

Respon Terapi Tamoxifen pada Kanker Payudara Lanjut Lokal dengan Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Mr 29.000 Positif

Azamris

*Divisi Onkologi, Lab/SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/
Rumah Sakit Umum Daerah Dr M Djamil Padang, Sumatra Barat*

ABSTRAK

Kanker payudara stadium lanjut lokal (III B) menduduki tempat teratas di Indonesia yang penanganannya primernya dengan radiasi dan penanganan sekunder secara hormonal sistemik. Pengobatan hormonal reseptor estrogen dan reseptor progesteron belum memberikan hasil maksimal, untuk itu diupayakan parameter lain yang dikenal dengan Mr 29.000.

Telah dilakukan penelitian secara uji klinik acak terkontrol, dengan pemeriksaan Estrogen reseptor positif, Progesteron reseptor positif dan Mr 29.000 positif, pada penderita kanker payudara lanjut lokal stadium III B, yang mendapat terapi Tamoxifen. Kemudian dinilai hasil terapi setelah 3 bulan, apakah responnya lebih baik atau tidak.

Penelitian ini melibatkan 42 kasus kanker payudara lanjut lokal. Jumlah penderita premenopause sama dengan penderita postmenopause, ER(+) ditemukan 11 kasus, dan ER (-) 31 kasus. Dan Mr 29.000 (+) 7 kasus dari 11 kasus ER (+). Hanya 5 kasus yang memenuhi syarat untuk penelitian, karena itu penelitian ini hanya deskriptif saja, penelitian perlu dilanjutkan dengan kriteria yang lebih terarah dengan umur penderita 50 tahun atau lebih, sampel diperbesar lebih dari 30 kasus dan waktu penelitian minimal tiga tahun. Kesimpulan pada penelitian ini belum dapat diambil oleh karena jumlah kasus yang sedikit.

Kata kunci : kanker payudara lanjut lokal, reseptor estrogen, reseptor progesteron, Mr 29.000.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan wanita yang paling sering dijumpai di Indonesia setelah kanker mulut rahim 15,85 %⁽¹⁾ di RS Dr M Djamil 65%-70% penderita kanker payudara datang dalam stadium lanjut, sedangkan stadium lanjut lokal (III B) 43,40 %⁽²⁾. Terapi primer berupa radiasi memberikan kontrol 70%-72%, sedangkan terapi hormonal tamoxifen merupakan terapi sekunder⁽²⁻⁵⁾. Terapi yang di dasarkan pada pemeriksaan estrogen reseptor dan progesteron reseptor pada kanker payudara belum dikembangkan di RS Dr M Djamil secara umum⁽⁶⁾. Terapi hormonal bersifat sistemik spesifik, jadi efektif untuk kasus-kasus lanjut lokal, regional dan metastasis jauh⁽²⁾ pada dasarnya tujuan terapi hormonal Tamoxifen ini untuk meniadakan atau mengurangi pengaruh estrogen terhadap jaringan kanker

payudara, yaitu mencegah uptake estrogen pada jaringan kanker yang mengandung reseptor estrogen, yang dapat memacu pertumbuhan kanker payudara⁽⁶⁾.

Kodamark dan kawan-kawan menduga terapi dengan anti estrogen Tamoxifen pada kanker payudara, bekerja menekan pada tingkat sel induk, tidak membasmi sel kanker⁽⁷⁾. Responsifitas kanker payudara terhadap terapi hormonal kurang lebih 50%, didasarkan pada reseptor estrogen positif⁽⁸⁾. Reseptor estrogen dan reseptor progesteron pada kanker payudara merupakan petanda bahwa tumor sensitif terhadap terapi Tamoxifen 70%-85%^(9,10). Kegagalan terapi hormonal berdasarkan status reseptor estrogen dan reseptor progesteron menuntut penggunaan parameter lain untuk meningkatkan keberhasilan terapi hormonal ini. Pertengahan tahun 1980 ditemukan antibodi yang reaktif terhadap satu protein yang

diduga berkaitan erat dengan molekul reseptor estrogen, protein ini berupa fosfoprotein dikenal dengan protein Mr 29.000^(11,12). Keberadaan Mr 29.000 ini berkorelasi dengan reseptor estrogen kanker payudara namun maknanya belum jelas⁽¹³⁾.

Bila sel eukariotik terpapar suhu tinggi dan berbagai stres, sel-sel ini akan bereaksi dengan menghasilkan sejumlah kecil protein yang disebut *Heat Shock Protein*^(14,15). Hormon juga dapat mempengaruhi ekspresi HSP 27. Berbagai macam protein dihasilkan pada keadaan di atas antara lain: Mr 29.000 (HSP 27), Mr 90.000 (HSP90) serta HSP 70. Mr 29.000 atau *estrogen related protein* merupakan suatu fosfoprotein yang berhubungan dengan ER(+), yang terlibat dalam sebagian besar kanker payudara⁽¹⁶⁾.

Antigen Mr 29.000 ini telah dapat dideteksi dengan antibodi monoklonal D5 yang timbul pada reaksi dengan reseptor estradiol manusia yang telah dimurnikan⁽¹⁶⁾ MR 29.000 hanya ditemukan pada jaringan yang mengandung ER (+)^(11,17). Tidak satupun tumor dengan Mr 29.000 (-) dapat dikendalikan dengan pengobatan hormonal. 20% reseptor estradiol positif mempunyai Mr 29.000 fosfolipid rendah tumor ini buruk responnya terhadap pengobatan hormonal⁽¹⁷⁾.

Pada kanker payudara terdapat hubungan sangat bermakna dengan jumlah reseptor estrogen sitoplasma, antibodi spesifik D5 bereaksi dengan Mr 29.000 sitosol ER (+) dan tidak bereaksi dengan ER (-)⁽¹⁷⁾ Cano dan kawan-kawan pada penelitiannya mendapatkan penderita yang Mr 29.000 (+) 50% memberikan respon lengkap atau sebagian terhadap terapi hormonal, sedangkan 12% gagal mendapatkan perbaikan⁽¹⁷⁾.

TUJUAN PENELITIAN

Apakah keberadaan Mr 29.000 yang menyertai reseptor estrogen dan reseptor progesteron memberikan makna dalam responsivitas terapi Tamoxifen.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinik terkontrol yang dilakukan di Bagian Bedah Onkologi/HNB RS Dr M Djamil Padang. Penelitian dilakukan mulai 1 Januari 2003 sampai dengan 31 Desember 2003. Responden adalah penderita kanker payudara stadium lanjut lokal (stadium III B). Pemilihan sampel dilakukan secara acak sederhana.

Kriteria bagi responden yang diikuti pada penelitian ini adalah :

1. Wanita penderita kanker payudara.
2. Kanker Payudara Stadium III B - T4 N0-2 M0 dan setiap T N3 M0(UICC 1992).
3. Belum pernah mendapat terapi kanker.

Setiap responden menjalani biopsi insisional dan hasilnya diperiksa secara *microwave* untuk menentukan reseptor Estrogen dan Progesteron serta pemeriksaan *non microwave* pada protein Mr 29000.

HASIL

Jumlah kasus kanker payudara lanjut lokal dari bulan Januari 2003 sampai Desember 2003 terkumpul sebanyak 42 kasus. Dengan rentangan umur termuda 28 tahun dan tertua 78 tahun.

Tabel 1. Distribusi umur penderita kanker payudara lanjut lokal (n = 42)

Umur	Jumlah Kasus	%
20 – 29	2	5
30 – 39	5	12
40 – 49	13	31
50 – 59	11	26
60 – 69	9	21
70 – 79	2	5
Total	42	100

Tabel 2. Distribusi status menopause penderita kanker payudara lanjut lokal (n = 42)

Menopause	Jumlah Kasus	%
Pre menopause	21	50
Post menopause	21	50
Total	42	100

Tabel 3. Distribusi status ER penderita kanker payudara lanjut lokal (n = 42)

Umur	ER (+)	ER (-)
20 – 29	0	2
30 – 39	2	3
40 – 49	1	12
50 – 59	3	8
60 – 69	4	5
70 – 79	1	1
Total	11	31

Persentase penderita kanker payudara lanjut lokal yang ER (+) 26%.

Tabel 4. Distribusi ER (+) berdasarkan status menopause pada penderita kanker payudara lanjut lokal (n=11)

Menopause	ER (+)	%
Pre menopause	3	27
Post menopause	8	73
Total	11	100

Tabel 5. Distribusi Mr 29.000 berdasarkan ER (+) pada penderita kanker payudara lanjut lokal (n = 11)

Tipe	Jumlah Kasus	%
Mr 29.000 (+)	7	64
Mr 29.000 (-)	4	36
Total	11	100

Tabel 6. Respon terapi tamoxifen pada penderita kanker payudara lanjut lokal ER (+) PR(-), Mr 29.000 (+).

Respon Terapi	Jumlah Kasus	%
Respon Komplit	1	25
Respon Parsial	1	25
Tidak respon	2	50
Total	4	100

Tabel 7. Respon terapi tamoxifen pada penderita kanker payudara lanjut lokal ER (+) PR(+).

Tipe	Respon positif	Tidak respon
Mr 29.000 (+)	2	1
Mr 29.000 (-)	1	1
Total	3	2

DISKUSI

Kanker payudara lanjut lokal 31% ditemui pada usia 40-49 tahun, dan 50% penderita yang diamati masih haid teratur. Tidak ada perbedaan penemuan penelitian ini dengan laporan dari RSCM dan Jepang^(18,19). Reseptor estrogen positif terlihat makin meningkat pada usia ≥ 50 tahun, sedangkan reseptor estrogen negatif tinggi pada usia ≤ 60 tahun. Ditinjau dari status menopause, reseptor estrogen positif ditemukan sebanyak 8 dari 11 kasus post menopause (73%), dan 3 dari 11 kasus premenopause (27%).

Kurang lebih 50% tumor primer mengandung reseptor estrogen (positif) dan reseptor estrogen ini meningkat dengan bertambahnya usia⁽³⁾ penderita premenopause lebih sedikit yang estrogen reseptor positif-ER (+) (30%) dibandingkan dengan penderita post menopause (60%)⁽¹¹⁾. Pada penelitian ini terlihat status reseptor estrogen positif makin meningkat pada usia lanjut (**tabel 5**) tidak berbeda dengan kepustakaan⁽³⁾. Marsigliante dkk melaporkan bahwa 178 (65%) tumor P29 positif dan sisanya 95 (35%) P29 negatif. P29 berhubungan sangat bermakna dengan ekspresi ER (+) ($p < 0,001$). Penemuan Mr. 29.000 (+) pada penderita kanker payudara lanjut lokal ini sama seperti yang ditemukan oleh Marsigliante S⁽²⁰⁾.

Adanya korelasi kuat antara ER (+) dengan Mr 29.000 (+) ini bisa digunakan untuk menilai respon terapi tamoxifen⁽²¹⁾. Pada 31 penderita kanker payudara lanjut lokal dengan ER(-) PR(-) ternyata 1 kasus memberikan respon komplrit, yang sampai sekarang masih kontrol. Kepustakaan menyatakan 5% - 10% penderita kanker payudara ER(-) PR(-) memberi respon dengan terapi hormonal^(20,22). Pada penderita kanker payudara lanjut lokal ER(+), PR(-), Mr 29.000 (+) satu kasus respon komplrit, dua kasus tidak memberikan respon. Dari 2 penderita ER (+) PR (-) Mr 29.000 (-), 1 kasus respon parsial, 1 kasus tidak respon.

Terapi tamoxifen berespon pada dua penderita kanker payudara lanjut lokal dengan ER(+) PR(+) Mr 29.000 (+) Sedangkan pada penderita kanker payudara lanjut lokal ER(+) PR(+) Mr 29.000(-) satu kasus memberi respon (**tabel 7**). Jensen dkk. (1971)⁽²³⁾ mendapatkan 35%-40% penderita kanker payudara ER(+) tidak memberi respon terhadap terapi hormonal, mungkin karena estrogen kompleks yang terbentuk tak sanggup bermigrasi ke dalam inti sel kanker.

Beberapa laporan mengatakan 60% penderita kanker payudara yang mempunyai reseptor estrogen positif memberikan respon terapi hormonal bila ER (+) PR (+) respon terapi mencapai 70-80%^(3,8,23,24). Bahkan ada penelitian yang mencapai respon terapi hormonal 85%⁽⁹⁾. Bila reseptor estrogen (+) dan reseptor progesteron (-) respon terapi 30%^(3,8,23,25). Cano A dan kawan-kawan^(11,16) melaporkan bahwa penderita kanker payudara yang ER (+) Mr 29.000 (+) memberikan respon terapi

hormonal yang tinggi (50%).

Pada penelitian ini respon terapi hormonal Tamoxifen pada penderita kanker payudara ER (+) PR (+) Mr 29.000 (+) diharapkan mendekati 100%. Dari jumlah sampel yang didapat, tidak bisa dilakukan analisis statistik tetapi secara klinis pada lima kasus yang memenuhi kriteria untuk penelitian ini terlihat respon terapi cukup baik pada kasus Mr 29.000 (+) jika dibandingkan dengan yang Mr 29.000 (-).

SARAN

1. Penelitian respon terapi Tamoxifen pada penderita kanker payudara lanjut lokal dengan ER (+) PR (+) Mr 29.000 (+) perlu dilanjutkan dengan kriteria yang lebih terarah yaitu umur penderita di atas 50 tahun atau sudah menopause untuk mendapatkan reseptor estrogen tinggi sehingga Mr 29.000 (+) yang didapat juga lebih tinggi.
2. Diperlukan waktu minimal tiga tahun untuk mendapatkan sampel yang besar.
3. Diperlukan waktu *follow up* minimal enam bulan untuk menilai respon terapi.
4. Untuk menentukan strategi pengobatan berdasarkan reseptor hormonal, sudah waktunya diusulkan pemeriksaan tersebut yang selama ini belum dilaksanakan secara umum di RS Dr M Djamil Padang.

KEPUSTAKAAN

1. Ramli M, Tjindarbumi D, Simanjuntak DC, Poetiray E, Albar ZA, Darwis I, Breast Cancer in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital: Management and problematics. In: Advanced Postgraduate Course: Oncology, Medical Faculty, University of Indonesia and Dharmais Cancer Hospital, National Cancer Center, under the auspices of the Dutch Foundation Postgraduate Medical Courses. Jakarta 8-10 November 1993. pp. 92-100.
2. Ramli M, Tjindarbumi D : Penatalaksanaan kanker payudara lanjut. Dipresentasikan pada : Seminar Nasional II Kanker Payudara dan Simposium Diagnosa Dini Tumor Ganas. Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia, Manado 11 -13 Februari 1988.
3. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the Breast. In: Principles and Practice of Oncology, 4 th.ed. Philadelphia. 1993, pp. 1264-1332.
4. Ramli M. Kanker payudara, deteksi dini dan diagnosa kanker payudara. Dipresentasikan pada Kursus Singkat pencegahan, diagnosa dini dan pengobatan penyakit kanker FKUI-RSCM.
5. Sheldon T, Hayes DF. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. Cancer 1988; 60: 1219-1225.
6. Ramli M. Penatalaksanaan mutakhir kanker payudara. Dipresentasikan pada Simposium dalam rangka HUT YKI wilayah Sumsel. Palembang 1995.
7. Kodama F, Green GL. Relation of estrogen expression to clonal growth and antiestrogen effect on human breast cancer cell. Cancer Res. 1985; 45: 2720-24.
8. Forest PM. Tamoxifen as adjuvant therapy. Breast cancer controversy in management; 1994; 377 - 91.
9. Fields SM, Koeller JM. Hormonal therapy in clinical oncology. 1993; 1165-76.
10. Jensen EV. Hormone Dependency of the Breast Cancer. Cancer 1987;47:1165-76.
11. Coffey AI, Lewis KM et al . Monoclonal antibodies against component related to soluble estrogen reseptor. Cancer Res. 1985; 45: 3684-94.
12. Ciocca DR, Luque EM. Immunological evidence for the identity between the HSP 27 estrogen related heat shock protein and the P29 estrogen reseptor associated protein in breast and endometrial cancer. Breast Can Res Treat 1991; 20:33-42.

13. Hulka BS, Liu et al. Steroid hormones and risk of breast cancer 1994; 74:1111-24.
14. Petco L, Linguist S. HSP 26 is not required for growth and high temperature, nor for thermotolerance, spare development, or germination. Cell 1986; 45: 885 – 94.
15. Carper SW, Duffy JJ, Gerner EW. Heat shock protein in thermotolerance and other cellular process. Cancer Res 1987; 47: 5249 – 86.
16. Cano A, Coffe A et al. Histochemical studies with an estrogen receptor related protein in human breast tumor. Cancer Res. 1986 ; 46 : 6475 – 80.
17. Coffe AI, Spiller GH et al. Immunoradiometric studies with monoclonal antibody against a component related to human estrogen reseptor. Cancer Res 1985 ; 45 : 3694 – 98.
18. Tjindarbumi D, Ramli M, Watanabe S . Clinopathological Aspects of Breast Cancer, A joint study between Indonesia and Japan. Med. J. Indon. 1995; 4(3): 148 – 153.
19. Nomura Y, Miura S et al. Relative effect of steroid hormone receptor on prognostic of patient with operable breast cancer. Cancer 1992; 69:153 – 64.
20. Marsigliante S, Greco S, Biscozzo L. Transcriptionally active non ligand binding estrogen reseptor in breast cancer. Cancer lett 1992; 66:183 – 91.
21. Hayward JL, Rubben RD. Assessment of response therpy in advanced breast cancer. Br.J.Cancer 1977;35:292 - 8
22. Fracchia AA, Evans JF, Eibenberg BL. Stage III carcinoma of the breast : Ann. Surg. 1980 ; 192 (6): 705-9.
23. Hubay CA, Arafah B, Gordon NH, Guyton SP, Cowe JP. Hormone receptor . Surg. Clin. N.Am. 1984; 64 (6):1155 – 72.
24. Oster M W. Endocrine therapy and chemotherapy for breast carcinoma. In: Disease of the Breast 3rd.ed. Philadelphia: Haagensen CD. 1993 . pp. 991 – 1011.
25. King RJ, Coffe AI. Histochemical studies with a monoclonal antibody raise against a partially purified soluble estradiol receptor preparation from human myometrium. Cancer Res. 1985; 45: 5728 – 85.

{ Sambungan Halaman 4 }

English Summary

L-ORNITHIN-L-ASPARTATE (LOLA) PREVENTS BLEBBING IN HEPATOCYTES CAUSED BY ETHANOL EXPOSURE

Nelson Simanungkalit Pospos

Board of Technological Research and Application, Jakarta, Indonesia

Freshly isolated hepatocytes exposed to ethanol 0,65 mol/l, produced blebs on cell surfaces. Blebs formation can be totally prevented by 30 min aminoacid LOLA preincubation.

Cermin Dunia Kedokt.2005 ; 149 : 57 - 59
nsp

SOME UNUSUAL FINDINGS DURING KIDNEY STONES ANALYSIS

Oen Liang Hie

Professor emeritus, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Some experiences during urinary stone analysis are presented.

Among them are :

1. A stone removed from the back part of the nose of a young man of about 20 year-old. No pain was reported, only a feeling of some obstruction of his airway.

Our analysis revealed that the stone was formed around a rubber eraser usually attached at the top of a pencil. The patient could not recall when he used that kind of pencil during childhood.

2. A bladder stone the size of a tennis ball.

Analysis revealed that the stone was formed around a roll of gauze, left behind by a surgeon who operated on the patient years ago for prostate hypertrophy.

Cermin Dunia Kedokt. 2005 ; 149 : 60 -61
olh