

## OVEREKSPRESI *HER-2* SEBAGAI FAKTOR RISIKO TERJADINYA METASTASIS OTAK PADA PASIEN KANKER PAYUDARA

Theodore Dharma Tedjamarsono<sup>1</sup>, I Wayan Sudarsa<sup>2</sup>, Arif Winata<sup>2</sup>, Ni Gst Ayu Agung  
Manik Yuliatwati Wetan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup>Bagian/SMF Bedah Onkologi RSUP Sanglah

Koresponding author: Theodore Dharma Tedjamarsono

Email: theoreddharma@yahoo.com

### ABSTRAK

Angka kejadian metastasis otak pada kanker payudara semakin meningkat dan mengindikasikan perburukan prognosis. Di estimasikan 10-30 % pasien dengan kanker payudara terdiagnosis dengan metastasis otak. Kanker payudara sub tipe overekspresi *HER-2* merupakan sub tipe yang sangat agresif serta memiliki risiko tinggi dalam terjadinya metastasis ke otak. Jika kita mampu mendeteksi kejadian metastasis otak lebih dini maka kita bisa memberikan intervensi yang meningkatkan kelangsungan hidup pasien. Penelitian ini merupakan penelitian analitik yang menggunakan rancangan *case-control* menggunakan data sekunder dari rekam medis di RSUP Sanglah dengan teknik *simple random sampling*. Sampel yang diambil adalah pasien Kanker Payudara Stadium IV yang pernah dirawat di RSUP Sanglah dari tahun 2015 – 2016. Pada 40 sampel penelitian yang dibagi menjadi kelompok kasus dan kontrol didapatkan rentang usia pasien yaitu 27 – 63 tahun dengan rerata usia 48 ±SB tahun. *Ca mammae sinistra* merupakan kasus terbanyak (57,5%), kemudian *ca mammae dextra* (37,5%) dan *ca mammae bilateral* (5%). Dari *Grading* didapatkan *Grade II* (50%), *Grade III* (42,5%), dan *Grade I* (7,5%). Dari Pemeriksaan *HER-2* didapatkan hasil Overekspresi *HER-2* ditemukan pada 37,5% sampel. Insiden dari overekspresi *HER-2* pada kasus metastasis otak adalah 55%. Pada analisis regresi logistic didapatkan overekspresi *HER-2* berhubungan signifikan terhadap metastasis otak dengan nilai  $p=0,012$ . Dari uji *chi square*, didapatkan hasil overekspresi *HER-2* berhubungan signifikan terhadap metastasis otak dengan nilai  $p=0,027$ . Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah pada pasien kanker payudara dengan overekspresi *HER-2* 4,889 kali lebih berisiko untuk menjadi metastasis otak dibandingkan dengan pasien *HER-2* negatif.

**Kata kunci:** Her-2, Overekspresi, Kanker Payudara, Metastasis Otak.

## ABSTRACT

Breast cancer brain metastasis incidence are increasing and indicate a poor prognosis by time. An estimated 10–30 % of patients with breast cancer are diagnosed with brain metastasis. HER-2 overexpression breast cancer is an aggressive subtype and has a high risk of developing metastasis to the brain. If we can find it early, we could make a definite intervention. This research is an analytic research using case-control design using secondary data from medical record in RSUP Sanglah with simple random sampling technique. Samples were Stage IV Breast Cancer patients who had been admitted to RSUP Sanglah from 2015-2016. From 40 samples which consisted of case and control group, the patient age was 27–63 years old with mean age  $48 \pm SD$  years old. Ca Mammae Sinistra is the most cases (57.5%), followed by Ca mammae Dextra (37.5%) and Ca mammae Bilateral (5%). From Grading, Grade II (50%) was the most cases, Grade III (42.5%), Grade I (7.5%). From HER-2 test the results is HER-2 Overexpression were found in 37.5% of the sample. The Incidence of HER-2 Overexpression in cases of brain metastasis was 55%. In multivariate logistic regression, HER-2 Overexpression was significant to brain metastasis with  $p=0.012$ . From chi square test, the result of HER-2 overexpression was significant to brain metastasis with  $p=0.027$ . The results of this research is breast cancer patients with HER-2 Overexpression 4.889 times more likely to develop brain metastasis than patients with HER-2 negative.

**Keywords:** Her-2, Overexpression, Breast Cancer, Brain Metastasis.

## PENDAHULUAN

Metastasis otak sering terjadi pada pasien kanker dan berhubungan dengan morbiditas serta prognosis yang buruk, meskipun terapi seperti reseksi, radioterapi (bedah radio stereotaktik atau radioterapi seluruh otak) dan kemoterapi sudah ditemukan<sup>1</sup>. Kanker otak sekunder yang disebabkan oleh metastasis terjadi sepuluh kali lebih sering daripada kejadian tumor otak primer<sup>2</sup>. Insiden metastasis otak berkisar antara 8,3-14,3 per 100.000 penduduk yang merupakan 8,5-9,6% dari semua pasien kanker di dunia<sup>3</sup>. Beberapa penelitian menemukan faktor risiko metastasis otak adalah usia muda (<50 tahun), adanya lebih dari dua lokasi metastasis, ukuran tumor > 2 cm saat didiagnosis dan overekspresi HER-2). Kanker Payudara merupakan penyebab paling umum dari metastasis otak setelah kanker paru-paru dengan persentase 10% sampai 16%<sup>4,5</sup>. Overekspresi HER-2 adalah satu dari lima jenis kanker yang disebabkan oleh mutasi molekul. Overekspresi HER-2 pada kanker payudara merupakan jenis yang relatif agresif sehingga meningkatkan risiko metastasis otak<sup>6,7</sup>. Jika kita bisa mendiagnosis lebih awal, maka kita bisa membuat intervensi yang pasti. Penelitian ini

bertujuan untuk mengetahui peran overekspresi HER-2 sebagai faktor risiko terjadinya metastasis otak pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan *case control* dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis di RSUP Sanglah dengan teknik *simple random sampling*. Sampel adalah pasien Kanker Payudara Stadium IV yang dirawat di RSUP Sanglah periode 2015-2016. Populasi target dalam penelitian ini adalah penderita Kanker Payudara Stadium IV dengan Metastasis Otak, Populasi tercapai dalam penelitian ini adalah penderita Kanker Payudara Stadium IV dengan Metastasis Otak di RSUP Sanglah. Kriteria inklusi adalah pasien kanker payudara Stadium IV dengan pemeriksaan *Immunohistochemistry* (IHC), *Chromogenic in situ hybridization* (CISH), dan *Fluorescence in situ hybridization* (FISH). Dikatakan HER-2 positif, jika pada IHC menunjukkan +3, atau +2 dengan hasil positif pada pemeriksaan FISH / CISH. Kriteria eksklusi adalah kanker payudara pada pria. Dengan kriteria kasus adalah penderita Kanker Payudara Stadium IV dengan Metastasis Otak,

dan kriteria kontrol adalah penderita Kanker Payudara Stadium IV tanpa Metastasis Otak. Penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling*. Tahapan penelitian ini dimulai dengan mengajukan surat izin pengambilan data dari Rekam Medis setelah proposal penelitian diterima dari *supervisor* dan *evaluator*, pengumpulan data dari Rekam Medis untuk mendapatkan jumlah populasi, kemudian menggunakan *simple random sampling* untuk mendapatkan sampel populasi. , menginput data ke dalam formulir pengumpulan data. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 20 kasus dan 20 kontrol. Analisis data menggunakan univariat untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel, analisis bivariat dilakukan dengan tabulasi silang menggunakan analisis *Chi-square*, dan analisis multivariat menggunakan regresi logistik.

Dari 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok kasus adalah pasien kanker payudara dengan metastasis otak dan kelompok kontrol adalah pasien kanker payudara stadium IV tanpa metastasis otak dengan 20 sampel per kelompok. Sampel terdiri dari penderita kanker payudara stadium 4 usia 27-63 dengan rerata usia  $48 \pm SB$  tahun. Pasien dengan usia <50 tahun ditemukan pada 60% pasien dengan metastasis otak dan 45% pada pasien tanpa metastasis otak. Kasus terbanyak adalah Ca Mammae *Sinistra* (57,5%), disusul Ca mammae *Dextra* (37,5%) dan Ca mammae *Bilateral* (5%). Dari *Grading*, Grade II (50%) adalah kasus terbanyak, Grade III (42,5%), Grade I (7,5%). Dari pemeriksaan *HER-2* didapatkan hasil overekspresi *HER-2* pada 37,5% sampel. Insiden overekspresi *HER-2* dalam kasus metastasis otak adalah 55% (Tabel 1).

## HASIL

**Table 1.** Karakteristik Sampel

Variabel	Metastasis Otak		Total	p Value
	Positif (Kasus) N(%)	Negatif (Kontrol) N (%)		
<b>Usia</b>				0,183
<50	12 (60)	9 (45)	21(52,5)	
>50	8 (40)	11 (55)	19(47,5)	
<b>Rerata Usia <math>\pm</math> SD</b>	48.0 $\pm$ 9,18			
<b>Diagnosis Klinis</b>				0,927
Ca mamma <i>Bilateral</i>	0 ( 0% )	2 ( 10% )	2 ( 5% )	
Ca mamma <i>Sinistra</i>	13 ( 65% )	10 ( 50% )	23 ( 57,5% )	
Ca mamma <i>Dextra</i>	7 ( 35% )	8 ( 40% )	15 ( 37,5% )	
<b>Grade</b>				0,656
I	1 ( 5% )	2 ( 10% )	3 ( 7,5% )	
II	10 ( 50% )	10 ( 50% )	20 ( 50% )	
III	9 ( 45% )	8 ( 40% )	17 ( 42,5% )	
<b>Overekspresi HER-2</b>				0,027
<b>Positif</b>	<b>11 ( 55% )</b>	<b>4 ( 20% )</b>	<b>15 ( 37,5% )</b>	
<b>Negatif</b>	<b>9 ( 45% )</b>	<b>16 ( 80% )</b>	<b>25 ( 62,5% )</b>	

Dari analisis bivariat menggunakan *chi-square* diketahui bahwa rentang usia, lokasi kanker, dan

grading tidak berhubungan secara statistik dengan metastasis otak (p: 0,344, p: 0,293. P: 0,822)

**Tabel 2.** Korelasi Overekspresi *HER-2* dengan Metastasis Otak

Variabel	Metastasis Otak	
	Positif N = 20	Negatif N = 20
Overekspresi <i>HER-2</i>		
<b>Positif</b>	<b>11 ( 55%)</b>	<b>4 ( 20% )</b>
<i>Luminal B HER-2 positive</i>	1 ( 5% )	1 ( 5% )
<i>HER-2 type</i>	10 ( 50 % )	3 ( 15% )
<b>Negatif</b>	<b>9 ( 45% )</b>	<b>16(80% )</b>
<i>Luminal A</i>	4 ( 20% )	4 ( 20% )
<i>Luminal B HER-2 negative</i>	4 ( 20% )	3 ( 15% )
<i>Triple Negative</i>	1 ( 5% )	9 (45% )
p : 0,027 ; OR : 4,889 IK95% : 1,119–19,942		

**Tabel 3.** Analisis Regresi Logistik untuk mengetahui variabel yang mempengaruhi metastasis otak

Variabel	Sig.	OR	Confidence Interval 95%	
Rentang Usia	0,047	0,909	0,827	0,999
Diagnosis Klinis	0,62	1,414	0,36	5,548
Grade	0,999	0,999	0,306	3,258
Overekspresi <i>HER-2</i>	0,012	8,802	1,913	48,042

Dari analisis bivariat menggunakan *chi-square* didapatkan bahwa Overekspresi *HER-2* secara statistik berhubungan dengan metastasis otak dengan nilai p: 0,027. OR 4,889. IK95% (1,119-19,942) (Tabel 2). Analisis Regresi Logistik (Tabel 3) pada seluruh variabel independen yang diduga berhubungan dengan metastasis otak pada penderita kanker payudara mendapatkan hasil satu variabel (Overekspresi *HER-2*) yang paling berpengaruh terhadap

metastasis otak dengan p value 0,012. OR 8,802. IK 95% 1,913-48,402.

## DISKUSI

Dalam penelitian *case-control* ini, penderita kanker payudara stadium IV diidentifikasi dari rekam medis RSUP Sanglah dan dipilih secara acak oleh peneliti. Kelompok kasus yaitu pasien metase otak dan kelompok kontrol adalah pasien tanpa metastasis otak dengan jumlah 20 sampel per kelompok. Rentang usia dalam penelitian ini adalah 27 sampai 63 tahun dengan rerata usia  $48 \pm SB$  tahun, sesuai dengan data YS yap dkk<sup>8</sup>, pada penelitian metastasis otak pada pasien dengan *HER-2* di 6 Negara (Korea, Singapura, Thailand, Malaysia, Indonesia dan Philipina) dengan usia rata-rata 48 tahun, hal ini didukung oleh data masyarakat kanker amerika bahwa angka kejadian kanker payudara meningkat tajam dengan usia 45 sampai 50<sup>8</sup>. Kanker yang disebabkan oleh *HER-2* lebih mungkin terjadi pada usia dini, dimana 15-20 % penderita kanker di bawah 50 tahun mungkin terjadi karena mutasi genetik *HER-2*<sup>9</sup>. Ca Mammae *Sinistra* adalah kasus terbanyak (57,5%), diikuti oleh Ca mammae *Dextra* (37,5%) dan Ca mammae *Bilateral* (5%). Salah satu hipotesis kanker payudara lebih sering terjadi pada payudara kiri ialah karena ukuran payudara kiri yang 20% lebih besar, dan payudara kiri dikatakan memiliki vaskularisasi yang lebih banyak, dimana hal tersebut dapat menyebabkan tumor bisa tumbuh lebih cepat<sup>10,11</sup>. Grade II (50%) adalah kasus terbanyak, diikuti Grade III (42.5%), dan Grade I (7.5%). Serupa dengan penelitian (Cortazar dkk,2016) pada pasien dengan kanker payudara di USA yaitu 54% pasien dengan Grade II, 40% Grade III dan 6% Grade I<sup>12</sup>. Pada grade II atau grade *intermediate*, sel kanker dikatakan tumbuh lebih cepat dari grade lainnya karena bentuk sel dan serupa dengan sel normal, pada grade III sel kanker sudah berubah berhubungan dengan prognosis yang buruk. Pada grade I, sel kanker terlihat paling seperti sel normal dan biasanya tumbuh lambat<sup>13</sup>. Dari pemeriksaan *HER-2* didapatkan hasil overekspresi *HER-2* pada 37,5% sampel. Berdasarkan data penelitian KalGen tahun 2011 - Feb 2012, frekuensi kasus kelompok *HER-2* (3+) ialah 36%<sup>14</sup>. Sebagai dasar utama dari penelitian ini, kami menganalisis korelasi overekspresi *HER-2* dengan metastasis otak menggunakan *chi square*, pada pengujian

didapatkan  $p = 0,027$  ( $p < 0,05$ ) yang berarti Ha diterima atau ada hubungan yang signifikan antara Overekspresi *HER-2* dan Metastasis Otak, kemudian OR 4,9 yang berarti pasien kanker payudara dengan overekspresi *HER-2* memiliki kemungkinan 4,9 kali lebih besar untuk mengalami Metastasis Otak dibandingkan pasien dengan *HER-2* negatif dengan interval IK 95% 1,119-19,942 yang berarti pasien dengan overekspresi *HER-2* memiliki kemungkinan 1,119 hingga 19,942 kali lebih tinggi untuk mengalami Metastasis Otak dibandingkan pasien dengan *HER-2* negatif. Penelitian yang sama dilakukan oleh Niikura dkk,<sup>5</sup> di Jepang dengan hasil pasien kanker payudara dengan overekspresi *HER-2* memiliki kemungkinan 2-4 kali mengalami Metastasis Otak dibandingkan pasien dengan *HER-2* negatif<sup>5</sup>. Dalam studi yang berpusat pada populasi di Kanada sebanyak 664 pasien dengan kanker payudara mendapatkan bahwa Overekspresi *HER-2* merupakan faktor risiko independen yang paling signifikan untuk mengalami Metastasis Otak daripada pasien negatif *HER-2* (9 vs 1,9%, rasio bahaya [HR], 4,23; interval kepercayaan 95% [IK], 1,84 –9,74;  $P = 0,0007$ )<sup>15</sup>.

Berdasarkan latar belakang dan tinjauan pustaka, dapat disusun pemikiran konseptual tentang peran overekspresi *HER-2* sebagai faktor risiko terjadinya metastasis otak pada penderita kanker payudara. Perlu dilakukan pemeriksaan *HER-2* pada semua pasien kanker payudara stadium IV, serta deteksi dini dengan *CT scan* pada pasien dengan overekspresi *HER-2*. Jika kita dapat mendiagnosis pasien dengan Overekspresi *HER-2* lebih dini, maka kita dapat memberikan intervensi definitif untuk memperbaiki prognosis pasien.

## **SIMPULAN**

Analisis kami menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan overekspresi *HER-2* memiliki kemungkinan 4,9 kali lebih besar untuk menjadi metastasis otak daripada pasien dengan *HER-2* Negatif.

## **SARAN**

Pemeriksaan IHC disarankan dilakukan secara rutin untuk menentukan terapi bagi pasien berdasarkan subtipe mereka. Skrining metastasis otak melalui CT scan atau MRI pada penderita Overekspresi *HER-2* dianjurkan untuk

mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang prognosis penyakit. Terapi pada kasus metastasis otak akibat overekspresi *HER-2* pada pasien kanker payudara perlu dikembangkan untuk mencapai kualitas hidup yang lebih baik dan prognostik yang lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy(WBRT). *Ann Oncol.*2010;21:942–948.
2. Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, Heimans J, et al. Brain Metastases. *C H A P T E R 30 Brain metastases.* 2011;1:437–450.
3. Chow L, Suen D, Ma KK, Kwong A. ScienceDirect Identifying risk factors for brain metastasis in breast cancer patients : Implication for a vigorous surveillance program. *Asian J Surg. Elsevier Taiwan LLC;* 2015;38(4):220–3.16.
4. Mailliez A, Bonneterre J. Brain Metastases of Her2-Positive Breast Cancer : A Case of 34 Months ' Remission with Lapatinib plus Capecitabine. *Karger AG,Basel.* 2014;555–559.
5. Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain Metastases in Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol.*2014.
6. Akhavan A, Binesh F, Heidari S. Survival of Brain Metastatic Patients in Yazd , Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.*2014;15:3571–4.
7. Chien AJ, Rugo HS. Emerging treatment options for the management of brain metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*2013;1–12.
8. Yap YS, Cornelio GH, Devi BCR, Khorprasert C, Kim SB, Kim TY, et al. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients : anti-HER2 treatments and their impact on survival. *British Journal of Cancer.* 2012;1075–82.
9. Yeh RH, Yu JC, Chu CH, Ching LH, Hung WK. Distinct MR Imaging Features of Triple-Negative Breast Cancer with Brain Metastasis. *American Society of Neuroimaging.*2014.
10. Haagensen CD. *Diseases of the Breast Philadelphia .WB Saunders .1971; Ed 2: 13.*
11. Murrell DH, Foster PJ, Chambers AF. Brain metastases from breast cancer : lessons from experimental magnetic resonance imaging studies and clinical implications. *J Mol Med.* 2014;5–12.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Castantino JP, Wolmark N , et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Oncology .* 2014:6-8.
13. John Hopkins Medicine. 2 November 2016. <https://www.breastcancercare.org.uk/information-support/facing-breast-cancer/diagnosed-breast-cancer/diagnosis/cancer-size-grade> and <http://pathology.jhu.edu/breast/grade.php> .
14. Pribadi T, Setyaningsih R. Chromogenic In Situ Hybrdiztion(CISH) HER2: Pengenalan Singkat. *Kalgenlab.*2014.
15. Tomasello G, Bedard PL, Azambuja E De, Lossignol D, Devriendt D, Piccart-gebhart

MJ. Brain metastases in HER2-positive breast cancer: The evolving role of lapatinib. *Crit Rev Oncol / Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2010;75(2):110–21.