

HUBUNGAN EKSPRESI ER, PR, HER2, DAN KI-67 DENGAN KEJADIAN REKURENSI 2 TAHUNAN PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI PADANG, SUMATERA BARAT

Muhammad Farhan Fadhillah¹, Fathiya Juwita Hanum²

¹Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

²Departemen Radioterapi, Rumah Sakit Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Email: muhammadfarhanfadhillah@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :28-01-2025

Revised :11-02-2025

Accepted :17-02-2025

Keywords: Kanker payudara, DFS, ER, PR, HER2, Ki-67

DOI: <https://doi.org/10.62335>

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer worldwide, particularly among women. In Indonesia, mortality and recurrence rates for breast cancer remain high. Several factors influence recurrence and mortality in breast cancer patients. One of the prognostic factors that play a role in treatment and disease progression is the expression of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2), and Ki-67. Disease-free survival (DFS) serves as an indicator for measuring the period free from cancer until recurrence occurs. This study is analytical research with a retrospective cross-sectional approach. The sample consisted of 58 breast cancer patients at Universitas Andalas Hospital in Padang. The patients were monitored for two years to evaluate the likelihood of recurrence. The analysis was conducted using the Kaplan-Meier method and Log Rank test to assess DFS, while the relationship between variables and recurrence was analyzed using the chi-square test. The Kaplan-Meier analysis revealed that the ER(+) and PR(+) groups had better two-year DFS compared to the negative groups. Conversely, the HER2(+) group exhibited a higher recurrence rate than the negative group. Patients with high Ki-67 expression had lower DFS than those with low Ki-67 expression. However, based on the Log Rank test, no significant differences were found among the subvariables over two years. Additionally, the chi-square analysis showed no significant association between the expression of ER, PR, HER2, and Ki-67 with recurrence within two years. Therefore, although no statistically significant differences

were observed, patients with ER(+), PR(+), HER2(-), and low Ki-67 expression tended to have a lower recurrence rate.

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi di dunia, terutama pada wanita. Di Indonesia, tingkat kematian dan kekambuhan akibat kanker payudara masih tergolong tinggi. Berbagai faktor dapat mempengaruhi kekambuhan dan angka kematian pasien kanker payudara. Salah satu faktor prognostik yang berperan dalam penanganan dan perkiraan perjalanan penyakit adalah ekspresi Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2), serta Ki-67. Disease-free survival (DFS) digunakan sebagai indikator untuk mengukur periode bebas kanker hingga terjadinya kekambuhan. Penelitian ini bersifat analitik dengan pendekatan cross-sectional retrospektif. Sampel yang digunakan terdiri dari 58 pasien kanker payudara di Rumah Sakit Universitas Andalas Padang. Para pasien dipantau selama dua tahun untuk mengevaluasi kemungkinan terjadinya kekambuhan. Analisis dilakukan menggunakan metode Kaplan-Meier dan uji Log-Rank untuk mengevaluasi DFS, sementara hubungan antara variabel dengan kekambuhan dianalisis menggunakan uji chi-square. Hasil analisis Kaplan-Meier menunjukkan bahwa ER(+) dan PR(+) memiliki DFS dua tahun yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok negatif. Sebaliknya, HER2(+) mengalami kekambuhan lebih tinggi dibandingkan kelompok negatif. Ekspresi Ki-67 yang tinggi menunjukkan DFS yang lebih rendah dibandingkan mereka dengan ekspresi Ki-67 yang rendah. Namun, berdasarkan uji Log Rank, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara subvariabel dalam kurun waktu dua tahun. Selain itu, analisis chi-square juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi ER, PR, HER2, dan Ki-67 dengan kekambuhan dalam dua tahun. Dengan demikian, meskipun tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik, pasien dengan ER(+), PR(+), HER2(-), dan ekspresi Ki-67 yang rendah cenderung memiliki tingkat kekambuhan yang lebih rendah.

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling sering terjadi di dunia, terutama pada wanita. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker ini menempati peringkat pertama dalam insidensi global, dengan persentase 11,7% atau sekitar 2,2 juta kasus. Sementara itu, angka kematian akibat kanker payudara di seluruh dunia berada di posisi kelima, dengan tingkat kematian sebesar 6,9% atau sekitar 684 ribu kasus. (Barbieri, 2019) Di Indonesia, kanker payudara merupakan jenis kanker paling umum, menyumbang 16,6% dari seluruh kasus keganasan. Pada wanita, kanker ini menjadi penyebab utama keganasan dengan persentase 30,8%, atau sekitar 65

ribu kasus. Sementara itu, angka kematian akibat kanker payudara di Indonesia berada di posisi kedua setelah kanker paru, dengan proporsi 9,6% dari total kematian akibat kanker.(The Global Cancer Observatory, 2020)

Kanker payudara umumnya terdiagnosis pada usia 55 hingga 64 tahun, dengan usia median 61 tahun. Kasus yang terjadi pada individu di bawah usia 40 tahun tergolong jarang dengan persentase kurang dari 5%. Insidensi kanker ini cenderung menurun setelah menopause. Selain pada wanita, kanker payudara juga dapat terjadi pada pria, dengan perkiraan insidensi sekitar 1% dari total kasus.(Rojas & Stuckey, 2016) Menurut data *American Cancer Society*, pada tahun 2020 terdapat 2.620 kasus kanker payudara pada pria di Amerika Serikat, dengan angka kematian mencapai 526 jiwa.(Khan & Tirona, 2021)

Untuk mencapai tujuan kuratif dalam pengobatan kanker payudara, pemilihan terapi yang tepat sangat penting dan harus didasarkan pada analisis faktor prognostik. Faktor prognostik merupakan ukuran atau parameter yang diketahui saat diagnosis dan berhubungan dengan risiko kekambuhan serta tingkat kelangsungan hidup pasien. Faktor ini terbagi menjadi beberapa aspek, termasuk faktor tumor, seperti stadium, histopatologi, dan subtipe klinis, serta faktor pasien, seperti usia, jenis kelamin, dan ras.(Ramli, 2015)

Hormon estrogen berperan krusial dalam perkembangan sel kanker payudara. Sebagian besar kasus kanker payudara bersifat bergantung pada estrogen (estrogen-dependent) dan mengekspresikan reseptor estrogen untuk tumbuh. Namun, proses ini dapat dicegah dengan pemberian modulator anti-estrogen, seperti tamoxifen dan *aromatase inhibitor*, yang berfungsi menghambat produksi estrogen. Dengan demikian, pertumbuhan dan proliferasi sel kanker dapat ditekan, sehingga meningkatkan kontrol baik secara lokal maupun sistemik.(Saha & Vadlamudi, 2012) Seperti halnya reseptor estrogen, kanker payudara yang mengekspresikan PR juga bergantung pada hormon progesteron untuk tumbuh dan berkembang. PR menjadi faktor penting dalam menentukan efektivitas terapi endokrin. Penggunaan *aromatase inhibitor* dapat memberikan hasil terapi yang lebih optimal serta diharapkan mampu mengurangi risiko kekambuhan kanker payudara.(Li, 2022)

HER2 adalah reseptor yang secara normal berfungsi dalam mengatur pertumbuhan dan perbaikan sel. Namun, pada pasien kanker payudara dengan overekspresi HER2, terjadi proliferasi sel yang tidak terkontrol. Selain itu, HER2 berperan dalam meningkatkan tingkat keganasan dengan memperburuk diferensiasi kanker akibat tingginya indeks mitotik. Kondisi ini meningkatkan risiko metastasis jauh dan kekambuhan, yang berdampak pada prognosis pasien yang lebih buruk.(Rahma & Nisa, 2018)

Ki-67 merupakan penanda prognostik penting pada kanker payudara. Pasien dengan tingkat ekspresi Ki-67 yang tinggi cenderung memiliki karakteristik klinis dan histopatologi yang lebih agresif dibandingkan dengan pasien yang memiliki Ki-67 rendah. Selain itu, tingkat OS dan DFS pada pasien dengan Ki-67 tinggi lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang memiliki Ki-67 rendah.(Mannel, 2016)

Pada Juni 2018, Rumah Sakit Universitas Andalas meresmikan Instalasi

Radioterapi untuk meningkatkan pelayanan kepada masyarakat. Rumah sakit ini dilengkapi dengan fasilitas radioterapi canggih, termasuk *Computed Tomography (CT) Simulator*, C-ARM, Brakhiterapi, dan *Linac*, yang digunakan untuk menangani berbagai jenis kanker, seperti kanker payudara, nasofaring, serviks, metastasis tulang, paru, dan mata. Dengan adanya fasilitas ini, rumah sakit dapat memberikan layanan tidak hanya bagi masyarakat di Kota Padang, tetapi juga bagi pasien dari berbagai rumah sakit di Sumatera. (Rumah Sakit Universitas Andalas, 2018)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik dengan desain cross-sectional retrospektif. Data penelitian diperoleh dari dua sumber, yaitu data sekunder melalui rekam medis pasien dan data primer melalui wawancara dengan pasien kanker payudara yang selesai menjalani terapi di Rumah Sakit Universitas Andalas. Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Universitas Andalas dalam rentang waktu Februari 2022 hingga Februari 2023.

Populasi penelitian mencakup seluruh pasien yang didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter spesialis bedah onkologi dan telah menjalani terapi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang telah menyelesaikan terapi minimal selama 24 bulan. Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap, terutama terkait data reseptor estrogen, reseptor progesteron, HER2, dan Ki-67, serta pasien dengan kanker payudara stadium 4 yang *disease-free survival*-nya tidak dapat dinilai. Jumlah minimal sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Lemeshow, dan hasil perhitungan menunjukkan bahwa diperlukan setidaknya 35 pasien kanker payudara sebagai sampel penelitian.

Data dianalisis menggunakan program SPSS. Analisis Kaplan-Meier digunakan untuk menilai DFS pasien, sedangkan perbedaan antar subvariabel dianalisis menggunakan uji Log Rank. Variabel dengan nilai P Log Rank $< 0,05$ dianggap memiliki perbedaan yang signifikan. Selain itu, analisis chi-square digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara variabel dengan kejadian kekambuhan kanker payudara. Nilai P chi-square $< 0,05$ dianggap memiliki hubungan yang bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Didapatkan 58 pasien kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi.

Distribusi frekuensi

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik imunohistokimia kanker payudara

Karakteristik		Frekuensi (n=58)	Persentase (%)
ER	Positif	34	58,6
	Negatif	24	41,4
PR	Positif	31	53,4
	Negatif	27	46,6
HER2	Positif	43	74,1
	Negatif	15	25,9

Ki-67	< 20%	13	22,4
	≥ 20%	45	77,6

Singkatan: ER, Estrogen Receptor; PR, Progesterone Receptor; HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Ki-67, Antigen Kiel-67

Dalam penelitian ini, jumlah pasien dengan ekspresi ER positif lebih banyak ditemukan, yaitu sebanyak 34 pasien, dibandingkan dengan pasien dengan ER negatif yang berjumlah 24 pasien. Studi serupa oleh Anne S. Reiner et al. (2017) juga mengungkapkan bahwa kanker payudara lebih sering didiagnosis dengan ER positif, yaitu sebesar 45%, sedangkan ER negatif sebanyak 29%. (Reiner, 2017) Temuan serupa juga dilaporkan oleh Maged Abdelfattah Ali Algazzar et al. (2020), yang melaporkan bahwa pasien dengan ER positif mencapai 73,3%. (Algazzar, 2020) Perbedaan ini kemungkinan berkaitan dengan usia pasien, di mana pasien kanker payudara yang berusia lebih dari 40 tahun cenderung lebih sering mengekspresikan reseptor hormonal dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. (Alzaman, 2016)

Berdasarkan karakteristik ekspresi PR, jumlah pasien dengan PR positif lebih banyak ditemukan, yaitu sebanyak 31 pasien, dibandingkan dengan PR negatif yang berjumlah 27 pasien. Hasil serupa juga diperoleh dalam penelitian oleh Anne S. Reiner et al. (2017), yang menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan PR positif lebih tinggi dibandingkan dengan PR negatif, yaitu sebesar 45% berbanding 29%. (Reiner, 2017) Sama seperti ER, pasien dengan usia di atas 40 tahun cenderung memiliki ekspresi reseptor hormonal yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. (Alzaman, 2016) Di Instalasi Radioterapi Rumah Sakit Universitas Andalas, pasien kanker payudara yang lebih tua lebih sering ditemukan dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.

Dalam hal ekspresi HER2 pada pasien kanker payudara, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan HER2 positif lebih banyak ditemukan, yaitu sebanyak 43 pasien, dibandingkan dengan pasien dengan HER2 negatif yang berjumlah 15 pasien. Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian Marianne Gnanamuttupulle et al. (2021), yang menemukan bahwa 44% pasien kanker payudara memiliki HER2 positif, sementara 44% lainnya memiliki HER2 negatif, dan 12% pasien berada dalam kategori meragukan dengan skor +2 pada Herceptest. (Gnanamuttupulle, 2021) Temuan serupa juga dilaporkan oleh Daan Khambri et al. (2015), yang menunjukkan bahwa pasien dengan HER2 positif berjumlah 35,8%. (Khambri, 2016)

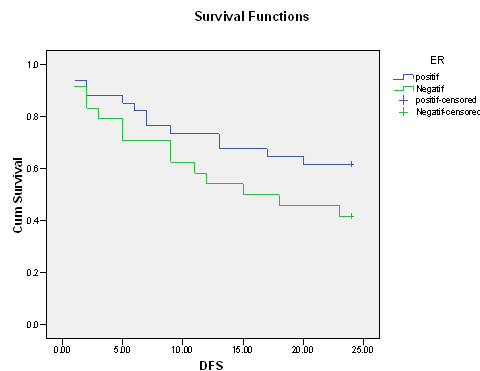
Berdasarkan ekspresi Ki-67, penelitian ini menunjukkan bahwa pasien kanker payudara lebih sering memiliki pulasan Ki-67 sebesar $\geq 20\%$, yaitu sebanyak 43 pasien, dibandingkan dengan pasien dengan pulasan $< 20\%$, yang berjumlah 13 pasien. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Elkablawy et al. (2016), yang mengungkapkan bahwa 73,9% pasien kanker payudara memiliki ekspresi Ki-67 tinggi, dengan pulasan lebih dari 25%. (Elkablawy, 2016) Hal ini kemungkinan berkaitan dengan hubungan antara Ki-67 dan mutasi gen p53, yang berperan dalam perkembangan kanker payudara. Dalam kondisi normal, p53 menghambat transkripsi gen pada daerah *promotor Sp1-binding sites*, dengan dua kemungkinan mekanisme regulasi, yaitu melalui represi transkripsi pada *promotor Ki-67* serta interaksi langsung antara p53 dan Sp1 pada daerah *binding sites promotor Ki-67*. (Li, 2015)

Hubungan ER dengan rekurensi kanker payudara

Tabel 2. Hasil analisis kaplan-meier, log-rank, dan chi-square ER terhadap kekambuhan

ER	Mean dalam bulan				P Log-Rank	P Chi-square
	Perkiraan	Standar Error	95% CI			
			Batas Bawah	Batas Atas		
Positif	17,85	1,48	14,95	20,76	0,137	0,131
Negatif	14,83	1,89	11,13	18,53		

Pasien dengan ekspresi ER positif menunjukkan DFS yang lebih baik dibandingkan dengan pasien ER negatif. DFS pada pasien ER positif mencapai 61,8%, sedangkan pada pasien ER negatif hanya sebesar 41,7%. Hasil uji log-rank menunjukkan nilai p sebesar 0,137, yang mengindikasikan tidak adanya perbedaan signifikan antara status ER dan kekambuhan pasien. Selain itu, hasil uji chi-square sebesar 0,131 juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status ER dan kekambuhan dalam kurun waktu dua tahun.



Gambar 1. DFS ER positif dan negatif

Berbeda dengan hasil penelitian ini, studi yang dilakukan oleh Oshi et al. (2020) justru menemukan perbedaan yang signifikan dalam DFS dalam pemantauan lima tahun berdasarkan status ER, dengan nilai p sebesar 0,004. Studi tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan ER positif memiliki DFS yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki ER. (Oshi, 2020)

Hormon estrogen memiliki peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Sebagian besar kanker payudara pada awalnya bergantung pada estrogen untuk tumbuh dan mengekspresikan reseptor estrogen. Namun, proses ini dapat dicegah dengan pemberian modulator anti-estrogen spesifik seperti tamoxifen dan inhibitor aromatase, yang berfungsi menghambat produksi estrogen. Dengan demikian, pertumbuhan dan proliferasi sel kanker dapat ditekan, sehingga meningkatkan kontrol lokal maupun sistemik pada pasien. Mekanisme inilah yang diduga menjadi alasan

mengapa pasien dengan ER positif memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan pasien ER negatif.(Saha, 2012)

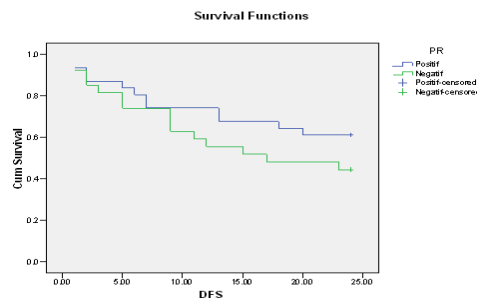
Meskipun dalam penelitian ini hasil yang diperoleh tidak signifikan, ditemukan bahwa pasien dengan ER positif memiliki DFS yang lebih baik dibandingkan dengan pasien ER negatif. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh durasi pemantauan yang relatif singkat, yakni hanya 24 bulan.

Hubungan PR dengan rekurensi kanker payudara

Tabel 3. Hasil analisis kaplan meier, log-rank, dan chi-square PR terhadap kekambuhan

PR	Mean dalam bulan				P Log-Rank	P Chi-square
	Perkiraan	Standar Error	95% CI			
			Batas Bawah	Batas Atas		
Positif	17,77	1,57	14,69	20,86	0,216	0,2
Negatif	15,26	1,76	11,82	18,70		

Pada pasien dengan PR positif, DFS menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pasien PR negatif. Pasien dengan PR positif memiliki DFS sebesar 61,3%, sedangkan pasien dengan PR negatif memiliki DFS sebesar 44,4%. Hasil uji log-rank test menunjukkan nilai p sebesar 0,216, yang mengindikasikan tidak adanya perbedaan signifikan antara PR dan kekambuhan pasien. Selain itu, hasil uji chi-square juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi PR dan kekambuhan dalam kurun waktu dua tahun.



Gambar 2. DFS PR positif dan negatif

Berbeda dengan temuan dalam penelitian ini, studi yang dilakukan oleh Yao et al. (2017) menemukan adanya hubungan yang signifikan antara PR dengan DFS, dengan nilai p kurang dari 0,001 untuk keduanya. Studi tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan PR positif memiliki DFS yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien PR negatif.(Yao, 2017) Seperti halnya ekspresi reseptor estrogen (ER), kanker payudara yang mengekspresikan PR bergantung pada hormon progesteron untuk tumbuh dan berkembang. PR menjadi faktor penting dalam menentukan respons terhadap terapi endokrin. Pemberian *aromatase inhibitor* diketahui dapat memberikan hasil yang lebih baik serta berpotensi mencegah kekambuhan kanker payudara. Faktor inilah yang

kemungkinan berkontribusi terhadap tingginya nilai OS dan DFS pada pasien PR positif dibandingkan dengan pasien PR negatif.(Li, 2022)

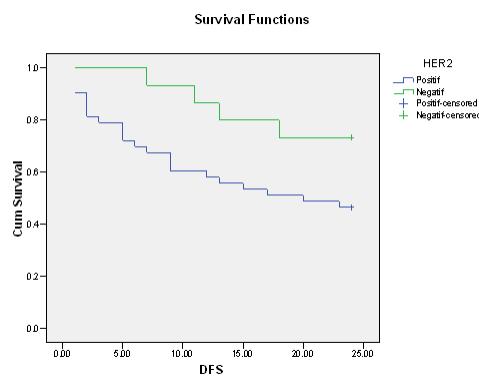
Meskipun hasil penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan, pasien dengan PR positif tetap memiliki DFS yang lebih baik dibandingkan dengan pasien PR negatif. Salah satu faktor yang mungkin memengaruhi hasil ini adalah durasi pemantauan yang relatif singkat, yaitu hanya 24 bulan.

Hubungan HER2 dengan rekurensi kanker payudara

Tabel 4. Hasil analisis kaplan meier, log-rank, dan chi-square HER2 terhadap kekambuhan

HER2	Mean dalam bulan				P Log-Rank	P Chi-square
	Perkiraan	Standar Error	95% CI			
			Batas Bawah	Batas Atas		
Positif	15,12	1,45	12,28	17,96	0,062	0,073
Negatif	20,87	1,44	18,04	23,69		

Pasien dengan status HER2 positif menunjukkan DFS yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien HER2 negatif. DFS pada pasien HER2 positif tercatat sebesar 46,5%, sedangkan pada pasien HER2 negatif mencapai 73,3%. Hasil uji log-rank DFS dalam penelitian ini menunjukkan nilai p sebesar 0,062, yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara ekspresi HER2 dan kekambuhan penyakit. Selain itu, hasil uji chi-square juga menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi HER2 dan kekambuhan pasien dalam kurun waktu 24 bulan.



Gambar 3. DFS HER2 positif dan negatif

Penelitian yang dilakukan oleh Colleoni et al. (2008) menunjukkan adanya hubungan signifikan antara ekspresi HER2 dan DFS, dengan hasil DFS pada pasien HER2 yang mengalami overekspresi sebesar 45%, dibandingkan dengan 63% pada pasien HER2 negatif. 21 HER2 adalah reseptor yang berperan dalam mengatur pertumbuhan dan perbaikan sel dalam kondisi normal. Namun, pada pasien kanker

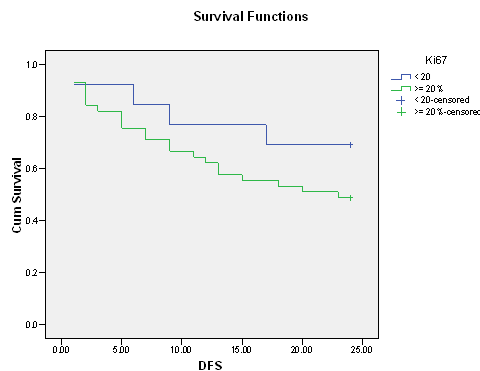
payudara yang mengalami overekspresi HER2, terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali.(Colleoni, 2008) Selain itu, HER2 berkaitan dengan perubahan tingkat diferensiasi kanker yang semakin buruk akibat peningkatan indeks mitotik pasien. Kondisi ini meningkatkan risiko metastasis jauh dan kekambuhan, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap prognosis yang lebih buruk pada pasien. Faktor inilah yang kemungkinan menyebabkan pasien dengan HER2 positif memiliki OS dan DFS yang lebih rendah dibandingkan pasien HER2 negatif.(Rahma & Nisa, 2018)

Meskipun dalam penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna dalam kurun waktu 24 bulan, pasien dengan HER2 positif tetap menunjukkan DFS yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien HER2 negatif. Salah satu kemungkinan penyebabnya adalah durasi pemantauan yang relatif singkat, yakni hanya 24 bulan. Hubungan Ki-67 dengan rekurensi kanker payudara

Tabel 5. Hasil analisis kaplan meier, log-rank, dan chi-square Ki-67 terhadap kekambuhan

Ki-67	Mean dalam bulan				P Log-Rank	P Chi-square
	Perkiraan	Standar Error	95% CI			
			Batas Bawah	Batas Atas		
< 20%	19,15	2,21	14,83	23,48	0,233	0,195
≥ 20%	15,87	1,37	13,19	18,55		

Pasien dengan ekspresi Ki-67 yang tinggi menunjukkan DFS yang lebih rendah, yaitu sebesar 48,9%, dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi Ki-67 rendah yang memiliki DFS sebesar 69,2%. Hasil uji log-rank untuk DFS menunjukkan nilai p sebesar 0,223, yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dalam DFS pasien berdasarkan status Ki-67. Selain itu, hasil uji chi-square menunjukkan nilai sebesar 0,195, yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi Ki-67 dan kekambuhan pasien



Gambar 4. DFS Ki-67 < 20% dan ≥ 20%

Penelitian yang dilakukan oleh Wang et al. (2016) menemukan hasil yang berbeda, di mana OS dan DFS tiga tahun pasien menunjukkan hubungan yang signifikan dengan

ekspresi Ki-67 ($p=0,000$ untuk OS dan $p=0,001$ untuk DFS). Dalam penelitian tersebut, pasien dengan ekspresi Ki-67 tinggi memiliki OS yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan Ki-67 rendah. Selain itu, DFS pasien dengan ekspresi Ki-67 tinggi juga lebih rendah dibandingkan dengan pasien Ki-67 rendah, dengan persentase masing-masing 78,4% dan 90,8%. (Wang, 2016) Hal ini kemungkinan disebabkan oleh peran Ki-67 sebagai antigen yang aktif selama siklus sel berlangsung tetapi tidak berfungsi ketika sel berada dalam fase istirahat. Ekspresi protein Ki-67 dikaitkan dengan tingkat proliferasi sel kanker. Semakin tinggi ekspresi Ki-67, semakin cepat proliferasi sel kanker terjadi, yang pada akhirnya meningkatkan risiko kekambuhan dan memperburuk prognosis kanker payudara. (Li, 2015)

Meskipun hasil penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan, pasien dengan ekspresi Ki-67 tinggi tetap memiliki DFS yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi Ki-67 rendah. Salah satu kemungkinan penyebabnya adalah durasi pemantauan yang relatif singkat, yaitu hanya 24 bulan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi ER, PR, HER2, dan Ki-67 dengan kejadian rekurensi dalam dua tahun pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Universitas Andalas. Meskipun demikian, pasien dengan ER positif dan PR positif cenderung memiliki tingkat DFS yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan ER negatif dan PR negatif. Sebaliknya, pasien dengan HER2 positif serta ekspresi Ki-67 yang tinggi menunjukkan angka kekambuhan yang lebih tinggi dan DFS yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien HER2 negatif dan Ki-67 rendah.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun beberapa biomarker seperti ER, PR, HER2, dan Ki-67 memiliki kecenderungan memengaruhi DFS, hubungan tersebut tidak signifikan dalam periode pemantauan dua tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh durasi pemantauan yang relatif singkat. Studi dengan periode pemantauan yang lebih panjang diperlukan untuk menilai lebih lanjut peran biomarker ini dalam prognosis pasien kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Algazzar, M. A. A., Elsayed, E. E. M., Alhanafy, A. M., & Mousa, W. A. (2020). Breast cancer imaging features as a predictor of the hormonal receptor status, HER2neu expression, and molecular subtype. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(1).
- Alzaman, A. S., Mughal, S. A., Alzaman, Y. S., & Alzaman, E. S. (2016). Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain. *Saudi Medical Journal*, 37(1), 37–42.
- Barbieri, R. L. (2019). Breast. In Yen & Jaffe's *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management* (8th ed., pp. 248-255.e3).
- Colleoni, M., Viale, G., Zahrieh, D., Bottiglieri, L., Gelber, R. D., Veronesi, P., et al. (2008). Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: A study of preoperative chemotherapy. *Annals of Oncology*, 19(3), 465–472.

- Elkablawy, M. A., Albasri, A. M., Mohammed, R. A., Hussainy, A. S., Nouh, M. M., & Alhujaily, A. S. (2016). Ki-67 expression in breast cancer: Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients. *Saudi Medical Journal*, 37(2), 137–141.
- Gnanamuttupulle, M., Henke, O., Ntundu, S. H., Serventi, F., Mwakipunda, L. E., Amsi, P., et al. (2021). Clinicopathological characteristics of breast cancer patients from Northern Tanzania: Common aspects of late-stage presentation and triple-negative breast cancer. *Ecancermedicalscience*, 15, 1–16.
- Khan, N. A. J., & Tirona, M. (2021). An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Medical Oncology*, 38(4), 1–8.
- Khambri, D., Harahap, W. A., Yanwirasti, Y., et al. (2016). Pentingnya pemeriksaan androgen reseptor (AR) terhadap penderita karsinoma payudara di Sumatera Barat. *Jurnal Kedokteran*, 6(2), 39–45.
- Li, L. T., Jiang, G., Chen, Q., & Zheng, J. N. (2015). Ki-67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*, 11(3), 1566–1572.
- Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., & Mao, X. (2022). The role of progesterone receptors in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 16, 305–314.
- Mannell, A. (2016). The role of Ki-67 in breast cancer. *South African Journal of Surgery*, 54(2), 10–13.
- Oshi, M., Tokumaru, Y., Angarita, F. A., Yan, L., Matsuyama, R., Endo, I., et al. (2020). Degree of early estrogen response predicts survival after endocrine therapy in primary and metastatic ER-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*, 12(12), 1–16.
- Rahma, H., & Nisa, K. (2018). Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 pada kanker payudara. *Jurnal Agromedicine Unila*, 5(2), 644–647.
- Ramli, M. (2015). Update breast cancer management. *Jurnal Fakultas Kedokteran Andalas*, 38, 28–52.
- Reiner, A. S., Lynch, C. F., Sisti, J. S., John, E. M., Brooks, J. D., Bernstein, L., et al. (2017). Hormone receptor status of a first primary breast cancer predicts contralateral breast cancer risk in the WECARE study population. *Breast Cancer Research*, 19(1), 1–11.
- Rojas, K., & Stuckey, A. (2016). Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(4), 651–672.
- Rumah Sakit Universitas Andalas. (2018). RS Unand launching layanan radioterapi. Retrieved February 13, 2025, from <http://rsp.unand.ac.id/artikel/rs-unand-launching-layanan-radioterapi>
- Saha Roy, S., & Vadlamudi, R. K. (2012). Role of estrogen receptor signaling in breast cancer metastasis. *International Journal of Breast Cancer*, 2012, 1–8.
- The Global Cancer Observatory. (2020). Cancer incidence in Indonesia. International Agency for Research on Cancer, 858(1–2).
- Wang, W., Wu, J., Zhang, P., Fei, X., Zong, Y., Chen, X., et al. (2016). Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, 7(21), 1–9.
- Yao, N., Song, Z., Wang, X., Yang, S., & Song, H. (2017). Prognostic impact of progesterone receptor status in Chinese estrogen receptor-positive invasive breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer*, 20(2), 160–169.