

# HUBUNGAN ANTARA OBESITAS DENGAN RESEPTOR HORMONAL (Reseptor Estrogen dan Progesteron) DAN EKSPRESI HER-2/NEU PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RS X SURAKARTA

## *RELATIONSHIP OF OBESITY WITH HORMONAL RECEPTOR (Estrogen and Progesteron Receptor) AND HER-2/NEU EXPRESSION ON BREAST CANCER PATIENT IN RS X SURAKARTA*

<sup>1</sup>Andi Hakim, <sup>2</sup>Widyanti S., <sup>3</sup>Untung Alfianto

<sup>1</sup>Resident of Surgery. <sup>2</sup>Consultant of Oncologic Surgery. <sup>3</sup>Consultant of Neurologic Surgery. Faculty of Medicine Sebelas Maret University / RSUD dr. Moewardi Surakarta

Korespondensi: dr. Andi Hakim, Email: [dr.andihakim@gmail.com](mailto:dr.andihakim@gmail.com)

### ABSTRAK

Peningkatan berat badan atau *Body Mass Index* (BMI) bisa meningkatkan risiko kanker payudara. Wanita gemuk dengan kanker payudara berisiko 30% lebih tinggi mengalami rekurensi dan 50% lebih tinggi berisiko mengalami kematian akibat kanker payudara dibandingkan wanita dengan berat badan normal. Obesitas pada pasien kanker payudara dengan reseptor hormonal negatif dan HER-2 memiliki prognosis yang lebih buruk. Kami ingin mengetahui hubungan obesitas dengan reseptor hormonal dan ekspresi HER-2/Neu pada pasien kanker payudara di RS X Surakarta. Subjek penelitian adalah wanita pra dan pasca menopause yang diperiksa di Klinik Bedah Onkologi RS X Surakarta, dengan total sampel sebanyak 105 orang. Sampling kebetulan digunakan sebagai teknik pengambilan sampel. Jenis penelitian ini adalah analisis korelasi dengan desain penelitian *cross sectional*. Sumber data primer dikumpulkan dengan pengukuran langsung tinggi badan, berat badan, dan pemeriksaan reseptor hormonal dan HER-2/Neu dengan Immunohistokimia (IHC) dari biopsi langsung Jaringan payudara responden. Teknik yang digunakan dalam penelitian ini adalah statistik non parametrik karena data ordinal dan menggunakan analisis korelasi untuk mendapatkan hubungan antara 2 jenis variabel. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara obesitas dengan reseptor estrogen positif (RE) dan ekspresi reseptor HER-2/Neu. Namun, ada hubungan yang signifikan antara ekspresi obesitas dan ekspresi progesteron positif (RP). Tidak ada hubungan yang signifikan antara obesitas dengan reseptor hormon ER ( $p=0,991$  dan OR 1,005) dan ekspresi hormon HER-2/Neu ( $p=0,853$  dan OR 1,007). Namun, ada hubungan yang signifikan antara obesitas dengan reseptor hormonal PR ( $p=0,026$  dan OR 2,46).

**Kata kunci:** kanker payudara, obesitas, reseptor hormonal, ekspresi HER-2/Neu

### ABSTRACT

*Increase of body weight or Body Mass Index (BMI) could increase the risk of breast cancer. Obese women with breast cancer have 30% higher risk of recurrency and 50% higher risk of mortality due to breast cancer than women with normal body weight. Obesity in breast cancer patient with negatif hormonal receptor and HER-2 has poorer prognosis. We would like to know the relationship of obesity with hormonal receptor and HER-2/Neu expression in breast cancer patient in RS X Surakarta. Research subject is pre and post menopause women that being examined in Oncologic Surgery Clinic of RS X Surakarta, with 105 total of sample. Accidental sampling has being used as the sampling technique. The type of the research is correlation analytics with research design of cross sectional. Primary data sources being collected by direct measuring of body height, body weight, and examination of hormonal receptor and HER-2/Neu with Immunohistochemical (IHC) from direct biopsi of breast tissue of respondents. Technique that being used in this research is non parametric statistic due to ordinal datas and using correlation analysis to obtain the relationship between 2 types of variable. This research showed that there are no significant relationship between obesity with positif estrogen receptor (RE) and HER-2/Neu receptor expression. However, there is a significant relationship between obesity and positif progesteron receptor (RP) expression. There are no significant relationship between obesity with ER hormonal receptor ( $p=0,991$  and OR*

1,005) and HER-2/Neu hormonal expression ( $p = 0,853$  and OR 1,007). However, there is a significant relationship between obesity with PR hormonal receptor ( $p=0,026$  and OR 2,46).

**Keywords:** breast cancer, obesity, hormonal receptor, HER-2/Neu expression

## PENDAHULUAN

Berdasarkan estimasi Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC) tahun 2012, kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi (43,3%) dan persentase kematian tertinggi (12,9%) pada perempuan di dunia (AJCC, 2006). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 0,5 per 1000 perempuan, sedangkan di provinsi Jawa Tengah telah mencapai 0,7 per 1000 perempuan (Kemenkes RI, 2015).

Immunohistokimia (IHK) saat ini merupakan metode standar untuk menentukan status reseptor hormonal. Beberapa sel kanker payudara memiliki reseptor yang memungkinkan hormon atau protein masuk ke dalam sel kanker. Kanker payudara memiliki reseptor untuk hormon estrogen, progesteron, dan protein HER-2. Reseptor hormon positif pada penderita kanker payudara mewakili sebagian besar kanker payudara di dunia. Sekitar 60% sampai 75% dari wanita dengan kanker payudara dengan reseptor estrogen positif (ER+) dan 65% dari kanker ini juga memiliki reseptor progesteron positif (PR+) (Macmillan Cancer Support, 2011).

RS X merupakan salah satu rumah sakit tipe A di Jawa Tengah yang melayani beberapa kasus kanker termasuk kanker payudara. Berdasarkan sistem informasi dari RS X tahun 2016, pasien kanker sebanyak 500 orang lebih setiap bulannya. Tertinggi adalah kanker serviks dan kanker payudara. Angka tersebut tergolong tinggi dan peningkatannya mencapai 50%. Berdasarkan data kasus kanker payudara pada tahun 2014 total rawat inap 3583 pasien dan rawat jalan 9909 pasien, sedangkan tahun 2015 mengalami peningkatan dengan jumlah pasien rawat inap menjadi 4596 pasien dan 13.221 pasien rawat jalan.

Saat ini di RS X Surakarta belum ada penelitian mengenai hubungan obesitas dengan reseptor hormonal dan ekspresi HER-2/Neu pada pasien kanker payudara. Dengan harapan hasil penelitian ini dapat mengetahui keterkaitan antara obesitas terhadap reseptor hormonal yang mempengaruhi kanker payudara.

Obesitas adalah suatu kondisi medis berupa kelebihan lemak tubuh yang terakumulasi sedemikian rupa sehingga menimbulkan dampak merugikan bagi kesehatan, yang kemudian menurunkan harapan hidup dan/atau meningkatkan masalah kesehatan (Haslam, 2005). Obesitas merupakan keadaan yang menunjukkan ketidakseimbangan antara tinggi dan berat badan akibat jaringan lemak dalam tubuh sehingga terjadi kelebihan berat badan yang melampaui ukuran ideal (Sumanto, 2009). Terjadinya obesitas lebih ditentukan oleh terlalu banyaknya makan, terlalu sedikitnya aktivitas atau latihan fisik, maupun keduanya (Misnadierly, 2007).

Ekspresi dan fungsi dari ER, PR, dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) memiliki implikasi untuk terapi antiestrogen pada kanker payudara. Ada sejumlah studi menunjukkan obesitas dan reseptor kanker payudara memiliki gambaran kompleks saling ketergantungan pada status premenopause kontra menopause dan perkembangan tumor. Ada dua bentuk yang berbeda dari ER (ER $\alpha$  dan ER $\beta$ ). ER $\alpha$  adalah reseptor yang umumnya dilaporkan menyebabkan peningkatan proliferasi sel. Sedangkan ER $\beta$  dikaitkan dengan prognosis yang menguntungkan.

PR memiliki dua bentuk utama (PRA dan PRB) yang berasal dari gen tunggal melalui aktivasi dua promotor yang berbeda. Penelitian telah menunjukkan bahwa BMI berkorelasi positif dengan kedua ER (+) dan PR (+) tumor pada wanita pascamenopause. Jumlah berat badan yang diperoleh dari usia 18 atau 20 tahun juga telah berkorelasi langsung dengan kedua ER (+) dan PR (+) kanker payudara.

HER-2 adalah faktor reseptor pertumbuhan yang berperan dalam mengatur proliferasi sel dan berhubungan dengan jenis agresif kanker payudara. Kombinasi peningkatan tingkat HER-2 dan PR langsung berkorelasi dengan BMI pada wanita menopause, tetapi berbanding terbalik pada wanita premenopause. Sebaliknya ketika ekspresi HER-2 sendiri dinilai berbanding terbalik dengan BMI pada wanita pascamenopause. Ekspresi ER dan PR mungkin yang paling penting selama

tahap awal perkembangan tumor, tetapi tidak dalam perkembangan selanjutnya (Cleary, 2009).

## METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis penelitian analitik korelasi dengan desain penelitian *cross sectional*. Desain penelitian *cross sectional* adalah data yang dikumpulkan sesaat atau data diperoleh saat itu juga (Suyanto, 2009). Penelitian ini telah dilaksanakan di Sub Bagian Bedah Onkologi RS X Surakarta. Waktu penelitian ini selama 3 bulan, terhitung mulai bulan Desember 2016-Maret 2017.

Sampel dalam penelitian ini adalah perempuan pra dan pascamenopause yang diperiksa di klinik bedah onkologi RS X Surakarta. Besar sampel dalam penelitian ini dihitung berdasarkan rumus besar sampel:

Formula:

$$N = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p q}{d^2}$$

$$N = \frac{(1,96^2 \times 0,05 \times 0,95)}{0,05^2}$$

$$= 73 \text{ orang}$$

N = jumlah sample = 73 orang

Keterangan:

q = (1-0,05) = 0,95

Z<sub>1-α</sub> = dengan nilai z = 1,96 untuk α=0,05

Teknik sampling yang digunakan pada penelitian ini adalah *Accidental Sampling* dengan menggunakan kriteria Inklusi yaitu pasien kanker payudara yang pra menopause dan pasca menopause di poli bedah onkologi dan pasien yang bersedia menjadi objek penelitian dan menandatangani *informed consent*. Untuk kriteria eksklusinya penderita dengan gangguan hepar dan atau ginjal

Dalam tahap ini data diolah dan dianalisis dengan menggunakan analisis kuantitatif. Teknik analisis kuantitatif disebut juga teknik statistik, yang digunakan untuk mengolah angka, baik sebagai hasil pengukuran maupun hasil konvensi. Teknik yang digunakan dalam penelitian ini adalah statistik non parametrik karena data-data berbentuk ordinal dan menggunakan analisis korelasi untuk menghitung hubungan antara dua jenis variabel, analisis data kuantitatif pada penelitian ini terdiri dari: Analisis univariat dan bivariat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara obesitas dengan ekspresi reseptor estrogen (RE) dan reseptor HER-2/Neu yang positif, namun terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan ekspresi reseptor progesteron (RP) yang positif. Hal ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, yang mana tidak terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan ketiga ekspresi reseptor hormonal tersebut (Nanda *et al*, 2015).

Tabel 1 Hasil analisis bivariat variabel obesitas dengan ER, PR, dan Her-2/Neu

	Reseptor Estrogen			Ket
	Positif	Negatif	Total	
Non Obesitas	27	31	58	P=0,991
Obesitas	21	24	45	CI 95%= 0,460-2,193
Total	48	55	103	OR=1,005
	Reseptor Progesteron			
Non Obesitas	22	36	58	P=0,026
Obesitas	27	18	45	CI 95%= 1,105-5,452
Total	49	54		OR=2,455
	Ekspresi Her-2/Neu			
Non Obesitas	26	32	58	P=0,853
Obesitas	21	24	45	CI 95%= 0,493-2,353
Total	47	56	103	OR=1,007

Sumber: Data Primer, diolah: 11 Maret 2017

Pada analisis bivariat didapatkan persentase ekspresi RE dan RP positif lebih besar pada pasien dengan status gizi non-obese dibanding obese. Sebaliknya, ekspresi HER-2/Neu positif lebih besar pada pasien dengan status gizi obese. Nilai OR diketahui 1,005 dengan CI 95% 0,460-2,193, artinya pasien kanker payudara dengan obesitas mempunyai kemungkinan 1,005 kali untuk mengalami reseptor estrogen positif. Hasil ini juga dapat diartikan bahwa probabilitas pasien dengan obesitas untuk mengalami reseptor estrogen positif sebesar 50%, yang berarti bahwa faktor risiko wanita kanker payudara yang obesitas dan non-obesitas tidak berbeda besar risikonya terhadap reseptor estrogen positif. Hasil OR untuk ekspresi HER2/Neu tidak berbeda jauh, yaitu 1,007.

Pada kanker payudara dikenal tiga reseptor penting yaitu reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan HER2/Neu. Reseptor estrogen (ER) adalah salah satu anggota reseptor inti yang memperantarai aksi hormon estrogen di dalam tubuh. Estrogen bekerja meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel sistem reproduksi baik pada wanita dan pria. Dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan LDL, berperan penting pada perkembangan otak, penyakit autoimun, dan metabolisme tulang dan pada sisi lain, estrogen dapat memicu pertumbuhan, proliferasi, dan metastase kanker payudara. Reseptor estrogen terdiri dari 2 sub tipe yaitu, estrogen  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) dan estrogen  $\beta$  (ER  $\beta$ ). Kedua reseptor ini berbeda dalam lokalisasi dan konsentrasinya di dalam tubuh (Zullies, 2008).

*Reseptor progesteron* (PR) adalah gen yang diregulasi oleh estrogen, karena itu ekspresinya mengindikasikan adanya jalur RE yang sedang aktif. HER-2/Neu adalah faktor pertumbuhan

yang berfungsi untuk mengatur pertumbuhan sel dan diferensiasi sel. Peningkatan ekspresi gen HER-2 menggambarkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan induksi angiogenesis dan anti-apoptosis (Gray & Gallick, 2010; Grushko & Olopade, 2008). Kombinasi peningkatan tingkat HER-2 dan PR berkorelasi langsung dengan IMT pada wanita pasca menopause, tetapi berbanding terbalik pada wanita premenopause. Sebaliknya, ekspresi HER-2 sendiri dinilai berbanding terbalik dengan IMT pada wanita pascamenopause (Cleary, 2009). Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai OR pada obesitas yaitu 2,46, itu berarti wanita kanker payudara dengan obesitas meningkatkan 2,46 kali untuk mengalami reseptor progesteron positif. Hasil penelitian lain juga menunjukkan bahwa hasil uji OR diperoleh 1,8 yang berarti wanita penderita kanker payudara yang obesitas memiliki faktor risiko 1,8 kali ekspresi RP-nya positif dibandingkan non-obesitas.

## SIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas terhadap reseptor hormon ER dengan nilai  $P=0,991$  dan nilai OR 1,005, terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas terhadap reseptor hormon PR dengan nilai signifikansi  $p=0,026$  dan OR 2,46, tidak terdapat hubungan antara obesitas dengan ekspresi hormon Her-2/neu dengan nilai  $p=0,853$  dan OR 1,007.

Saran untuk peneliti selanjutnya agar dilakukan penelitian yang lanjut dengan sampel yang mempunyai faktor risiko-risiko seperti, obesitas, genetik, dan riwayat KB hormonal untuk mengetahui keterkaitan status hormonal dan ekspresi HER-2 NEU pada wanita penderita kanker payudara

## DAFTAR PUSTAKA

- AJCC (American Joint Committee on Cancer). 2006. *Cancer Staging Atlas*. USA: Springer.
- Cleary. 2010. Effect of Obesity on Breast Cancer Development., *Veterinary Pathologist* 47 (2).The American College of Veterinary Pathologist.
- Gray MJ, Gallick GE. 2010. The Role of Oncogene Activation in Tumor Progression. *Mechanisms of Oncogenesis*. USA: Springer.
- Grushko TA, Olopade OI. 2008. *Genetic Markers in Breast Tumors with Hereditary Predisposition*. Principle of Molecular Oncology. 3rd Edition. New Jersey: Humana Press
- Haslam DW, James WP. 2005. Obesity. *Lancet*; 366:1197-207
- Kemkes RI. 2015. Situasi Penyakit Kanker. Jakarta: *Buletin Jendela Kementerian Kesehatan RI*.

- Macmillan Cancer Support. 2011. Staging, Grading, and Receptors for Breast Cancer. Dalam: *Macmillan Cancer Support, Understanding Breast Cancer*.
- Misnadiarly. 2007. *Obesitas Sebagai Faktor Risiko Beberapa Penyakit*. Jakarta: Pustaka Obor Populer.
- Nanda R, Hamdani W, Seweng A. 2015. *Hubungan Obesitas dengan Reseptor Hormonal dan Ekspresi Her-2/Neu pada Penderita Kanker Payudara di Makassar*. Bagian Bedah Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Sumanto, A. 2009. *Tetap Langsing dan Sehat dengan Terapi Diet*. Jakarta: Argo Media Pustaka.
- Suyanto. 2009. *Riset Kebidanan*. Yogyakarta: Mitra Cendikia Press.
- Zullies I. 2008. *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 14, 18.