



Peran Pemeriksaan Immunohistokimia dalam Diagnosis dan Prognosis Kanker Payudara

I Made Agus Setiawan
Dokter Umum, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Kanker payudara adalah kanker dengan jumlah penderita terbanyak di Indonesia. Pemeriksaan imunohistokimia saat ini menjadi pemeriksaan penting karena dapat membantu diagnosis, menentukan terapi, dan prognosis kanker payudara.

Kata Kunci: Diagnosis, imunohistokimia, kanker payudara, prognosis.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in Indonesia. Immunohistochemistry examination is currently become an important tool in diagnosis, therapy, and prognosis of breast cancer. **I Made Agus Setiawan. The Role of Immunohistochemistry Examination in the Diagnosis and Prognosis of Breast Cancer.**

Keywords: Diagnosis, immunohistochemistry, breast cancer, prognosis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah kanker dengan prevalensi terbanyak di Indonesia. Data Globocan tahun 2020 menunjukkan jumlah kanker payudara mencapai 68.858 kasus atau sekitar 16,6% dari total 396.914 penderita kanker di Indonesia.¹ Kanker payudara dapat dikendalikan jika bisa dideteksi sedini mungkin. Namun, di Indonesia sekitar 70% pasien kanker payudara terdeteksi pada stadium yang sudah lanjut.² Hal ini tentu meningkatkan beban pembiayaan kesehatan.

Oleh karena itu, deteksi dini yang dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang patologi anatomi sangat dibutuhkan. Pemeriksaan yang lazim adalah biopsi histopatologi. Namun, kondisi tertentu memerlukan pemeriksaan lain seperti pemeriksaan imunohistokimia untuk diagnosis yang lebih akurat. Selain itu, pemeriksaan imunohistokimia juga berperan dalam menentukan lokasi primer tumor dan menentukan derajat invasi untuk menetapkan pilihan pengobatan dan prognosis.

FAKTOR RISIKO KANKER PAYUDARA

Kanker payudara paling banyak terjadi pada usia lebih tua, perempuan, serta adanya mutasi genetik BRCA 1 dan 2. Faktor risiko lain di antaranya riwayat *ductal carcinoma in situ*, indeks massa tubuh tinggi, nulipara, persalinan pertama di usia lebih dari 30 tahun, menstruasi pertama sebelum usia 13 tahun, riwayat kanker payudara atau ovarium, menopause terlambat, dan penggunaan hormon pasca-menopause.^{1,3}

Tabel. Subtipe kanker payudara berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia.³

Subtipe	Imunohistokimia	Prognosis	Karakteristik
Luminal A (71%)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reseptor progesteron (+) ■ Reseptor progesteron (+) ■ HER-2 (-) 	Baik	<ul style="list-style-type: none"> ■ Subtipe yang paling sering ■ Biasanya derajat rendah, pertumbuhan lambat, dan kurang agresif ■ Berespons terhadap terapi hormonal ■ Jarang kambuh
Luminal B (12%)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reseptor progesteron (+) ■ Reseptor progesteron (+) ■ HER-2 (+) atau (-) 	Sedang	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lebih sering berderajat lebih tinggi ■ Lebih sering kambuh dibandingkan luminal A
HER-2 positif (5%)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reseptor progesteron (-) ■ Reseptor progesteron (-) ■ HER-2 (+) 	Buruk	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tumbuh dan menyebar dengan cepat ■ Beberapa tumor dapat merespons terhadap terapi antibodi monoklonal anti-HER-2
Triplet Negatif (basal) (12%)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reseptor progesteron (-) ■ Reseptor progesteron (-) ■ HER-2 (-) 	Buruk	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lebih sering pada usia lebih muda ■ Tidak berespons terhadap terapi hormonal ataupun terapi HER-2 ■ Cenderung agresif

Alamat Korespondensi email: madeagus97@gmail.com



TIPE-TIPE KANKER PAYUDARA

Kanker payudara dapat dibedakan berdasarkan asal anatominya, yaitu *lobular* atau *ductal* dan berdasarkan ada tidaknya ekspresi reseptor estrogen dan progesteron. Selain itu, kanker payudara juga dibedakan berdasarkan ada tidaknya ekspresi *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) yang akan menentukan efektivitas terapi hormon.³

Berdasarkan tingkat invasinya, kanker payudara dibedakan menjadi dua, yaitu invasif dan non-invasif. Ada dua jenis non-invasif atau *in situ*, yaitu *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS). DCIS adalah jenis keganasan bersifat non-invasif dan non-infiltrasi pada area duktus (saluran) payudara; didapatkan pada sekitar 83% kasus *in situ*. Sedangkan LCIS adalah jenis yang lebih jarang, yaitu pada sekitar 13% kasus *in situ*; mengenai lobuli (kelenjar penghasil air susu) serta mengenai kedua sisi payudara. DCIS dan LCIS biasanya positif pada pemeriksaan reseptor hormon dan negatif terhadap HER-2.³ Jenis invasif ada dua bentuk, yaitu *infiltrating ductal carcinomas* (IDCs) dan *infiltrating lobular carcinomas* (ILCs). IDC adalah jenis kanker payudara yang paling sering dan umumnya positif pada pemeriksaan reseptor hormon dan negatif pada pemeriksaan HER-2.³ Sedangkan ILCs lebih banyak pada wanita menopause, biasanya positif pada pemeriksaan reseptor estrogen dan progesteron.^{3,4}

Pemeriksaan imunohistokimia berperan dalam menentukan subtipe kanker payudara. Empat subtipe kanker payudara dapat dilihat pada **Tabel**.

DIAGNOSIS KANKER PAYUDARA

Diagnosis kanker payudara memerlukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang seperti radiologi, biopsi patologi anatomi, dan imunohistokimia. Pada pemeriksaan fisik payudara dapat ditemukan benjolan, *dimpling* (lekukan lesung pipit disebabkan oleh tarikan tumor), *peau d'orange* (berbentuk seperti kulit jeruk disebabkan edema subkutan), eritema, edema, *blistering* (berbentuk seperti jerawat berwarna putih pada puting), ekskoriaksi, keluarnya cairan, darah, atau pus dari puting, dan retraksi puting (puting tertarik ke dalam). Kanker payudara kemudian ditentukan stadiumnya menggunakan sistem klasifikasi TNM (*tumor, nodes, dan metastasis*).^{4,5}

Beberapa diagnosis banding benjolan payudara antara lain fibroadenoma, kista payudara, papilloma intraduktal, atau perubahan fibrokista.

Pemeriksaan penunjang untuk diagnosis kanker payudara antara lain mamografi dan ultrasonografi sebagai pemeriksaan awal dan MRI pada kondisi tertentu. Pada pemeriksaan radiologi biasanya akan ditemukan gambaran massa ireguler, berbentuk spikula, kalsifikasi mikro pleomorfik, adanya distorsi anatomi, dan limfadenopati aksila.^{4,5}

Selain pemeriksaan radiologi, hendaknya dilakukan biopsi; dapat biopsi jarum halus, biopsi eksisi, biopsi stereotaktik, atau biopsi dengan tuntunan USG atau MRI. Biopsi jaringan berguna untuk menentukan *grade* tumor yang ditentukan dari gambaran diferensiasi selnya; apakah terdiferensiasi baik (tumor derajat rendah/*grade* 1) atau terdiferensiasi buruk (tumor derajat tinggi/*grade* 4). Pemeriksaan imunohistokimia dapat dikerjakan untuk melihat ekspresi reseptor hormon estrogen dan progesteron serta ekspresi HER-2. *Oncotype DX breast recurrence score* juga dapat digunakan untuk mengukur potensi penggunaan kemoterapi neoadjuvan dan mengukur potensi kekambuhan pada kanker payudara stadium awal.^{4,5}

PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA

Saat ini, penentuan faktor prognosis kanker payudara dapat dilakukan dengan pemeriksaan biologi molekuler mengingat cukup banyak pasien yang didiagnosis kanker payudara stadium awal ternyata menunjukkan gambaran metastasis saat diagnosis. Pemeriksaan reseptor hormon estrogen dan progesteron serta HER-2 merupakan penanda imunohistokimia yang bisa digunakan sebagai faktor prognosis dan faktor prediktif kanker payudara.⁵ Faktor prognosis menentukan tingkat kekambuhan pasien setelah terapi, sedangkan faktor prediktif menentukan efektivitas terapi tertentu secara spesifik.

Pemeriksaan imunohistokimia adalah pemeriksaan untuk mendeteksi adanya antigen pada jaringan melalui cara reaksi antibodi terhadap antigen jaringan.⁶ Pemeriksaan imunohistokimia sangat berguna untuk menentukan tingkat proliferasi dan apoptosis sel.⁶ Cara pemeriksaan yang banyak digunakan adalah dengan konjugasi antibodi

menggunakan enzim, seperti peroksidase atau menggunakan *fluorophore* berupa *fluorescence* atau *rhodamine*. Selanjutnya jaringan difiksasi dan diperiksa menggunakan mikroskop cahaya atau mikroskop elektron. Hasil ikatan antara antigen dan antibodi diidentifikasi dengan suatu penanda seperti enzim, fluoresin, bahan partikel, atau isotop.⁷

RESEPTOR ESTROGEN

Dalam kondisi fisiologis, payudara perempuan selalu mengalami perubahan yang diperantarai oleh estrogen. Reseptor estrogen terdiri atas dua jenis, yaitu ER α dan ER β . ER α lebih sering digunakan sebagai faktor prognosis dan faktor prediktif kanker payudara.⁵

RESEPTOR PROGESTERON

Reseptor progesteron ada dua jenis, yaitu PR-A dan PR-B. Progesteron berperan sebagai modulator fungsi estrogen. Diketahui pasien kanker payudara ER positif, tetapi tidak mengekspresikan PR akan kurang responsif terhadap terapi hormonal dibandingkan dengan yang mengekspresikan PR.⁵

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-2-NEU (C-ERBB-2)

Ada empat jenis HER, yaitu HER1, HER2, HER3, dan HER4. Peningkatan ekspresi HER2/neu menunjukkan adanya transformasi onkogenik dan tumorigenesis pada kanker payudara. Peningkatan ekspresi reseptor ini mengakibatkan proliferasi sel yang tidak terkontrol, berkurangnya apoptosis, meningkatnya motilitas sel kanker, dan meningkatnya angiogenesis. Penelitian ekspresi ER, PR, dan HER2/neu pada pasien kanker payudara tipe infiltrasi duktus menggunakan metode imunohistokimia menunjukkan ekspresi ER, PR, HER2/neu berhubungan dengan usia, ukuran tumor, dan derajat tumor.⁵ Selain itu, pasien dengan ER dan PR positif juga menunjukkan prognosis yang lebih baik daripada pasien dengan ER dan PR negatif.⁵ Kasus ER positif kuat umumnya lebih merespons terapi endokrin dibandingkan dengan yang positif rendah atau sedang.^{5,6}

PERAN IMUNOHISTOKIMIA PADA TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA

Penanganan dan prognosis kanker payudara sangat bergantung pada histologi tumor, *grade* dan stadium, penanda protein, reseptor



estrogen, reseptor progesteron, *human epidermal growth factor 2* (HER-2), dan Ki67.⁷ HER-2 merupakan protoonkogen yang mengkode reseptor faktor pertumbuhan epidermal dengan aktivitas tirosin kinase yang terletak pada kromosom 17 pada q21. Meningkatnya ekspresi HER-2 banyak ditemukan pada kanker payudara tipe invasif.⁷ Pemeriksaan HER-2 sangat diperlukan untuk menentukan terapi yang spesifik, seperti *trastuzumab*, *lapatinib*, dan *pertuzumab*, karena terapi-terapi ini hanya efektif untuk kanker payudara yang ekspresi HER-2-nya meningkat.^{7,8}

DIAGNOSIS

a. Membedakan Tumor Jinak dan Ganas

Keberadaan sel mioepitel pada lapisan duktus dan lobulus payudara digunakan untuk membedakan tumor jinak dan ganas. Sel mioepitel mudah terlihat pada payudara normal, namun bila struktur ini mengalami dilatasi dan sel-sel pelapisnya mengalami proliferasi atau kompresi maka sel mioepitel sulit diidentifikasi dengan pewarnaan rutin hematoxilin-eosin (HE), sehingga diperlukan penanda khusus, seperti p63, *smooth muscle myosin heavy chain* (SMMHC), *calponin*, CD10, *smooth muscle actin* (SMA), atau sitokeratin 5 (CK5).⁹⁻¹¹

Pada payudara normal, penanda p63 akan diekspresikan pada sel mioepitel. Pada lesi jinak atau *in situ* lapisan mioepitel masih utuh, sehingga ekspresi p63 akan positif terwarnai pada inti sel mioepitel, sedangkan pada karsinoma invasif tidak ada sel mioepitel, sehingga ekspresi p63 menjadi negatif.¹¹ *Smooth muscle myosin heavy chain* (SMMHC) merupakan komponen penyusun sel mioepitel. Pemeriksaan SMMHC negatif menunjukkan adanya kanker payudara invasif sedangkan positif berarti jinak.¹²

Calponin juga merupakan komponen penyusun sel mioepitel, sehingga sama seperti SMMHC, *calponin* negatif menandakan adanya kanker payudara invasif, sedangkan positif menandakan jinak.¹² CD10 positif menandakan tumor dengan *grade* lebih tinggi dan cenderung ditemukan pada kanker yang metastasis ke limfonodi dibandingkan dengan CD10 negatif.¹³ *Smooth muscle actin* (SMA) merupakan penanda mioepitel yang digunakan untuk diferensiasi mioepitel. SMA dapat digunakan untuk menilai keberadaan

cancer associated fibroblast (CAF) yang berperan dalam perkembangan sel kanker. SMA positif menunjukkan adanya kanker dengan prognosis buruk dibandingkan dengan yang negatif. Sitokeratin 5 (CK5) merupakan sitokin pada lapisan sel punca saluran susu. CK5 juga terekspresi pada sel kanker kelenjar dan sel kanker mioepitel. CK5 positif menunjukkan adanya kanker invasif, sedangkan negatif berarti jinak.¹²

b. Membedakan Hiperplasia Duktus dan Carcinoma In Situ

Hiperplasia duktus terdiri dari dua tipe, yaitu *usual ductal hyperplasia* (UDH) dan *atypical ductal hyperplasia* (ADH). Petanda untuk membedakan hiperplasia duktus dan *carcinoma in situ* adalah sitokeratin (CK5/6) dan ER. ADH dan *carcinoma in situ* menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan CK5/6 dan difus pada pemeriksaan ER. Sedangkan UDH menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan CK5/6 dan heterogen pada pemeriksaan ER.¹⁰

c. Membedakan Neoplasia Duktus dan Neoplasia Lobuler

Pemeriksaan *E-cadherin* digunakan untuk membedakan neoplasia duktus dengan neoplasia lobular. Neoplasia duktus menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan *E-cadherin*, sedangkan neoplasia lobular hasilnya negatif.¹⁰

d. Menentukan Tipe Neoplasma Papiler

Neoplasma papiler memiliki tiga tipe, yaitu lesi jinak, atipikal, dan invasif. Ketiga tipe tersebut dapat ditentukan dengan pemeriksaan *myoepithelial cell* (MEC).¹⁰

e. Membedakan Tumor Payudara Sebagai Tumor Primer atau Metastasis Tumor Lain

Kanker dengan sumber primer tidak diketahui asalnya mencapai 2%–5% dari semua pasien neoplasma ganas.¹⁰ Pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda organ spesifik dapat digunakan untuk menentukan lokasi tumor primer, antara lain:¹⁰

- Napsin A (paru)
- PAX8 dan WT1 (ovarium)
- CDX2 dan SATB2 (saluran cerna)
- GCDFP-15 dan mammaglobulin (payudara)

Omar, *et al*, menggunakan sitokeratin sebagai penanda utama untuk menentukan tumor primer. Dalam penelitian tersebut, CK7 dan

CK20 dipilih untuk menentukan distribusi spesifik ke organ yang berbeda; berhasil meningkatkan deteksi asal primer kanker.¹⁴

TERAPI

Pada terapi hormonal, pemeriksaan imunohistokimia dengan hasil reseptor hormon positif menjadi faktor prediktif utama dalam menentukan terapi. Sedangkan untuk menentukan terapi target, pemeriksaan imunohistokimia lebih menggunakan tampilan HER-2. Kanker payudara tipe luminal A menunjukkan tampilan reseptor hormon positif dan menjadi faktor prediktif utama untuk terapi hormonal. Sedangkan tipe HER-2 positif menunjukkan tampilan reseptor hormon negatif dan menjadi penentu terapi target.¹⁰

PROGNOSIS

Ekspresi reseptor hormon steroid pada sel tumor menentukan perjalanan penyakit. Kanker payudara tipe luminal A memiliki prognosis dan angka harapan hidup lebih baik dibandingkan dengan tipe tripel negatif dan HER-2 positif yang bersifat lebih agresif dengan hasil tidak menguntungkan.^{14,15}

Meskipun evaluasi ekspresi HER-2 banyak dikerjakan pada pemeriksaan imunohistokimia, variasi subjektivitas karena perbedaan penggunaan antibodi dan metode interpretasi masih terjadi. Penggunaan metode *assay* untuk menunjukkan ekspresi mRNA dapat menghindari subjektivitas tersebut.⁷ Penelitian Behairy, *et al*, pada sediaan patologi pasien kanker payudara menunjukkan kesesuaian tinggi antara hasil penilaian HER-2 menggunakan diagnosis berbasis RT-qPCR dibandingkan dengan IHC.⁷

Selain dengan metode konvensional, pemeriksaan *biomarker* imunohistokimia dengan metode analisis yang lebih mutakhir, seperti *digital image analysis* (DIA), dapat memberikan hasil pengukuran yang lebih akurat.¹⁶ Pada metode ini, segmentasi jaringan berbasis piksel dilakukan dengan menggunakan penanda fluoresen untuk mendeteksi adanya sitokeratin dan α -katenin yang kemudian dianalisis berdasarkan algoritma, sehingga didapatkan jumlah protein yang terekspresi secara otomatis. Pemeriksaan ER secara otomatis menghasilkan gambaran informasi yang lebih baik dan signifikan dibandingkan



dengan penentuan skor secara konvensional berdasarkan ahli patologi.¹⁶ Meski demikian, pemeriksaan imunohistokimia yang saat ini banyak dilakukan biayanya lebih murah jika dibandingkan dengan metode analisis genetik molekuler.

SIMPULAN

Peran pemeriksaan imunohistokimia khususnya untuk deteksi dini makin penting, karena dapat membantu menegakkan diagnosis lebih akurat, menentukan pilihan terapi dan menentukan prognosis. Dengan

demikian, kasus kanker payudara diharapkan dapat ditemukan pada stadium dini, sehingga dapat meningkatkan usia harapan hidup.

DAFTAR PUSTAKA

1. Breast Cancer Facts and Figures 2017-2018. American Cancer Society [Internet]. 2017. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kanker payudara paling banyak di Indonesia, Kemenkes targetkan pemerataan layanan kesehatan [Internet]. 2022. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/22020400002/kanker-payudara-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan.html>
3. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *J Am Acad Physician Assistant* 2019;32(10):13-7.
4. Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: A review. *Biotechnic and Histochemistry* 2019;95:71-91.
5. Chand P, Garg A, Singla V, Rani N. Evaluation of immunohistochemical profile of breast cancer for prognostics and therapeutic use. *Nigerian J Surg*. 2018;24:100-6.
6. Magaki S. An introduction to the performance of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:289-98.
7. Behairy M, Gabal SM, Negm MS. Breast cancer human epidermal growth factor receptor 2 mRNA molecular testing compared to immunohistochemistry with correlation to neoadjuvant therapy response. *Macedonian J Med Sci*. 2022;10(A):352-6.
8. Adanilife A, Amegbor K, Doh K, Darre T. Breast cancer in Togolese women: Immunohistochemistry subtypes. *BMC Women's Health* 2020;20:261.
9. Ariabod V, Sohooli M, Shekouhi R, Payan K. Assessment of breast cancer immunohistochemical properties with demographics and pathological features: A retrospective study. *Int J Cancer Manag*. 2021;14:1-7.
10. Sahay A, Patil A, Desai S.B. How we use immunohistochemistry to arrive at a diagnosis in breast lesions. *Ind J Med Paediatric Oncol*. 2022;43:114-9.
11. Hartati L, Lubis ND, Lukito JS. Akurasi P63 dalam membedakan lesi epitel jinak dan lesi epitel ganas payudara. *Maj Patologi* 2012;21(1):32-7.
12. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):382-92.
13. Louhichi T, Saad H, Dhiab MB, Ziadi S, Trimeche M. Stromal CD10 expression in breast cancer correlates with tumor invasion and cancer stem cell phenotype. *BMC Cancer* 2018;18(49):1-9.
14. Omar E, Husain NE, Ismail A. The role of immunohistochemistry in the workup of malignant neoplasms of unknown primary origin at Khartoum Oncology Hospital. *Asian Pac J Cancer Care* 2021;6(4):441-7.
15. Li Z, Dabbs DJ. Avoiding "false positive" and "false negative" immunohistochemical results in breast pathology. *Pathobiology* 2022;89:309-23.
16. Zilenaite, Rasmusson A, Augulis R, Besusparis J, Laurinaviciene A, Plancoulaine B, et al. Independent prognostic value of intratumoral heterogeneity and immune response features by automated digital immunohistochemistry analysis in early hormone receptor-positive breast carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2020;10:1-13.