

Korelasi Pemeriksaan *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (Her-2) dengan Stadium Klinis TNM pada Pasien Kanker Payudara di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Periode Januari 2010-Desember 2012

Achmad Fahrur Rozi Mukti*, Rachmad Sarwo Bekt***✉, Jack Roebijoso***

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker yang mematikan yang sering muncul pada wanita dan menempati urutan kedua setelah kanker paru-paru. Salah satu permasalahan utama kanker payudara ialah kesulitan dalam menentukan prognosis terkait keterlibatan proses metastasis sebagai salah satu kriteria stadium klinis TNM. Telah banyak penelitian mengenai faktor prognostik terhadap kanker payudara agar modalitas terapi kanker payudara semakin baik, salah satunya tes HER-2 melalui pemeriksaan imunohistokimia (IHK). Namun pemeriksaan ini masih relatif mahal dan sulit ditemui di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada korelasi antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis TNM pada pasien kanker payudara. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian yaitu pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 hingga Desember 2012 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel tersebut adalah jaringan kanker payudara yang telah dinilai status HER-2 melalui pemeriksaan IHK dan dilakukan penentuan stadium klinisnya. Analisis korelasi antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis TNM diuji dengan uji *Spearman's rho*. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara status HER-2 dengan stadium klinis TNM ($p = 0,871$; $r = -0,018$; $N = 89$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada korelasi yang signifikan antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis TNM pada penderita kanker payudara di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2010 sampai Desember 2012.

Kata kunci: Ekspresi HER-2, Kanker payudara, Stadium klinis TNM.

Correlation Between Examination of Human Epidermal Growth Factor-2 (HER-2) with TNM Clinical Stage on Breast Cancer Patients at Anatomical Pathology Department at dr. Syaiful Anwar Hospital in January 2010-December 2012

ABSTRACT

Breast cancer is frequently appears in women and placed at second rank after lung cancer that leads to death. One of the main problem of breast cancer is the difficulty in determining the prognosis that related to metastatic process as one of the criteria for TNM clinical stage. Numerous research on prognostic factors for breast cancer were done to get better modalities on breast cancer treatment. One of them is HER-2 test using immunohistochemistry assay. However, this assay is quite expensive and difficult to find in Indonesia. The aim of this study was to determine whether there is a correlation between HER-2 expression with TNM clinical stage in patients with breast cancer. This study was a cross sectional study conducted in anatomical pathology department of dr. Saiful Anwar hospital Malang. The samples were breast cancer patients who tested at the anatomical pathology department of dr. Syaiful Anwar hospital Malang in January 2010 to December 2012 that were fulfil the inclusion and exclusion criteria. The breast cancer tissue had been examined for HER-2 status using immunohistochemistry assay and were verified its clinical stage. The correlation between HER-2 expression with clinical stage was tested using Spearman's rho test. The result showed no significant association between HER-2 status with clinical stage ($p = 0.871$; $r = -0.018$; $N = 89$). To be concluded there was no significant correlation between HER-2 expression with clinical stage TNM in patients with breast cancer in anatomy pathology department at dr. Syaiful Anwar hospital Malang in January 2010 to December 2012.

Keywords: Breast cancer, Clinical staging TNM, HER-2 expression.

*Program Studi Pendidikan Dokter, FKUB

**Lab. Patologi Anatomi, FKUB

***Lab. Ilmu Kesehatan Masyarakat, FKUB

✉ Lab. Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Jalan Veteran Malang, 65145.
E-mail: umarfarq@gmail.com

PENDAHULUAN

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.¹ Salah satu permasalahan kanker payudara yang belum dapat terselesaikan yaitu kesulitan dalam menentukan prognosis pada kanker payudara, terkait keterlibatan proses metastasis sehingga prognosinya menjadi sangat sulit diprediksi.²

Kanker payudara terutama menyebar melalui sistem getah bening. Status histopatologis kelenjar getah bening merupakan salah satu faktor prognostik dan diagnostik yang penting pada kanker payudara. Ketika jumlah kelenjar yang positif mengalami peningkatan metastasis, maka *survival rates* secara keseluruhan menurun. Secara klasifikasi patologi, jumlah kelenjar getah bening yang positif (N) dan metastasis organ lain (M) ditunjukkan pada TNM *staging* tumor.¹

Biopsi merupakan tindakan yang standar dilakukan pada pasien yang menderita kanker payudara, bertujuan untuk mendiagnosis keterlibatan kelenjar getah bening dalam metastasis kanker payudara. Namun, cara tersebut bersifat invasif dan meninggalkan kesan tidak nyaman bagi hampir semua penderita kanker payudara.³

Etiologi dari kanker payudara yang belum jelas dan banyaknya faktor pendukung serta minimnya pengetahuan masyarakat Indonesia mengakibatkan penderita datang dalam keadaan stadium lanjut.⁴ Oleh karena penderita kanker payudara datang dalam keadaan stadium lanjut maka periode bebas penyakit dan peningkatan harapan hidup semakin rendah. Rendahnya kepatuhan pengobatan juga menyebabkan ketidakberhasilan pengobatan. Namun

dengan berkembangnya pengetahuan dan penanganan kanker payudara serta pemeriksaan faktor prognostik seperti tumor marker dan status hormonal reseptor mengakibatkan modalitas terapi kanker payudara semakin baik.⁴

Tes yang menunjukkan agresifitas pertumbuhan sel kanker adalah tes gen HER-2 (*human epidermal growth factor receptor-2*). Pasien dikatakan HER-2 positif jika pada tumor ditemukan HER-2 dalam jumlah besar. Kanker dengan HER-2 positif dikenal sebagai bentuk agresif dari kanker payudara dan memiliki perkiraan perjalanan penyakit yang lebih buruk daripada pasien dengan HER-2 negatif. Diperkirakan satu dari empat sampai lima pasien dengan kanker payudara tahap akhir memiliki HER-2 positif.⁵

Para peneliti memilih HER-2 karena kemampuan status HER-2 dalam memprediksi hasil akhir dari perjalanan kanker payudara. Selain itu, adanya ekspresi protein yang berlebihan dari gen ini dianggap sebagai suatu faktor prognostik sekaligus sebagai faktor prediktif. Dengan harapan bisa memprediksi perjalanan kanker payudara dan hasil terapi pada penderita kanker payudara.⁶

Metode yang biasa digunakan di Indonesia untuk memeriksa kadar HER-2 ialah pemeriksaan imunohistokimia (IHC). Di Indonesia pemeriksaan ini masih membutuhkan biaya yang mahal, dan tidak semua rumah sakit bisa melakukannya.⁷

Eksresi HER-2 yang berlebihan menyebabkan adanya angiogenesis pembuluh darah yang berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker.⁸ Pada sistem *staging* TNM atau stadium klinis TNM, ketika terjadi pertumbuhan sel yang berlebihan pada jaringan payudara yang mengakibatkan pembesaran tumor maka

staging TNM pada kanker payudara juga akan ikut mengalami peningkatan.⁹ Berdasarkan fakta di atas maka perlu dilakukan analisis untuk membuktikan korelasi ekspresi HER-2 dengan status stadium klinis TNM pada kanker payudara, yang diharapkan dapat memberikan parameter alternatif dalam memutuskan tatalaksana pengobatan kanker payudara.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini adalah uji diagnostik bersifat *cross sectional*, fokus penelitian pada korelasi ekspresi HER-2 terhadap status stadium klinis TNM di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Sampel diperoleh dari pengolahan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien kanker payudara yang telah dilakukan pembedahan dan pengecekan status stadium klinis TNM dan dikorelasikan dengan ekspresi HER2. Penelitian dilakukan pada Januari 2010 sampai Desember 2012. di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

Populasi penelitian ini adalah pasien penderita kanker payudara dan dibedah di Rumah Sakit dr. Syaiful Anwar Malang periode Januari 2010 sampai Desember 2012. Sampel penelitian ini adalah data rekam medis penderita kanker payudara yang telah dilakukan pemeriksaan HER-2 dengan metode imunohistokimia dan telah didiagnosis stadium klinisnya menggunakan *staging* TNM pada periode Januari 2010-Desember 2011.

Besar sampel penelitian adalah seluruh penderita kanker payudara yang telah dilakukan pemeriksaan HER-2 dengan metode imunohistokimia dan telah didiagnosis stadium klinisnya berdasarkan *staging* TNM di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang periode

Januari 2010 sampai Desember 2011 yaitu sebanyak 89 penderita.

Data sekunder dari semua pemeriksaan kanker payudara yang diperoleh, diolah melalui tahap klasifikasi terlebih dahulu sesuai dengan kriteria operasional yang sudah ditetapkan sebelumnya kemudian ditabulasikan ke dalam suatu tabel secara manual dengan menggunakan metode statistik deskriptif yang selanjutnya dilakukan analisis data dengan uji Spearman *rank* untuk mengetahui hubungan antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis *staging* TNM pada kanker payudara.

Uji statistik non parametrik Spearman *rank*, digunakan karena dengan pertimbangan bahwa kedua variabel tingkat pengukurannya adalah ordinal dan karena persebaran data kedua variabel tidak normal. Uji Spearman *rank* diamati besar, arah dan signifikansi hubungannya.

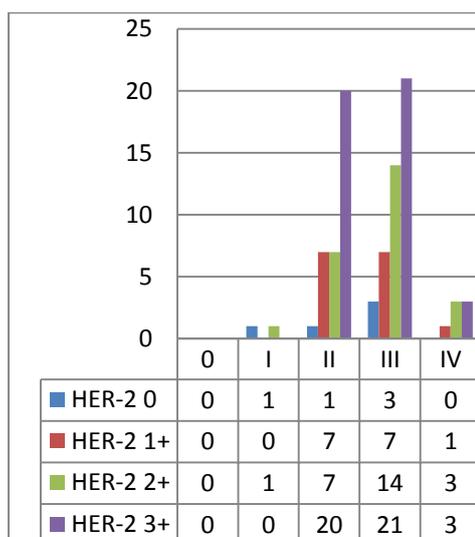
HASIL

Berdasarkan hasil data yang dikumpulkan dari rekam medis di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2012, didapatkan 225 kasus pasien penderita kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia. Usia pasien bervariasi, dengan usia termuda 28 tahun, dan yang tertua 81 tahun. Diagnosis awal, sebanyak 200 kasus (88,89 %) adalah *infiltrating ductal carcinoma*, 21 kasus (9,34 %) tidak diketahui, dan masing-masing sebanyak 1 kasus (0,45 %) adalah *infiltrating lobular carcinoma*, *invasive lobular carcinoma with metastasis*, *fibrocystic disease*, dan *invasive ductal carcinoma*. Sebanyak 135 dari 225 kasus tersebut dikeluarkan dari sampel dikarenakan data tidak lengkap dan tidak memenuhi kriteria yaitu tidak terdapatnya data hasil status stadium klinis TNM

Dari 90 kasus tersebut didapatkan distribusi kelompok usia produktif (31-50 tahun) sebanyak 44 kasus (48,89 %), dan usia menopause (di atas 50 tahun) sebanyak 46 kasus (51,11 %). Berdasarkan 90 kasus di atas, terdapat 1 kasus yang pengecualian karenan berjenis kelamin pria sehingga dalam penelitian ini hanya 89 kasus yang benar-benar memenuhi kriteria inklusi yang digunakan sebagai sampel.

Distribusi HER-2 terhadap Status Stadium klinis TNM pada Pasien Kanker Payudara

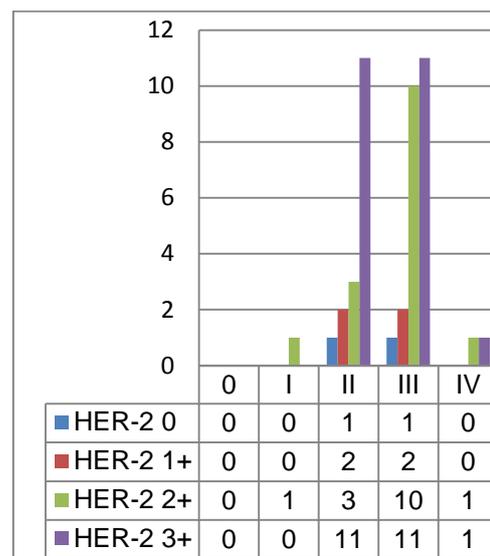
Pada Gambar 1 di bawah tampak pada kelompok kasus dengan ekspresi HER-2 nol didapatkan 1 kasus stadium klinis TNM I, 1 kasus stadium klinis TNM II, dan 3 kasus stadium klinis III. Ekspresi HER-2 1+ didapatkan 7 kasus, stadium klinis TNM II dan III, dan 1 kasus untuk stadium klinis TNM tingkat IV. Pada kelompok kasus dengan ekspresi HER-2 2+ dijumpai 1 kasus stadium klinis TNM I, 7 kasus stadium klinis TNM II, 14 kasus stadium klinis TNM III, dan 3 kasus stadium klinis TNM IV. Pada kelompok kasus dengan ekspresi HER-2 3+ didapatkan 20 kasus stadium klinis TNM II, 21 kasus stadium klinis III, dan 3 kasus stadium klinis IV.



Gambar 1. Distribusi HER-2 terhadap status stadium klinis TNM pada pasien kanker payudara

Distribusi HER-2 terhadap Status Stadium klinis TNM pada Pasien Kanker Payudara Usia Produktif (31-50 tahun)

Pada Gambar 2 di bawah menunjukkan kelompok kasus kanker payudara pada usia produktif (31-50 tahun). Berdasarkan hasil uji statistik Spearman's rho koefisien korelasinya sebesar -0,071 yang menunjukkan adanya korelasi terbalik, sangat lemah dan berdasarkan tes uji signifikansi didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p = 0,64$ [$\alpha = 0,05$]) antara stadium klinis TNM dan ekspresi HER-2.



Gambar 2. Distribusi HER-2 terhadap status stadium klinis TNM pada pasien kanker payudara usia produktif (31-50 tahun)

Distribusi HER-2 terhadap Status Stadium klinis TNM pada Pasien Kanker Payudara Usia Menopause (di atas 50 tahun)

Pada Gambar 3 di bawah tampak kelompok kasus kanker payudara pada usia menopause (> 50 tahun). Berdasarkan hasil uji statistik Spearman's rho koefisien korelasinya sebesar 0,028 yang

menunjukkan adanya korelasi yang searah, sangat lemah dan berdasarkan uji signifikansi didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p = 0,85$ [$\alpha = 0,05$]) antara ekspresi HER-2 dan stadium klinis TNM

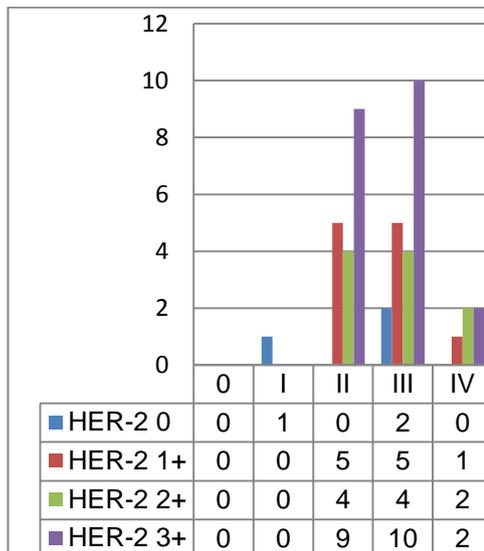


Diagram 3. Distribusi HER-2 terhadap status stadium klinis TNM pada pasien kanker payudara usia menopause (di atas 50 tahun)

Analisis Data

Pengolahan data secara statistik pada penelitian ini menggunakan metode Spearman's rho karena penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara ekspresi HER-2 dengan status stadium klinis TNM pada penderita kanker payudara. Berdasarkan hasil uji statistik Spearman's rho menunjukkan koefisien korelasi $-0,018$ yang menunjukkan adanya korelasi terbalik, sangat lemah dan berdasarkan uji signifikansi didapatkan hasil yang tidak signifikan antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis TNM.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi

Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2012, didapatkan 225 kasus pasien penderita kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan usia antara 28 hingga 81 tahun. Jumlah kasus kanker payudara yang telah didiagnosis stadium klinis TNM dan telah dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia yang sesuai dengan kriteria sebanyak 89 kasus.

Karakteristik Penderita Kanker Payudara Usia Penderita Kanker Payudara

Berdasarkan usia penderita kanker payudara yang telah diperiksa, didapatkan bahwa usia penderita karsinoma payudara paling muda berumur 28 tahun sampai dengan yang paling tua berumur 81 tahun. Hall *et al.* (2005) menyatakan bahwa usia yang menjadi faktor resiko penderita kanker payudara ialah antara usia 20-74 tahun.¹⁰ 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 usia produktif adalah sebesar 49,39 %, sedangkan usia menopause sebanyak 50,61 %.¹⁰ Pada penelitian ini diketahui bahwa proporsi jumlah pasien kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan yakni usia produktif (31-50 tahun) terdapat 44 kasus (49,43 %), sedangkan usia menopause (di atas 50) terdapat 45 kasus (50,56 %). Sehingga dapat dikatakan bahwa dari data rekam medik yang diperoleh dari Lab Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2012 sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hall *et al.*

Jumlah Penderita Kanker Payudara Stadium Lanjut (III atau IV)

Berdasarkan diagnosis stadium klinis TNM yang dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, didapatkan

sebanyak 89 sampel kanker payudara dan yang menunjukkan stadium lanjut sebanyak 52 kasus (58,42 %). Hasil yang hampir sama didapatkan sama dengan penelitian Ramli M dkk di RSCM, per tahun mendapatkan stadium IIIA & IIIB sebanyak 43,4 % dan stadium IV sebanyak 14,3 % yang merupakan stadium lanjut dengan total 57,7 %, berbeda dengan negara maju dimana kanker payudara ditemukan lebih banyak pada stadium dini.⁴

Hal ini disebabkan karena etiologi dari kanker payudara yang belum jelas dan banyak faktor pendukung terutama minimnya pengetahuan masyarakat sendiri mengenai penyakit ini. Hal ini mengakibatkan penderita datang dalam keadaan stadium lanjut, juga mungkin disebabkan karena kurangnya informasi, letak geografis, pendidikan, banyaknya iklan yang menerangkan pengobatan alternatif serta kurangnya alat diagnosis seperti mammografi, USG maupun dari segi keterampilan tenaga medis dalam mendiagnosis keganasan payudara. Jumlah kanker payudara di Indonesia di dapatkan kurang lebih 23.140 kasus baru setiap tahun (200 juta populasi).⁴

Jumlah Penderita Kanker Payudara dengan HER-2 Positif

HER-2 diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu HER-2 positif (3+/2+) dan HER-2 negatif (1+/0). HER-2 positif dan negatif dibedakan berdasarkan hasil pengecatan membran sel. Jika membran sel tercat secara menyeluruh maka dikategorikan HER-2 positif. Sebaliknya jika membran sel tidak tercat atau tercat tidak menyeluruh dikategorikan HER-2 negatif. HER-2 positif dibagi dalam dua bagian, yakni positif kuat dan positif lemah. Pada tabel 1 ditampilkan *scoring* HER-2 dan interpretasinya.

Tabel 1. 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

Dari 89 sampel yang diperiksa imunohistokimia (IHC) dan didiagnosis stadium klinis TNM ditemukan status HER-2 positif sebanyak 69 penderita (77,52 %). Hasil yang didapatkan tidak berbeda jauh dengan penelitian Asia yang mendapatkan ekspresi HER-2 positif sebesar 71,7 %. Persamaan ini disebabkan karena rata-rata pasien datang pada stadium lanjut.¹¹

Selain itu, dengan diketahui adanya protein HER-2 yang berlebihan. Rata-rata pada 25 % penderita kanker. Dengan mengetahui status HER-2 (positif atau negatif), maka dapat ditentukan apakah pasien layak untuk diterapi dengan menggunakan obat trastuzumab (HERCEPTIN) atau tidak.¹²

Hasil Korelasi Ekspresi HER-2 dengan Stadium klinis TNM pada Penderita Kanker Payudara

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.

Semua sel epitel yang normal memiliki 2 salinan gen HER-2 dan mengekspresikan reseptor HER-2 di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Pada beberapa kasus selama transformasi onkogenik, jumlah gen HER-2 meningkat sehingga menyebabkan peningkatan transkripsi mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER-2 di permukaan sel. HER-2 onkogen berhubungan dengan keagresifan tumor dan meningkatnya amplifikasi dari gen tersebut. Selain itu, juga berperan dalam tumorigenesis dan metastatis. Ekspresi gen HER-2 yang menyimpang ini dijumpai diberbagai macam kanker, namun lebih dipelajari pada kanker payudara.¹³

Amplifikasi atau peningkatan ekspresi gen HER-2 pada kanker payudara inilah yang menyebabkan peningkatan proliferasi dan metastasis, yang merupakan kriteria dari stadium klinis *staging* TNM.¹³

Berdasarkan hasil analisis data menggunakan uji statistik non-parametrik *Rank Spearman* atau *Spearman's rho*, didapatkan hasil koefisien korelasi antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis TNM pada penderita kanker payudara adalah 0,081 atau menunjukkan bahwa kedua data tersebut tidak memiliki korelasi yang bermakna.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 225 kasus pasien penderita kanker payudara di Instalasi

Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar periode Januari 2010 hingga Desember 2012. Namun akibat banyaknya kasus yang tidak memenuhi kriteria inklusi (135 kasus) dan 1 kasus tidak memenuhi kriteria eksklusif, karena tidak memiliki keterangan status stadium klinis TNM, jumlah sampel yang digunakan hanya berjumlah 89 kasus, dengan rincian HER-2 positif berjumlah 69 kasus (77,52 %), HER-2 negatif berjumlah 20 kasus (22,48 %), Stadium klinis TNM tingkat I sebanyak 2 kasus (2,24 %), stadium klinis TNM tingkat II sebanyak 35 kasus (39,32 %), stadium klinis TNM tingkat III sebanyak 45 kasus (50,56 %) dan stadium klinis TNM tingkat IV didapatkan sebanyak 7 kasus (7,86 %).

Perbedaan antara hasil penelitian dan landasan teori dapat terjadi diduga karena tidak terjadi peningkatan proliferasi dan metastasis akibat dari *over* ekspresi atau amplifikasi dari gen HER-2. Selain karena diperkirakan amplifikasi hanya terjadi sekitar 20-30 % pada kasus kanker payudara. *Over* ekspresi gen HER-2 lebih banyak terjadi pada kanker payudara dengan *grade* tinggi (pertumbuhan sel abnormal cepat) atau stadium klinis lanjut dibandingkan dengan *grade* rendah (pertumbuhan sel abnormal lambat) atau stadium klinisnya rendah.¹⁴

Pada penelitian ini, sampel pasien kanker payudara dengan data stadium klinis TNM tidak hanya dari data stadium lanjut, maka terdapat kemungkinan tidak terjadi amplifikasi gen HER-2 yang berakibat pada proliferasi dan metastasis sel kanker. Hal ini menyebabkan tidak terlihatnya hasil analisis data yang menunjukkan korelasi antara ekspresi HER-2 dengan stadium klinis TNM pada kanker payudara.

Selain itu, dikarenakan sampel diambil dari data sekunder yaitu rekam medis, maka tidak dapat dipungkiri kemungkinan terjadinya bias saat pengambilan data dari pasien sebagai data primer ke dalam data

rekam medis sehingga data tidak valid. Hal ini dapat dibuktikan dengan tidak lengkapnya data rekam medis dari instalasi Patologi Anatomi RS. Syaiful Anwar yang digunakan dalam penelitian ini. Jumlah 89 pasien juga diduga merupakan faktor yang menyebabkan signifikansi hasil perhitungan data tidak terlihat. Sementara beberapa penelitian sebelumnya tentang perbandingan ER, PR, HER-2 terhadap ukuran tumor, *histologic grade*, dan *lymph node status* pada pasien kanker payudara, menggunakan sampel dengan jumlah 150.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Pourzand *et al.* (2011) tentang korelasi status reseptor hormon termasuk HER-2 pasien kanker payudara terhadap usia dan faktor prognostik lainnya menggunakan 105 sampel pasien.¹⁶ Jika hasil analisis penelitian ini bersifat ke arah positif dengan adanya korelasi antara variabel, maka dapat diduga penyebab signifikansi hasil analisis data tidak terlihat dikarenakan jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian sedikit.

Berdasarkan hasil analisis data hasil signifikansi antara variabel HER-2 terhadap status stadium klinis TNM yaitu sebesar -0,018. Dapat disimpulkan bahwa ekspresi HER-2 memiliki korelasi terbalik, sangat lemah dan tidak signifikan ($p = 0,871$ [$\alpha = 0,05$]) dengan status stadium klinis TNM pada pasien kanker payudara.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 tidak memiliki hubungan dengan status stadium klinis TNM pada pasien kanker payudara yang diperiksa di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang Periode Januari 2010-Desember 2012.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomas P. *Breast Cancer and Its Precursor Lesions*. Thomas PA (Editor). Springer Science Business Media. 2011.
2. Parker A, Brain B, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E. 2010. Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting. Review.
3. Yiangou C, Shousha S, Sinnett HD. Primary Tumour Characteristics and Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer. *British Journal of Cancer*. 1999; 80(12):1974–1978.
4. Saing JP. Pola Ekspresi HER-2 dan Grading Histopatologi Pada Penderita Kanker Payudara di RSUP H. Adam Malik Medan. 2010. (Online). Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/21165>.
5. Seidenfeld J, Samson DJ, Rothenberg BM, Bonnel CJ, Ziegler KM, Aronson N. HER-2 Testing to Manage Patients with Breast Cancer or Other Solid Tumors. Evidence Report 172. 2008; 09-E001.
6. Pajung D. Profil Gena *her-2/neu* pada Penderita Kanker Payudara di Makassar. Tugas Akhir. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. 2007.
7. Febrianto R. Hubungan Ekspresi Estrogen Receptor (ER) terhadap Staging T (TNM) Pada Pasien Kanker Payudara (Ca-Mammae) di Rumah Sakit Saiful Anwar Periode Januari 2010 – Desember 2012. Tugas Akhir. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2013.
8. Pietras R. New Radiation Therapy for HER-2-overexpressing Breast Cancer. *California Breast Cancer Research Program*. 2003.
9. American Cancer Society (ACS). *Breast Cancer*. Philadelphia. 2011. p 2-4, 61.

10. Hall IJ, Moorman PG, Milikan RC, Newman B. Comparative Analysis of Breast Cancer Risk Factors among African-American Woman and White Women. *American Journal of Epidemiology*. 2004; 1(161).
11. Asie A, Sampepajung D. Correlation between HER-2 Expression with the Age and Histological Grading on Female Breast Cancer in Wahidin Sudirohusodo General Hospital. Makassar: Surgical Oncology Sub Division, Faculty of Medicine Hasanuddin University. 2011.
12. Balasubramaniam B. Prevalensi Kanker Payudara Pada Wanita Di RSUP H. Adam Malik Pada Tahun 2009. 2011. (Online). Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/21569>
13. Gray MJ, Gallick GE. The Role of Oncogene Activation in Tumor Progression. Mechanisms of Oncogenesis. USA: Springer. 2010. p 19-22.
14. Tang P, Wang X, Schiffhauer L, Wang J, Bourne P, Yang Q *et al*. 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*. 2006; 36(2).
15. Nisa A, Bhurgri Y, Raza F, Kayani N. 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*. 2008; 9(9):553-556.
16. Pourzand A, Fakhree MBA, Hashemzadeh S, Halimi M, Daryani A. Hormone Receptor Status in Breast Cancer and its Relation to Age and Other Prognostic Factors. *Breast Cancer*. 2011; 5:87-92.