tidak perbedaannya dihubungkan dengan usia. HER-2/neu merupakan suatu protoonkogen yang normalnya mengeskresikan 2 kopi gen. transformasi protoonkogen HER-2/neu menjadi onkogen melibatkan mekanisme amplifikasi gen. Amplifikasi gen HER-2/neu ini terjadi pada 10-30% kanker payudara. Perubahan ditingkat gen ini akan mengakibatkan perubahan fenotip dan genotip pada pasien dengan overekspresi HER-2/neu.

**Tujuan Penelitian :** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat hubungan usia dengan ekspresi HER2 dan Ki67 penderita kanker payudara di RSUP H. Adam Malik Medan

**Metode :** Penelitian ini menggunakan metode desain penelitian *crosssectional* dengan mengambil hasil laboratorium histopatologi dan imunohistokimia HER-2/neu pada 102 sampel pasien wanita terdiagnosis kanker payudara jenis invasif baik duktal maupun lobular dalam periode 1 tahun pada tahun 2015 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel yang ada dikelompokkan menurut usia muda ( $\leq 50$  tahun) dan usia tua ( $> 50$  tahun), serta berdasarkan hasil HER-2/neu positif (+3) dan negatif (negatif atau +1)

**Hasil:** Rata-rata usia pasien dalam 102 orang sampel penelitian adalah  $50,42 \pm 8,92$  dalam rentang usia 32-75 tahun. Pada kelompok usia  $\leq 50$  tahun sebanyak 47 orang dan usia  $> 50$  tahun sebanyak 55 orang. Dari penelitian yang dilakukan, didapatkan hasil bahwa HER-2 positif ditemukan sebanyak 42 orang dalam seluruh kelompok usia dan HER-2 negatif pada 60 orang dalam seluruh kelompok usia. Hasil ini menunjukkan bahwa hasil HER-2 positif lebih banyak ditemukan pada kelompok usia  $> 50$  tahun dengan jumlah pasien 24 orang. Dalam analisa statistic menggunakan *chi square* diperoleh hasil yang tidak bermakna pada hubungan usia dengan overekspresi HER-2/neu dengan nilai  $p=0.061$  ( $p>0,05$ )

**Kesimpulan :** Tidak didapatkan hubungan bermakna antara overekspresi HER-2/neu positif dengan berbagai distribusi usia pasien kanker payudara

**Kata Kunci :** Overekspresi HER-2/neu, Usia

# THE RELATIONS OF OVEREXPRESSION HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (HER-2) WITH AGE IN BREAST CANCER PATIENTS IN RSUP DR. KARIADI SEMARANG

Devi Fitri Aryani  
Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Yogyakarta

## ABSTRACT

**Background :** Breast cancer is caused by the interaction of genetic factors and environmental risk factors that lead to the accumulation of genetic changes. The parameters used to determine prognostic factor and therapy for breast cancer are the histopathology of tumor, tumor size, mitotic figures, the age of the patient, presence of metastasis to lymph nodes and hormonal status. Reported many genes involved in carcinogenesis of breast carcinoma, such as p53, Ki67, cathepsin D, and HER2. In some studies say that the HER2 overexpression decreases with age, other studies say the difference was not associated with age. HER-2/neu is a protooncogen which is normally express 2 copy of gen. The protooncogen transformation involve a mechanism of gen amplification. HER-2/neu gen amplification found in 10%-30% patient of breast cancer. This transformation of gen will lead to fenotip and genotip changes in patient with overekpression HER-2/neu.

**Aims :** To analyze the relationship of overexspression HER-2/neu with age in breast cancer patient in RSUP DR. Kariadi Semarang

**Methods :** The study was crossectional study with take the result of histopatologic laboratory in 102 patients on one year periode 2015 who have already done the diagnosis invasive ductal or lobular breast cancer and examination of HER/neu in RSUP Dr. Kariadi Semarang. The Samples are divided based on young age ( $\leq 50$  yearsold) and old age ( $> 50$  yearsold), and also based on the resut of HER-2/neu overexpression positive (+3) and negative (true negative or +1).

**Result :** The sample mean age in 102 patients is  $50.42 \pm 8.92$  in age range 32-75 yearsold with the distribution are 47 people in  $\leq 50$  yearsold group and 55 people in  $> 50$  yearsold group . From the experiment show that HER-2 overexpression positive was found 42 people and HER-2 overexpression negative was found 60 people in both age group. This result also show that HER-2/neu overexpression positive are more common in old age group ( $> 50$  yearold) with the numbers 24 people. In statistic analyzing with chi square we get the result is HER-2/neu overexpression have no significant relation with age patients of breast cancer with p-value 0.061 ( $p > 0.05$ )

**Conclusion :** There is no significant relation between HER-2/neu overexpression positive and age distribution of breast cancer patient

**Keywords :** HER-2/neu overexpression, Age

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang paling banyak ditemukan dengan angka kematian yang cukup tinggi pada wanita. Berdasarkan data Global (IARC) 2012.<sup>1</sup>

Penyebab terjadinya kanker payudara belum diketahui secara jelas. Namun diduga faktor usia merupakan salah satu dari sekian faktor yang berkaitan erat pada kanker payudara. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa usia memiliki risiko relatif >4 kali dalam menyebabkan kanker payudara dan risiko kanker payudara meningkat seiring meningkatnya usia.<sup>2</sup>

Kanker payudara memiliki perilaku biologik yang sangat heterogen, sehingga diperlukan banyak parameter untuk penentuan prognosis dan terapi yang akurat. Sebelumnya, parameter yang dipakai dalam penentuan prognosis dan terapi adalah gambaran histopatologi tumor, ukuran tumor, angka mitosis, usia penderita, adanya metastase ke kelenjar

getah bening dan status hormonal. Namun dengan berkembangnya penelitian semakin banyak gen yang dilaporkan terlibat dalam karsinogenesis kanker payudara seperti p53, Ki67, cathepsin D dan HER-2/neu yang dikategorikan sebagai faktor prognostik.

HER2 ( HER-2/neu, erbB2) merupakan anggota family erbB/HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER2. Ekspresinya berkaitan erat dengan gambaran histopatologi. Penelitian Finnish melaporkan overekspresi onkoprotein HER2 menurun seiring dengan usia ( Holli K, Isola J, 1997).<sup>3</sup> Penelitian lainnya menunjukkan tidak ada perbedaan overekspresi HER2 dihubungkan dengan usia ( Goldhirsch A, et al, 2002).<sup>4</sup> Masih menjadi pertentangan mengenai usia sebagai faktor prognostik kanker payudara.

Oleh sebab itulah peneliti ingin melihat hubungan HER2 dengan berbagai kelompok usia penderita kanker payudara,

yang memberikan gambaran prognosis penderita kanker payudara

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *crosssectional* dengan melihat hasil laboratorium histopatologi dan imunohistokimia HER-2. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien wanita yang telah terdiagnosis kanker payudara invasive baik tipe ductal maupun lobular yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia HER-2 dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

## HASIL

Hasil penelitian diperoleh dengan melihat perbandingan overekspresi HER-2 positif pada setiap kelompok usia muda ( $\leq 50$  tahun) dan usia tua ( $> 50$  tahun).

Tabel 1. Frekuensi overekspresi HER-2 dan setiap kelompok usia (n=102)

Berdasarkan tabel tersebut peneliti mendapatkan 102 sample yang menunjukkan HER-2/neu positif (+3) adalah sebanyak 42 orang (41,17%) dan HER-2/neu negatif (+1/0) 60 orang (58,83%). Sedangkan pada kelompok usia secara umum 55 orang (53,92%) berasal dari kelompok usia  $\leq 50$  tahun dan 47 orang lainnya (46,08%) berasal dari kelompok usia  $> 50$  tahun.

Hasil tentang karakteristik subjek dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara overekspresi HER-2 terhadap kelompok usia pada pasien kanker payudara.

Karakteristik Sampel	Jumlah	%
<b>HER-2/neu</b>		
Positif	42	41,17%
Negatif	60	58,83%
<b>Usia</b>		
$\leq 50$ tahun	55	53,92%
$> 50$ tahun	47	46,08%

Selanjutnya dilakukan analisa menggunakan *chi square* untuk mengetahui tingkat hubungan antara usia dan overekspresi HER-2 positif.

Tabel 2. Rata-rata tingkat kecemasan kelompok intervensi dan kontrol (n = 65)

Ukuran Tumor	Pemeriksaan HER-2/neu		Total	P-value
	Negatif	Positif		
≤50 tahun	37 (36,27%)	18 (17,65%)	55 (59,92%)	0.061
>50 tahun	23 (22,56%)	24 (23,52%)	47 (46,08%)	
Total	60 (58,83%)	42 (41,17%)	102 (100%)	

Tabel 8 menunjukkan faktor prognosis usia dengan HER-2 positif ditemukan pada 42 orang. Dari 42 orang tersebut 24 orang ditemukan pada kelompok usia >50 tahun dan 18 orang pada kelompok usia ≤50 tahun dengan nilai p 0,061 (p>0,05). Hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tergantung dan variabel bebas, sehingga secara statistik tidak terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien kanker payudara

## PEMBAHASAN

Dalam berbagai penelitian telah dijelaskan bahwa angka kejadian kanker

payudara paling banyak terjadi pada usia tua namun tidak menutup kemungkinan usia muda juga bisa terserang penyakit ini. Pasien usia muda yang terkena kanker payudara biasanya memiliki prognosis buruk. Hal ini berbeda dengan banyak kasus yang terjadi pada usia muda. Usia dan HER-2/neu merupakan faktor

prognosis pada pasien kanker payudara. Prognosis lebih buruk terjadi pada pasien <35 tahun, bahkan setelah dievaluasi dari faktor prognosis lainnya termasuk overekspresi HER-2 (Maureen Chung., *et al*, 1995).<sup>5</sup>

Kanker payudara yang terjadi diusia muda berkaitan erat dengan herediter atau mutasi yang diturunkan. Dimana pada masa embrional sudah memiliki gen onkogen yang diturunkan dari garis keturunan sebelumnya.(Gourtney A Gabriel., *et al* 2010).<sup>6</sup> Artinya dia yang terkena kanker payudara di usia muda adalah dia sebagai pembawa gen mutan. Hal ini lah yang juga

berkaitan erat dengan overekspresi HER-2 yang lebih banyak ditemukan di usia muda yang berkorelasi positif membawa dampak prognosis yang buruk pada pasien kanker payudara.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hasil yang bermakna pada hubungan overekspresi HER-2 dengan usia pada pasien kanker payudara. Namun demikian hal ini bisa terjadi oleh banyak faktor seperti jumlah sampel yang terlalu sedikit, dan sampel yang mencakup semua populasi pada tempat penelitian, dan kriteria eksklusi yang terlalu besar jumlahnya.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan tentang hubungan overekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien kanker payudara, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien kanker payudara dalam analisa statistik ( $p=0,061$ ) dan Overekspresi HER-

2 positif lebih banyak ditemukan pada usia tua yaitu 24 orang.

## **SARAN**

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah diuraikan sebelumnya, maka peneliti memberikan saran antara lain sebagai berikut :

### **1. Rumah sakit**

Pada administrasi hasil laboratorium patologi anatomi harus disusun secara lengkap dan terstruktur pada setiap pasien sehingga ketika ada penelitian yang ingin membahas ini akan mempermudah dari peneliti untuk mendata.

### **2. Peneliti lain**

Semoga penelitian ini bisa menjadi salah satu referensi perlunya penelitian ini dengan jumlah sampel yang lebih banyak, kriteria inklusi dan kriteria eksklusi lebih spesifik , dan memperhatikan faktor-faktor eksternal seperti paparan zat karsinogenik, sehingga

dapat memberikan gambaran yang lebih baik dan lebih bermakna.

### 3. Masyarakat

Apabila mempunyai riwayat penyakit kanker payudara dalam keluarga dan merasa telah timbul benjolan pada payudara sebaiknya segera diperiksakan ke fasilitas pelayanan kesehatan terdekat, karena bisa jadi ini suatu keganasan. Selain itu agar masyarakat lebih menjaga pola hidup sehari-hari serta menghindari paparan zat yang karsinogenik sebagai tahap pencegahan primer serta apabila sudah terdiagnosis kanker payudara dapat menjadi suatu pencegahan sekunder terhadap suatu prognosis yang lebih buruk.

## DAFTAR PUSTAKA

1. GLOBOCAN. (2012). Diakses pada 6 April 2016, dari *Cancer Fact Sheets*: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Margaret Wrensch, *et al* (2003). *Risk factors for breast cancer in a population with high incidence*. California:USA ratesWandi. (2013). *Efektivitas Latihan Relaksasi (Relaxation Exercise) terhadap Tingkat Kecemasan (Anxiety Level) Siswa Kelas 3 SMP Menjelang Ujian Nasional (UN)*. Yogyakarta: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
3. Holli K, Isola J. (1997). Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 33:425-428.
4. Goldhirsch A, *et al*. (2012). Adjuvant therapy for Very Young Woman with Breast Cancer: need for Tailored Treatments. *J Natl cancer Inst Monogr* 30:44- 51.
5. Maureen Chung., *et al*. (31 Agustus 1995). *Younger Women with Breast Carcinoma Have a Poorer Prognosis than Older Woman*. 97-103.
6. Courtney A Gabriel., *et al* (2010). *Breast Cancer in Young Woman*. *Breast Cancer Research* 2010 12 : 212.