

## **PERANAN STATUS HORMONAL ER, PR DAN HER-2/neu DENGAN TERAPI KANKER PAYUDARA**

**Jimmy Hadi Widjaja**

**Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya**

### **ABSTRAK**

Kanker payudara merupakan keganasan tersering dan menjadi penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Status hormonal melalui ekspresi estrogen receptors (ER) dan progesterone receptors (PR) telah lama digunakan untuk menentukan kesesuaian penderita terhadap terapi endokrin. Belakangan ini pemeriksaan human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) telah digunakan sebagai petanda prognosis dan untuk memprediksi respon terhadap trastuzumab (Herceptin<sup>TM</sup>). Namun sekarang tidak sedikit dijumpai penderita karsinoma duktal invasif payudara dengan ekspresi ER, PR dan HER-2/neu yang negatif (triple negative tumors). Untuk penderita dengan triple negative tumors ini perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk menemukan petanda prognosis dan target terapi baru.

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

## **ROLE OF HORMONAL STATUS ER, PR and HER-2/neu WITH BREAST CANCER THERAPY**

**Jimmy Hadi Widjaja**

**Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya**

### **ABSTRACT**

Invasive ductal carcinoma is the most common malignancy and main mortality cause in woman. Hormonal status (ER and PR expression) was long used as patient suitability for hormonal therapy. Recently human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) examination is used as prognostic factor and to predict response to trastuzumab (Herceptin<sup>TM</sup>). But lately there are many patients with ER, PR and HER-2/neu negative (triple negative tumors). For these patients we should find new prognostic factor, and therapeutic target.

Keywords : invasive ductal carcinoma, ER, PR, HER-2/neu

### **PENDAHULUAN**

Kanker payudara merupakan keganasan tersering dan menjadi penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia, dengan jumlah lebih dari 1.000.000 kasus setiap tahun (Rosai J, 2004). Menurut WHO 8-9% wanita akan mengalami kanker payudara. Ini menjadikan kanker payudara sebagai jenis kanker yang paling banyak ditemui pada wanita. Setiap tahun lebih dari 250.000 kasus baru kanker payudara terdiagnosa di Eropa dan kurang lebih 175.000 di Amerika Serikat. Masih menurut WHO, tahun 2000 diperkirakan 1,2 juta wanita terdiagnosa kanker payudara dan lebih dari 700.000 meninggal karenanya. The US Centre for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan bahwa pada akhir 2004, sejumlah 215.990 wanita di Amerika Serikat di diagnosis sebagai kasus baru kanker payudara, dan 40.580 wanita di Amerika meninggal karena penyakit ini pada akhir tahun. Data Badan Registrasi Kanker (BRK) Indonesia tahun 1998, menunjukkan kanker payudara menduduki urutan ke-2 terbanyak dari seluruh keganasan pada wanita di seluruh

sentra Patologi Anatomi di Indonesia, dengan jumlah 2671 kasus. Karsinoma payudara juga dapat menyerang pria tetapi kemungkinannya sangat kecil, yaitu 1/100 dari wanita. Kesempatan kanker berkembang dengan pesat sangat tergantung umur, semakin tua usia semakin cepat kanker berkembang.

Invasive ductal carcinoma (IDC) adalah tipe karsinoma mamma terbanyak, merupakan kelompok yang heterogen yang tidak menunjukkan karakteristik khusus untuk tipe histologi tertentu. Faktor-faktor prognostik yang digunakan saat ini masih belum memberikan cukup informasi untuk memberikan perkiraan resiko dan rencana terapi yang akurat, yang menekankan dibutuhkan faktor prognosis dan terapi tambahan (Stendahl M, 2004).

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

karena fungsinya sebagai petanda prognosis dan khususnya untuk memprediksi respons terhadap trastuzumab (Herceptin™) (Payne SJL, 2008). Namun sekarang tidak sedikit dijumpai penderita karsinoma duktal invasif payudara dengan ekspresi ER, PR, dan HER-2/neu yang negatif (triple negative tumors). Untuk penderita dengan triple negative tumors ini perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk menemukan petanda prognosis dan target terapi baru. HER-2/neu dan estrogen receptors (ER) telah banyak diketahui mempunyai kapasitas proliferasi sel.

### TINJAUAN TENTANG ESTROGEN RECEPTORS (ER)

Estrogen receptors (ER) pertamakali diidentifikasi oleh Elwood V. Jensen di University of Chicago pada tahun 1950. Kemudian pada tahun 1996 Kuiper berhasil mengidentifikasi gen untuk ER $\beta$  pada prostat dan ovarium tikus (Kuiper, 2006).

ER mungkin merupakan faktor prediktif yang paling utama yang diperiksa pada karsinoma payudara. Sekitar duapertiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER positif, sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER positif. Hal ini mempunyai implikasi terapeutik yang signifikan (Payne SJL, 2008). Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. Fisher et al. menyatakan bahwa adanya ER berhubungan secara signifikan dengan derajat inti yang tinggi dan derajat histopatologi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia pasien yang lebih tua (Rosai J, 2004).

ER mengalami over-ekspresi pada sekitar 70% kanker payudara yang kemudian disebut ER positif. Mekanisme proses karsinogenesis pada kanker payudara dapat terjadi melalui ikatan estrogen pada ER, menstimulasi proliferasi sel-sel payudara yang menimbulkan peningkatan pembelahan sel dan replikasi DNA yang menimbulkan mutasi, dan metabolisme estrogen memproduksi limbah yang toksik terhadap gen dan metabolit yang menyebabkan mutasi. Kedua proses akan menyebabkan inisiasi, promosi, dan proses karsinogenesis (Yager JD, 2006). Hal ini

menyebabkan ER mempunyai peran penting dalam proses karsinogenesis, dan penghambatannya melalui targeting endokrin, baik secara langsung dengan menggunakan agonis lemah estrogen (selective estrogen receptor modulators) maupun secara tidak langsung dengan mengblok perubahan androgen menjadi estrogen (misalnya : aromatase, inhibitor), merupakan terapi terhadap kanker payudara. Tumor payudara yang ER+ dan / atau PR+ mempunyai resiko mortalitas lebih rendah daripada ER- dan / atau PR- (Payne SJL, 2008).

Paparan terhadap estrogen adalah faktor resiko untuk kanker payudara. Hormon ini menimbulkan efeknya melalui reseptor estrogen, yang merupakan protein inti, terdiri dari 2 sub tipe, ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . Keduanya merupakan faktor transkripsi yang memperantarai kerja estrogen. Keduanya mengikat estradiol pada lokasi yang sama, namun berbeda afinitas dan respon yang dihasilkannya. ER $\alpha$  ditemukan lebih dulu, dan kemudian diubah namanya dari ER menjadi ER $\alpha$  saat ditemukan sub tipe yang kedua. ER $\alpha$  positif pada hampir 70% kanker payudara, namun nilai prediktifnya tidak ideal karena sekitar sepertiga kanker payudara yang metastase dengan ER+ tidak merespon terapi hormonal. ER $\beta$  lebih sedikit dikenal, dan sebagian besar data klinis yang tersedia mengacu pada ER $\alpha$  (Payne SJL, 2008). Kedua bentuk reseptor estrogen ini dikode oleh gen yang berbeda, yaitu ESR1 dan ESR2 pada kromosom 6 dan 14 (6q25 dan 14q). Kedua reseptor ini diekspresikan secara luas pada berbagai jaringan, yang berbeda, dengan pola ekspresi yang berbeda pula. ER $\beta$  ditemukan pada endometrium, sel-sel kanker payudara, sel stroma ovarium, dan di hipotalamus. ER $\alpha$  ditemukan pada ginjal, otak, tulang, jantung, mukosa usus, prostat, dan sel-sel endotel. ER dalam fase unligand merupakan reseptor sitoplasma, namun penelitian menunjukkan adanya fraksi ER yang bergeser ke dalam inti (Levin ER, 2005). ER $\alpha$  berhubungan dengan tumor yang mempunyai derajat diferensiasi lebih baik, sementara keterlibatan ER $\beta$  masih diperdebatkan.

ER berikatan dengan hormon estradiol dan pada obat anti kanker Tamoxifen (3ERT). Keduanya berikatan pada ujung yang berbeda, yang

menimbulkan aktivitas yang berbeda pula (agonis dan antagonis). Konsep dari modulator selektif terhadap ER dibuat berdasarkan kemampuan untuk memicu interaksi ER dengan protein-protein yang berbeda apakah protein tersebut berfungsi sebagai ko-aktivator atau ko-represor. Rasio dari ko-aktivator dan ko-represor ini bervariasi pada masing-masing jaringan. Dan akibatnya ligand yang bersifat agonis (pada organ-organ dimana ko-aktivator dominan) pada beberapa jaringan mungkin bersifat antagonis pada jaringan yang lain (pada organ-organ dimana ko-represor dominan). Contohnya Tamoxifen, yang bersifat antagonis di payudara dan digunakan untuk terapi kanker payudara, pada tulang bahan ini bersifat agonis (sehingga bisa mencegah osteoporosis), dan agonis parsial pada endometrium (meningkatkan resiko kanker kandungan).

Apabila tidak ada hormon estrogen, ER sebagian besar terletak pada sitosol. Ikatan pada reseptor memicu perpindahan reseptor dari sitosol ke inti, kemudian berikatan dengan DNA. Kompleks yang terbentuk kemudian meregulasi sintesa protein yang akan menimbulkan perubahan fungsi sel. Sebagian ER terletak pada permukaan membran sel dengan perlekatan pada caveolin-1 dan membentuk kompleks dengan protein G, striatin, reseptor tyrosin kinase (misal : EGFR dan IGF-1) dan non reseptor tyrosin kinase (misal : Src). Melalui striatin ER meningkatkan kadar  $Ca^{2+}$  dan NO. Melalui reseptor tyrosin kinase, beberapa signal dikirimkan ke inti melalui jalur mitogen activated protein kinase (MAPK/ERK) dan jalur phosphoinositide 3-kinase (PI3K/AKT). Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3 $\beta$ ) menghambat transkripsi melalui ER yang terletak di inti dengan menghambat fosforilasi serine 118 dari nuclear ER $\alpha$ . Fosforilasi ini menghilangkan efek inhibitor ER. 17 $\beta$ -estradiol mengaktivasi GPR 30 (sebuah G protein-coupled receptor). Namun letak dan fungsi reseptor ini masih merupakan suatu kontroversi.

Terapi endokrin untuk kanker payudara melibatkan selective estrogen receptor modulators (SERMS) yang bertindak sebagai ER antagonis pada jaringan payudara atau inhibitor aromatase. SERM yang lain, raloxifene telah digunakan sebagai kemoterapi

preventif untuk wanita yang beresiko tinggi mengidap kanker payudara. Obat kemoterapi lain, Faslodex yang bertindak sebagai antagonis juga meningkatkan degradasi ER (Fabian CJ, 2005).

Selain pada kanker payudara, estrogen dan ER juga tampak berperan dalam kanker ovarium, kanker usus besar, kanker prostat, dan kanker endometrium. Kanker usus besar tahap lanjut dihubungkan dengan hilangnya ekspresi ER $\alpha$ , ER yang dominan di jaringan usus besar, dan kanker usus besar di terapi dengan agonis spesifik ER $\alpha$ .

## TINJAUAN TENTANG PROGESTERONE RECEPTORS (PR)

Progesterone Receptors (PR) adalah gen yang diregulasi oleh estrogen, karena itu ekspresinya mengindikasikan adanya jalur ER yang sedang aktif. Penilaian ekspresi PR dapat membantu memprediksi respons terhadap terapi hormonal secara lebih akurat. Sejalan dengan hal ini ada beberapa fakta yang menyatakan bahwa tumor-tumor dengan ekspresi PR yang positif mempunyai respons lebih bagus terhadap tamoxifen, baik pada penderita dengan metastase dan sebagai terapi adjuvant. Sekitar 55-65% kanker payudara adalah PR+. Tumor-tumor PR+ menunjukkan prognosis lebih bagus daripada PR-. Dari penelitian-penelitian yang sudah ada telah dinyatakan bahwa PR+ sangat sedikit didapatkan pada tumor dengan ER-, sehingga PR yang positif kuat pada kasus dengan ER yang tampaknya negatif bisa merupakan indikator adanya ER negatif palsu (Ellis IO, 2003). PR mungkin dapat terdeteksi pada kasus-kasus dengan ER negatif. Hal ini antara lain dapat disebabkan karena pulasan ER yang negatif palsu, level ER yang sangat rendah, atau varian ER yang terdapat dalam jaringan tersebut tidak dikenali oleh antibodi yang digunakan. Nilai prediktif dari PR positif pada penderita dengan ER negatif masih merupakan kontroversi, beberapa laporan mengatakan PR positif pada kasus ER negatif didapatkan pada kelompok penderita yang lebih responsif terhadap terapi hormonal, namun temuan ini tidak universal (Payne SJL, 2008).

Selama ini ER digunakan sebagai determinan utama respon terhadap hormonal terapi pada kanker payudara.

Sekitar 40% tumor ER+ mempunyai ekspresi PR-. Dan hanya 1-2% tumor ER- yang mempunyai ekspresi PR+. Berdasarkan ekspresi hormonalnya kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi 4 : kelompok positif ganda (ER+/PR+), positif tunggal (ER+/PR- dan ER-/PR+), serta negatif ganda (ER-/PR-). Tumor positif ganda (55-65% kanker payudara) mempunyai prognosis yang lebih bagus dan respons yang bagus terhadap hormonal terapi. Kelompok ini juga dikaitkan dengan umur yang lebih tua, derajat yang lebih rendah, ukuran tumor lebih kecil, dan mortalitas yang rendah. Dunwald et al. menyatakan bahwa hubungan antara angka kematian dengan ekspresi reseptor hormonal tidak terkait terhadap stage, umur atau grade dari kankernya. Tumor yang negatif ganda yang merupakan kelompok terbesar kedua (18-25%) sekitar 85%-nya merupakan tumor derajat 3, dan dihubungkan dengan tingkat rekurensi yang tinggi, ketahanan yang rendah, dan tidak responsif terhadap terapi hormonal. Sementara untuk kelompok yang positif tunggal, ER+/PR- (12-17%) dan ER-/PR+ (1-2%) masih belum banyak dimengerti konsekuensinya. Kelompok ini dapat dihubungkan dengan derajat histopatologi yang tinggi, prognosis yang buruk, dan ukuran tumor yang besar (Ellis IO, 2003).

#### METODOLOGI PENILAIAN RECEPTOR HORMONAL

Immunohistokimia (IHK) saat ini merupakan metode standar untuk menentukan status reseptor hormonal. Prosedur ini dapat diterapkan pada jaringan hasil core biopsy maupun bahan dari eksisi. Fiksasi yang kurang bagus Quick (Allred) Score untuk menilai ekspresi reseptor hormonal

Intensity of immunoreactivity	Score	Proportion reactive	Score
No reactivity	0	No reactivity	0
Weak reactivity	1	<1% nuclei reactive	1
Moderate	2	1-10% nuclei reactive	2
Strong reactivity	3	11-33% nuclei reactive	3
-	-	34-66% nuclei reactive	4
-	-	67-100% nuclei reactive	5

dapat mempengaruhi hasil ER, dan kontrol yang positif kuat, positif lemah, dan negatif harus ada pada setiap proses pewarnaan IHK. Level ER dan PR perlu dinilai pada masing-masing penderita karena ER dan PR yang negatif mengidentifikasi respons yang kurang terhadap terapi hormonal. Pada kasus dengan ER positif lemah namun PR positif kuat, terapi hormonal masih dapat memberikan hasil yang cukup bagus (Payne SJL., 2008).

Sistem skoring yang banyak direkomendasikan adalah quick score (Allred Score), yang menggabungkan intensitas dan proporsi sel yang tercat positif, dengan skor maksimal 8 (Tabel 1). Bahkan penderita dengan skor 2 masih dapat memperoleh keuntungan dari terapi hormonal adjuvan (Payne SJL., 2008).

Hasil pulasan IHK, reseptor hormonal ini sangat sensitif terhadap teknis pewarnaan sehingga teknis yang tidak optimal dapat menyebabkan negatif palsu pada kasus-kasus dengan level reseptor yang rendah, yang masih dapat memberikan respons terhadap terapi hormonal (Payne SJL, 2008).

Selain dengan IHK, reseptor hormonal bisa dinilai dari blok parafin dengan menggunakan teknik hibridisasi in situ dan PCR. Status hormonal tidak banyak berhubungan dengan jenis karsinoma payudara. Tidak ada perbedaan signifikan antara tipe lobular dan duktal, dan beberapa studi menunjukkan bahwa sebagian besar medullary carcinoma dan karsinoma intraduktal tipe comedocarcinoma menunjukkan hasil yang negatif, sementara mucinous carcinoma mempunyai nilai positif yang tinggi (Rosai J, 2004).



## TINJAUAN TENTANG HER-2/neu

Human epidermal growth factor receptor-2 onkogen ERBB2 (lebih sering disebut sebagai HER-2) mengkode epidermal growth factor receptor (EGFR) famili dari tyrosine kinase dan terletak pada kromosom 17q21. Gen tersebut sangat penting untuk diferensiasi, adhesi, dan motilitas sel. HER-2 positif pada sekitar 18-20% kanker payudara. HER-2 positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosnya buruk (Payne SJL, 2008). Peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi HER-2/neu yang tinggi berhubungan dengan derajat histopatologi yang tinggi, ketahanan yang menurun, dan respons terhadap methotrexate dan modulator reseptor hormonal yang menurun, dan respons terhadap doxorubicine yang meningkat. Selain itu juga dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, metastase ke kelenjar getah bening, serta angka ketahanan yang lebih buruk (Lee A, 2007).

Status HER-2 merupakan faktor prediktif untuk respons terhadap kemoterapi dengan menggunakan trastuzumab (Herceptin™, Genetech, South San Fransisco, CA, USA). Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang pada beberapa studi terbukti memperbaiki survival baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi pada penderita kanker payudara dengan metastase. Pernah dilaporkan pula, lapatinib (Tykerb; GlaxoSmithKline, Philadelphia, USA) yang merupakan inhibitor terhadap HER-2 dan EGFR tyrosine kinase, menunjukkan hasil yang baik dengan kombinasi capecitabine (Payne SJL., 2008).

Imunohistokimia digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein HER-2. Saat ini antibodi yang banyak digunakan adalah CB11 (Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK), TAB 250 (Zymed, San Fransisco, CA, USA), dan polyclonal anti-sera A0485 (DakoCytomation). Validasi dari metode imunohistokimia memastikan bahwa imunoreaktivitas pada membran yang kuat hanya terdeteksi pada kasus-kasus yang secara Fluorescence in situ hybridization (FISH) positif. Skor untuk menilai ekspresi HER-2 terdiri dari grade

0 sampai +3, berdasarkan pada penilaian intensitas reaksi dan prosentase sel-sel yang positif. Yang dihitung positif hanya reaksi membran yang komplit pada area yang invasif, sehingga membentuk gambaran yang menyerupai 'chicken wire'. (Payne SJL, 2008)

Panduan yang dipakai saat ini menyatakan bahwa pada kasus-kasus borderline (HER-2 positif 2) perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan FISH. Analisa imunohistokimia harus diulang atau dikonfirmasi dengan FISH apabila : kontrol tidak sesuai dengan harapan, didapatkan banyak artefak, sampel menunjukkan reaksi positif kuat pada membran sel duktuli normal (kontrol internal) yang menunjukkan adanya antigen retrieval yang berlebih.

Fluorescence in situ hybridization (FISH) adalah teknik sitogenetik yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi adanya kromosom atau bagian dari suatu kromosom dengan hibridisasi probe DNA kromosom yang telah terdenaturasi dengan menggunakan fluorescence. Sebaiknya sampel untuk pemeriksaan FISH tidak disimpan selama > 6 bulan. Hendaknya dilakukan pemeriksaan dengan HE juga untuk menentukan lokasi dari tumor yang invasif.

Chromogenic in situ hybridization (CISH) menyerupai FISH namun menggunakan metode chromogenic untuk mendeteksi, sehingga dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya. Persiapan jaringan dan prosedur hibridisasinya serupa dengan FISH.

## PENUTUP

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

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

## DAFTAR PUSTAKA

1. Alao JP. 2007. The Regulator of Cyclin D1 degradation: Roles in cancer development and the potential for therapeutic invention.
2. Ellis IO, Schmitt SJ, Sastre GX, et al. 2003. Invasive Breast Carcinoma in World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC, p13-59.
3. Fabian CJ, Kimler BF. 2005. Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23(8): p1644-55.
4. Kuiper GG, Enmark E, Peltto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. 1996. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93(12): p5925-30.
5. Lee A, Park WC, Yim HW, Lee MA, Park G, Lee KY. 2007. Expression of c-erbB2, cyclin D1 and Estrogen Receptor and their Clinical Implications in the Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Japan Journal of Clinical Oncology* 37(9): p708-714.
6. Levin ER. 2005. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol. Endocrinol.* 19(8):p1951-9.
7. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL & Wells CA. 2008. Predictive markers in breast cancer-the present. *Histopathology*; 52: p82-90
8. Rosai J. 2004. Breast, In Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed. Philadelphia : Elsevier, p1763-1877.
9. Stendahl M, Kronblad A, Ryde L, Ermdin S, Bengtsson NO, Landberg G. 2004. Cyclin D1 overexpression is a negative predictive factor for tamoxifen response in postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Research UK; British Journal of Cancer*; 90: p1942-1948.
10. Yager JD, Davidson NE. 2006. Mechanisms of disease, Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*; 354: p270-82.