



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

EDITORIAL: Hormesis, rationalisasi penggunaan antioksidans dan *platelet rich plasma*

Efek vitamin C megadosis pada serum dan jaringan kulit marmot

Keunggulan asam α-lipoat sebagai antioksidan

Kondiloma akuminata raksasa pada pasien AIDS

Karsinoma kutis nonspesifik akibat metastasis kanker payudara

PRP dalam dermatologi

Terapi nonbedah untuk vitiligo pada anak

Spa untuk dermatologi kosmetik

Histopatologi lupus eritematosus diskoid kutan

## **DAFTAR ISI**

- EDITORIAL:** Hormones, rationalisasi penggunaan antioksidasi dan *Platelet Rich Plasma*  
*Edwin Djuanda*

149

## **ARTIKEL ASLI**

- Megadosis vitamin C intraperitoneal meningkatkan radikal bebas dan menurunkan SOD serum dan jaringan kulit marmot

*Lukman Hakim, Herwinda Brahmanti, Arif Widiatmoko*

151-157

- Keunggulan asam α-lipoat sebagai antioksidan dibandingkan dengan asam askorbat dan tokoferol-α pada fibroblas dermis manusia

*Lukman Hakim, Arif Widiatmoko, Herwinda Brahmanti*

158-164

## **LAPORAN KASUS**

- Kondiloma akuminata raksasa pada pasien AIDS

*Nurdjannah J. Niode, Elly E. Ch. Oroh, Winsy F. Th. Waraouw,  
Sjaiful F. Daili, Agung Nugroho, Ramli Dali, Jan Ngantung*

165-168

- Karsinoma kutis nonspesifik akibat metastasis kanker payudara primer

*Yulia Farida Yahya, Fitriyanti, Theresia L. Toruan, Shalita Dastamuar, Yusuf Fanthoni*

169-175

## **TINJAUAN PUSTAKA**

- Platelet-Rich Plasma* dalam Dermatologi

*Dedianto Hidajat, Diah Adriani Malik, S Buditjahjono*

176-185

- Pemilihan terapi nonbedah pada anak dengan vitiligo

*Sa'adatul Huriyah, Indri Yulia Rahardani, Retno Danarti*

186-191

- Spa ditinjau dari segi dermatologi kosmetik

*Sudarsono, Nelva Kamila Jusuf*

192-200

- Gambaran histopatologi lupus eritematosus diskoid kutan

*Dhany Prafiti, M.Cholis, Soebarkah Basoeki, Taufik Hidayat*

201-207

**Indeks Pengarang**

**Indeks Subjek**

**Pedoman untuk Penulis**

# SUSUNAN REDAKSI MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Penasehat:

*PP PERDOSKI*

*Dr. Sutirto Basuki, Sp.KK*

Pemimpin Umum/Penanggung jawab

*Dr. Sri Linuwih Menaldi, Sp.KK(K)*

Wakil Penanggung Jawab:

*Dr. Lis Surachmiati, Sp.KK*

Pemimpin Redaksi:

*Prof. DR. Dr. Siti Aisah Boediardja, Sp.KK(K)*

Wakil Pemimpin Redaksi:

*Dr. Evita HF. Effendi, Sp.KK(K)*

Dewan Redaksi:

*Dr. Titi Lestari Sugito Sp.KK(K)*

*Dr. Kusmarinah Bramono, Sp.KK(K), Ph.D*

*Dr. Lis Surachmiati, Sp.KK*

*Dr. Tantien Noegrohowati. Sp.KK(K)*

*DR. Dr. Aida S Suriadiredja. SpKK(K)*

*DR. Dr. Wresti Indriyatmi. Sp.KK(K), M.Epid*

*Dr. Irma Bernadette, Sp.KK*

Redaksi Pelaksana:

*Dr. Tia Febrianti, Sp.KK*

*Dr. Rahadi Rihatmadja, Sp.KK*

*Dr. Larisa Paramitha, Sp.KK*

Bendahara /Iklan:

*Dr. Larisa Paramitha, Sp.KK(K)*

Kontributor:

<i>Dr. Hj. Sri Lestari KS, Sp.KK(K)</i>	<i>(Padang)</i>
<i>Prof. Dr. Soenarto K, Sp.KK(K)</i>	<i>(Palembang)</i>
<i>Dr. Lies Marlysa R, Sp.KK(K)</i>	<i>(Bandung)</i>
<i>Dr. Eko Irawanto, Sp.KK</i>	<i>(Solo)</i>
<i>Dr. Yohanes Widodo, Sp.KK(K)</i>	<i>(Yogyakarta)</i>
<i>Prof. DR. Dr. Prasetyowati Subchan, Sp.KK(K)</i>	<i>(Semarang)</i>
<i>Dr. Evy Ervianti, Sp.KK(K)</i>	<i>(Surabaya)</i>
<i>Prof. Dr. M Swastika Adiguna, Sp.KK(K)</i>	<i>(Bali)</i>
<i>Dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K)</i>	<i>(Makassar)</i>
<i>Prof. Dr. Herry EJ. Pandaleke, Sp.KK(K)</i>	<i>(Manado)</i>
<i>Prof. DR. Dr. Irma D. Roesyanto, SpKK(K)</i>	<i>(Medan)</i>
<i>Prof. Dr. Bambang Suharyanto, Sp.KK(K)</i>	<i>(Jember)</i>
<i>Dr. Tantari SHW, Sp.KK(K)</i>	<i>(Malang)</i>

## MITRA BESTARI

Dermatologi Umum:

*DR. Dr. Tjut Nurul Alam, Sp.KK(K)*

*Dr. Sawitri, Sp.KK(K)*

*Dr. Erdina HD. Poesponegoro, SpKK(K)*

Dermatologi Kosmetik:

*Dr. Sjarif M. Wasitaatmadja, Sp.KK(K)*

*Dr. Asmaja D. Soedarwoto, Sp.KK(K)*

Dermatologi Bedah dan Tumor Kulit:

*DR. Dr. Indah Yulianto, Sp.KK*

*Dr. Edwin Djuanda, Sp.KK*

*Prof. Dr. Theresia L. Toruan, Sp.KK(K)*

*DR. Dr. Aida S. Suriadiredja, Sp.KK(K)*

*DR. Dr. Iskandar Zulkarnaen J, Sp.KK(K)*

*DR. Dr. M. Yulianto Listiawan, Sp.KK(K)*

Leprologi:

*Prof. DR. Dr. Indropo Agusni, Sp.KK(K)*

*Dr. Muljaningsih Sasmojo, Sp.KK(K)*

*Dr. Susanti Budiamal, Sp.KK*

Dermatologi Imunologi:

*Prof. DR. Dr. Saut Sahat Pohan, Sp.KK(K)*

*Prof. DR. Dr. Retno Widowati Soebaryo, Sp.KK(K)*

Dermatologi Mikologi:

*Dr. Kusmarinah Bramono, PhD, Sp.KK(K)*

*Dr. Sunarso Suyoso, Sp.KK(K)*

Dermatologi Anak:

*Prof. DR. Dr. Siti Aisah Boediardja, Sp.KK(K)*

*Dr. Titi Lestari Sugito, Sp.KK(K)*

*Dr. Inne Arline Diana, Sp.KK(K)*

Infeksi Menular Seksual:

*Prof. DR. Dr. Tonny S. Djajakusumah, Sp.KK(K)*

*Prof. Dr. Sjaiful Fahmi Daili, Sp.KK(K)*

*DR. Dr. Hans Lumintang, Sp.KK(K)*

Dermato Histopatologi:

*Dr. Sri Adi Sularsito, Sp.KK(K)*

Akreditasi Ditjen Dikt Depdiknas :

No. 134/Dikti/Kep./2001

Tanggal 16 September 2001

*Akreditasi B*

### Uang Langganan:

Indonesia : Rp. 150.000 setahun (Belum termasuk ongkos kirim)

Untuk mahasiswa : Rp. 75.000 setahun

Negara lain : US \$ 30 setahun

### Alamat Redaksi/Iklan

Ruko Grand Salemba

Jalan Salemba I No. 22, Jakarta 10430

Tel./Fax. (021) 3922216; E-mail: mdvi\_perdoski@yahoo.com

# Laporan Kasus

## KARSINOMA KUTIS NONSPESIFIK AKIBAT METASTASIS KANKER PAYUDARA PRIMER

**Yulia Farida Yahya,\* Fitriyanti,\* Theresia L. Toruan,\* Shalita Dastamuar,\*\* Yusuf Fanthoni\*\*\***

\*Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

\*\* Bagian/Departemen Bedah,

\*\*\* Bagian/Departemen Patologi Anatomi

FK Universitas Sriwijaya RSUP dr. M Hoesin Palembang

### ABSTRAK

Karsinoma kutis dapat terjadi akibat metastasis dari karsinoma organ dalam tubuh, terbanyak berasal dari karsinoma payudara. Dalam praktik sehari-hari sulit mengenal manifestasi klinis karsinoma kutis akibat metastasis karena sering menunjukkan gambaran yang bervariasi dan nonspesifik. Dilaporkan satu kasus jarang karsinoma kutis non spesifik berasal dari adenokarsinoma payudara primer

Perempuan berusia 40 tahun, menikah, dikonsultasi dari Bagian Bedah ke divisi Tumor dan Bedah Kulit dan kelamin RSMH Palembang dengan keluhan utama timbul benjolan/bintil eritem, indurasi, teraba keras, menyebar di regio torak anterior dan abdomen. Telah dilakukan mastektomi total disertai pemberian kemoterapi cisplatin dan epirubicin sebanyak enam kali. Status dermatologikus: di regio torak anterior dan abdomen tampak lesi polimorfik berupa nodus, papul eritematosus, indurasi, teraba keras, dan plak eritematosus, amilar, multipel, diskret, limfadenopati axilla tidak ditemukan. Pemeriksaan histopatholog menunjukkan adenokarsinoma kutis metastatik. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK), tampak ekspresi c-erb-B2 positif kuat 3+ (40%). Pasien meninggal dunia setelah sepuluh bulan diagnosis karsinoma kutis akibat metastasis ditegakkan.

Diagnosis karsinoma kutis metastatik perlu segera ditegakkan lebih dulu terutama bila ditemukan riwayat kanker payudara persisten setelah pengobatan khemoterapi. (MDVI 2012; 39/4:169-175)

**Kata kunci:** Karsinoma kutis, metastasis, adenokarsinoma payudara, c-erb-B2

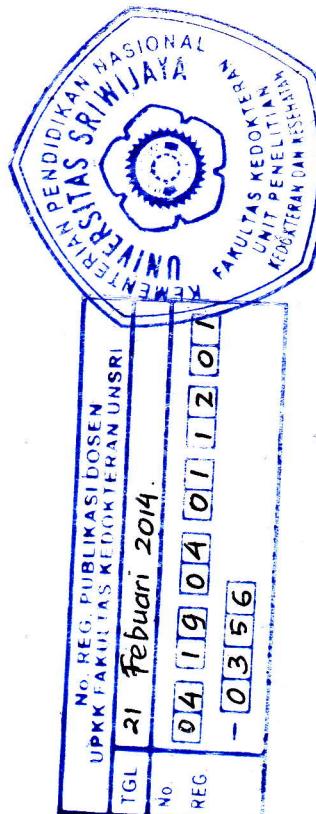
### ABSTRACT

Cutaneous metastases in women occur more often in breast cancer compared to other types of cancer. Presentation often is ambiguous, leading to difficulty in establishing diagnosis because the metastases can show varied and non-specific clinical manifestations. A case of cutaneus metastasis of an adenocarcinoma of the breast is reported.

A forty year old married woman was consulted from the Department of Surgery to the Department of Dermatology-Venereology of M. Hoesin General Hospital. The case was received at Division of Tumor Surgery with the clinical presentation of firm red-colored papulonodules, indurated macules, annular patches on the whole of anterior chest and abdominal wall. There were no palpable axillary lymph nodes. The patient had previous radical mastectomy and undergone adjuvant therapy with six cycles chemotherapy with cisplatin.

Histopathology examination from the skin biopsy showed metastatic cutaneous carcinoma. Immunohistochemistry revealed strong positive c-erb B2 expression(40%). The patient died ten months after the diagnosis of metastatic cutaneous carcinoma was established. Accurate diagnosis of metastatic cutaneous carcinoma is required to allow appropriate management of patients known to have breast cancer, as it signifies the persistence of a cancer, in a presumed disease-free patient. (MDVI 2012; 39/4:169-175)

**Key words :** Cutaneous carcinoma metastatic, breast adenocarcinoma, c-erb -B2



Korespondensi:  
Jl. Jend. Sudirman Km3  
Telp: 0711-314172  
email: yulia\_f\_yahya@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Karsinoma kutis akibat metastasis, merupakan karsinoma sekunder yang berasal dari karsinoma primer alat dalam. Umumnya insiden karsinoma kutis akibat metastasis berkisar 0,7 - 9%<sup>1,2</sup> terbanyak karsinoma payudara (69%), diikuti karsinoma kolon (9%), melanoma (5%), karsinoma ovarium (4%), dan karsinoma paru (4%). Lokalisasi terbanyak terutama di trunkus, yaitu regio torakalis dan regio abdominalis, kemudian diikuti di kepala dan leher, serta ekstremitas.<sup>1,3</sup> Umumnya metastasis ke kutis ditemukan pada karsinoma primer stadium lanjut, atau dibuktikan tanpa sengaja.<sup>3</sup> Beberapa laporan sebelumnya menunjukkan berbagai gambaran klinis karsinoma kutis akibat metastasis dengan gambaran morfologi yang bervariasi, antara lain gambaran sklerodermoid, zosteriform, alopecia, serta gambaran menyerupai melanoma malignan berpigmen<sup>4</sup> atau gambaran eritem generalisata menyerupai erupsi obat.<sup>5</sup> Berdasarkan gambaran histopatologis karsinoma kutis akibat metastasis di klasifikasikan sebagai tipe adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa yang tidak berdiferensiasi, yang secara klinis menunjukkan gambaran yang sama dengan karsinoma primer.<sup>4</sup> Perlu dilakukan pemeriksaan penunjang untuk deteksi dini mikrometastasis, misalnya pemeriksaan imunohistokimia (IHK), fluorescent *in situ* hybridization (FISH), atau *Reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR), terutama pada kasus dengan gambaran klinis persisten setelah pemberian khemoterapi.<sup>6</sup>

Dengan pemeriksaan IHK ekspresi berlebihan protein c-ErbB1 dan B2 pada karsinoma kutis akibat metastasis merupakan petanda yang menunjukkan adanya karsinoma payudara primer invasif dengan prognosis buruk, yang dapat bermanfaat sebagai target terapi dalam pengobatan.<sup>7</sup>

Dilaporkan satu kasus jarang karsinoma kutis akibat metastasis berasal dari adenokarsinoma primer payudara, dengan gambaran klinis kulit polimorfik nonspesifik yang



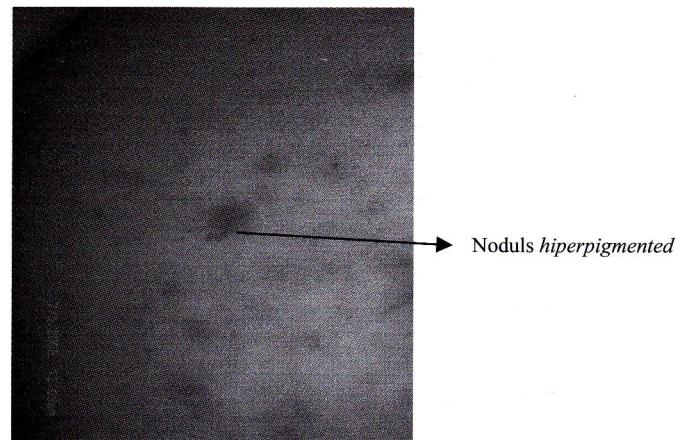
Gambar 1a. Regio toraks dekstra dan sinistra serta abdomen → Tampak nodul, papul eritem, hiperpigmented diskret; plak eritematoso berbasas tidak tegas tersebar di sekitar jaringan sikatrik sinistra dan dektra sampai ke abdomen

persisten dengan pengobatan khemoterapi pada perempuan usia 40 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologik dan IHK.

## KASUS

Seorang perempuan usia 40 tahun, menikah, dirawat di bagian Bedah, di konsultasi ke poliklinik rawat jalan divisi Tumor/Bedah Kulit Bagian/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (TBK- IKKK) RSUP M Hoesin Palembang. Keluhan utama timbul bintil-bintil merah kehitaman, tidak nyeri, tidak gatal menyebar di sekitar jaringan parut paskamastektomi di kedua regio anterior dinding toraks, menyebar ke regio abdomen setelah pemberian kemoterapi dengan cisplatin dan epirubicin sebanyak enam siklus. Awalnya dua minggu setelah mendapat kemoterapi yang kedua timbul lesi kulit di sekitar jaringan sikatrik di regio torakalis berupa nodus, papul di atas dasar eritematoso, kemudian menjadi hiperpigmentasi, tidak berbatas tegas. Lesi kulit ini menghilang setelah mendapat 5X kemoterapi. Setelah kemoterapi ke enam timbul nodus, papul serta plak eritematoso baru yang makin bertambah banyak dan menyebar ke abdomen, sedangkan lesi lama menetap. Sebagian meninggalkan bercak merah kehitaman dan lesi kulit persisten saat dikonsultasi ke divisi TBK- IKKK. Lebih kurang 1,5 tahun yang lalu kedua payudara telah dilakukan mastektomi total diikuti pemberian khemoterapi dengan cisplatin dan epirubicin sebanyak enam siklus

Pasien tampak sakit sedang, tanda vital dalam batas normal, dan tidak ditemukan limfadenopati aksila dan leher. Pada regio anterior toraks dan regio abdomen tampak nodus eritematoso, ukuran 0,5 X 1 cm, plak eritematoso, papul, diskret, multipel, polimorfik di sepanjang jaringan sikatrik



Gambar 1b. Regio toraks dekstra → Tampak nodul hiperpigmented, papul eritematoso, diskret, teraba keras; plak eritematoso berbasas tidak tegas



Gambar 1 c. Regio toraks dan regio abdomen sinistra  
→Tampak nodul, *hiperpigmented* multipel, diskret, tersebar di sekitar jaringan siktik sinistra sampai regio abdomen

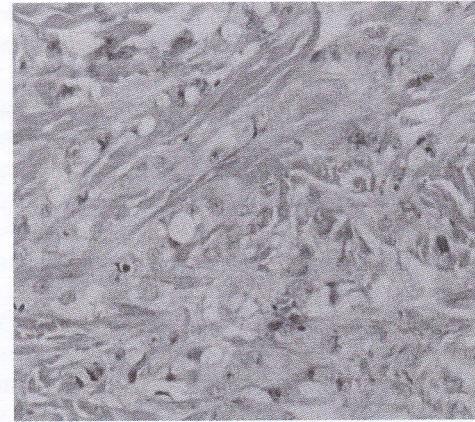


Gambar 1 d. Regio toraks pars aksilaris dan regio abdomen,dektra →Tampak nodul *hiperpigmented* multipel, diskret, tersebar di sekitar jaringan siktik sampai pars aksilaris regio toraks

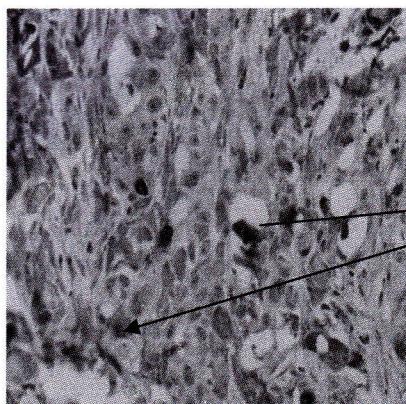
Pemeriksaan darah rutin menunjukkan hasil: Hb 8,8g/dl (anemia), hematokrit 27%, leukosit 3800, LED 92, trombosit 331.000; hitung jenis: basofil 0, eosinofil 3, batang 0, segmet 43, limfosit 40, monosit 1. Pada pemeriksaan foto torak tidak ditemukan tanda metastasis ke paru. Biopsi diambil dari lesi nodus eritematosa di regio toraks anterior dekstra; gambaran histopatologik



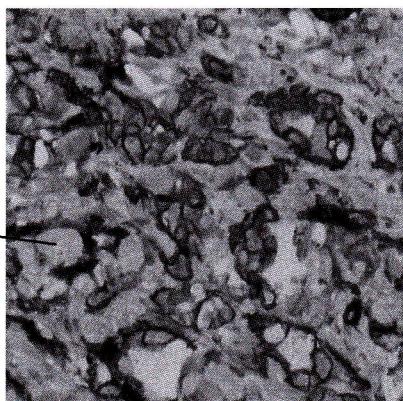
Gambar Epidermis tampak normal, dermis berserbukan sel radang perivaskuler, jaringan ikat fibro kolagen, diantaranya tampak sel kanker besar inti pleiomorfik



menunjukkan sel epitel maligna dengan inti pleiomorfik, vesikuler, kromatin kasar, anak inti prominen, epidermis dalam batas normal, dermis berserbukan sel radang perivaskular, nampak jaringan ikat fibrokolagen, di antara serabut kolagen tampak sel besar yang hiperkromatif, beberapa sel tersusun berderet-deret. Kesan sesuai dengan metastasis adenokarsinoma payudara



Pembesaran 10X 10



Pembesaran 10X40

Gambar Pemeriksaan IHK → tampak warna coklat tua pada bagian perifer membrana sel kanker menunjukkan ekspresi kuat c-ErbB2.

Pemeriksaan IHK dengan menggunakan *polyclonal antibody* (DAKO Hercep Test, Kanada) menunjukkan reseptor estrogen negatif, reseptor progesteron negatif, c-Erb-B2 positif (40%, intensitas kuat), dengan menggunakan *score Hercep test* setara dengan (3+).

## DISKUSI

Karsinoma kutis akibat metastasis yang berasal dari karsinoma payudara relatif jarang dijumpai. Studi metaanalisis, mendapatkan karsinoma kutis tersebut terbanyak berasal dari karsinoma payudara primer dibandingkan karsinoma viseral lainnya, dengan lokasi metastasis terbanyak di regio torakalis dan regio abdominalis.<sup>1,4</sup>

Studi metaanalisis menunjukkan metastasis yang berasal dari karsinoma payudara kisaran 24% dengan distribusi lesi kulit terbanyak di regio toraks kisaran 28,4%,<sup>1</sup> studi tersebut sesuai dengan laporan kasus ini. Meskipun distribusi metastasis tidak dapat diprediksi, pada umumnya berdasarkan lokasi karsinoma primer, pada perempuan paling banyak berasal dari karsinoma payudara, sedangkan laki-laki paling banyak berasal dari karsinoma paru.<sup>9</sup>

Meskipun laporan kasus sebelumnya karsinoma kutis akibat metastasis lebih sering menyerang perempuan lanjut usia berusia antara 58 -65 tahun,<sup>4,9,10</sup> beberapa peneliti mendapatkan usia yang lebih muda seperti laporan kasus di India, mendapatkan kasus karsinoma kutis akibat metastasis pada usia 40 tahun,<sup>4</sup> sesuai dengan kasus yang dilaporkan ini.

Berdasarkan gambaran klinis, karsinoma kutis akibat metastasis dapat menunjukkan gambaran klinis dengan gambaran polimorfik dan sering tidak spesifik.<sup>3,10</sup> Penelitian sebelumnya mendapatkan karsinoma kutis akibat metastasis berasal dari kanker payudara primer, dengan gambaran klinis menyerupai gambaran zosteriform, lokasi lesi

metastasis di sekitar karsinoma payudara primer paska mastektomi, di dinding toraks.<sup>9,11</sup> Laporan kasus lainnya menunjukkan gambaran klinis berupa tumor berpigmen soliter menyerupai melanoma maligna berasal dari karsinoma payudara primer<sup>12</sup> Dapat juga ditemukan gambaran yang menyerupai lesi *target*<sup>10</sup> sedangkan Utkan (2009) mendapatkan gambaran eritem yang luas di punggung menyerupai erupsi obat.<sup>13</sup> Umumnya gejala simptomatis seperti nyeri dan gatal jarang dijumpai.<sup>3</sup> Pada kasus ini gambaran klinis karsinoma metastatis kutis menunjukkan gambaran klinis berupa lesi polimorfik yang tidak spesifik dengan nodus eritematoso berpigment menyerupai bekas gigitan nyamuk, plak eritematoso batas tidak tegas menyerupai urtika, tersebar diskret di regio toraks anterior menyebar sampai ke regio abdominal, asimptomatis, tidak nyeri dan tidak gatal.

Lokasi karsinoma kutis akibat metastasis meskipun tidak dapat diprediksi, biasanya selalu dekat dengan lokasi karsinoma primernya. Pada perempuan, metastasis terutama berasal dari kanker payudara, terbanyak ke regio toraks diikuti regio ebdomen,<sup>3</sup> lokasi metastasis tersebut sesuai dengan kasus ini.

Pada berbagai penelitian Survival rate setelah diagnosis karsinoma metastatik ditegakkan, rerata 1 – 34 bulan.<sup>3,10</sup> Pada kasus ini survival rate hanya 7 bulan setelah diagnosis karsinoma kutis akibat metastasis ditegakkann.

Penelitian retrospektif dengan menganalisis klinikopatologik pada beberapa biopsi kutaneus metastatik yang berasal dari kanker payudara, kanker paru-paru, kolon, gaster, pankreas, ovarium, vesika-urinaria mendapatkan gambaran klinis yang bervariasi dan sering menyerupai gambaran lesi kulit beningna<sup>1</sup> Pada umumnya ada hubungan gambaran klinikopatologi dengan gambaran kanker stadium lanjut, perlu dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya seperti pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk menegakkan diagnosis pasti.<sup>14</sup> Pada kasus ini dilakukan pemeriksaan kliniko-histopatologi dan sebagai penunjang diagnosis dilakukan pemeriksaan IHK protein ErbB2 sebagai petanda.<sup>15,16</sup>

Pada kasus ini, pemeriksaan histopatologik dari biopsi kulit pada lesi papul di regio toraks menunjukkan gambaran adenokarsinoma yang sesuai dengan lesi primernya yaitu adenokarsinoma. Hal ini sesuai dengan laporan kasus sebelumnya bahwa secara histopatologik lesi metastasis di kutis sebagian besar sama tipenya dengan lesi primernya.<sup>3</sup>

Sampai saat ini penyebaran metastasis ke kulit masih belum jelas, berbagai teori menjelaskan penyebaran metastasis ke kulit dapat melalui penyebaran neural-limfatis melalui pembuluh darah pada ganglion radik dorsalis, penyebaran tindakan pembedahan, penyebaran melalui perineural-limfatis atau sebagai reaksi Koebner,<sup>11</sup> hanya masih perlu penelitian lebih lanjut.

Pemeriksaan penunjang pada karsinoma kutis akibat metastasis perlu dianjurkan, untuk menentukan prognosis dan mengevaluasi pengobatan yang telah diberikan. Meskipun sering memberikan hasil interpretasi yang berbeda, karena sangat tergantung pada antibodi yang tersedia, antara lain Dako, AO 485, Hercep test.<sup>15</sup> Menurut Thomson (2001), pemeriksaan Imuno-histokimia(IHK) dan *Fluorescent in situ hybridization* (FISH) mempunyai interpretasi yang sama secara signifikan.<sup>6</sup>

Pada berbagai penelitian kanker payudara invasif, membuktikan adanya amplifikasi atau ekspresi berlebihan ErbB2/NEU/HER (*Human epidermal growth factor receptor*).<sup>6,17,18</sup> Protein ErbB2/HER-2 merupakan proto-onkogen yang menyandi protein transmembran reseptor *tyrosine kinase growth factor* (RTK) dengan berat molekul 185 kDa; termasuk famili *epidermal growth factor receptor* (EGFR) mempunyai empat anggota, yaitu ErbB2, ErbB3, ErbB4, yang merupakan suatu reseptor *tyrosine kinases* (RTKs).<sup>18,19</sup> Pada kondisi normal, pada sel tubuh manusia ErbB diekspresikan dalam jumlah sedikit. Ekspresi berlebihan protein ErbB2 mRNA sebagai onkogen ditemukan kisaran 15-30% pada kanker payudara primer invasif yang dihubungkan dengan prognosis buruk.<sup>16</sup> Protein ErB2 secara signifikan terbukti sebagai reseptor target dalam pengobatan kanker payudara dengan ekspresi ErbB2 + kuat, dan dipakai sebagai prediktor respon klinis dalam pengobatan dengan anti ErbB2 yaitu Trastuzumab.<sup>7,8,20</sup> Pada kasus ini dilakukan pemeriksaan penunjang dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) terbukti menunjukkan ekspresi protein ErbB2 positif kuat (3+). Studi sebelumnya membuktikan terdapat hubungan yang signifikan ekspresi protein ErbB2 pada karsinoma payudara lebih kuat dibandingkan dengan tumor jinak payudara.<sup>17</sup> Ekspresi ErbB2 yang berlebihan ditemukan pada kisaran 30-50% karsinoma payudara invasif, dengan melalui aktifasi *signaling pathways* ErbB2 sebagai reseptor, menyebabkan peningkatan proliferasi sel kanker, penelitian lainnya secara invitro menunjukkan adanya disregulasi pada *checkpoint* siklus sel berupa disregulasi pada mekanisme *DNA repair* yang diikuti dengan disregulasi apoptosis.<sup>17,19</sup> Menurut penelitian sebelumnya overekspresi ErbB2 pada kar-

sinoma payudara mempunyai hubungan dengan gambaran klinikopatologi yang menunjukkan prognosis buruk.<sup>8</sup> Sesuai dengan observasi Kun (2003) sebelumnya, mendapatkan overekspresi ErbB2 menunjukkan prognosis buruk, bila ditemukan estrogen reseptor negatif (ER -) menunjukkan gambaran klinikopatologi kanker payudara dengan subtipe risiko rendah,<sup>16</sup> hanya adanya overekspresi ErbB2 menunjukkan prognosis buruk, sesuai dengan kasus ini overekspresi ErbB2 positif kuat (+3) secara signifikan menunjukkan prognosis buruk.<sup>9,10</sup> Menurut Urban (2009) pada penelitiannya dengan *quantitative real time Polymerase Chain Reaction* (QRT-PCR), pada karsinoma payudara, peningkatan ekspresi gen ErbB2 pada sel tumor merupakan indikator kuat adanya prognosis buruk,<sup>20</sup> hasil pemeriksaan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya meskipun menggunakan teknik pemeriksaan berbeda yaitu dengan pemeriksaan *gene microarray analysis*, maupun pemeriksaan *fluorescent in situ hybridization* (FISH) menunjukkan hasil yang sama.<sup>19</sup> Laporan kasus ini dengan pemeriksaan IHK menunjukkan ekspresi ErbB2 sangat kuat (+3), membuktikan ada hubungan pemeriksaan histopatologi dengan pemeriksaan IHK ErbB2 positif kuat (+3), bahwa karsinoma kutis akibat metastasis berasal dari adenoma karsinoma payudara primer stadium lanjut (stadium 3) atau invasif dengan pengobatan khemoterapi kombinasi *cysplatin* dan *epirubicin* tidak menunjukkan perbaikan, yang menunjukkan prognosis buruk.

Menurut kepustakaan ErbB2 merupakan target dengan pengobatan antibodi monoklonal anti ErbB2 *human* (Trastuzumab).<sup>18</sup> Penelitian Krekk (2009) mendapatkan keberhasilan pengobatan dengan Trastuzumab kisaran 40%.<sup>19</sup> Penelitian klinis sebelumnya pada karsinoma payudara membuktikan overekspresi ErbB2 pada *breast cancer cell line* lebih resisten terhadap pengobatan standart khemoterapi Meskipun sampai saat ini belum sepenuhnya dimengerti, mengapa pasien kanker payudara dengan overekspresi protein ErbB2 tidak memberikan respons terhadap berbagai khemoterapi meskipun diberikan khemoterapi secara kombinasi.<sup>18,21</sup> Pada kasus ini pengobatan dilakukan mastektomi total pada kedua payudara kemudian diikuti dengan pemberian khemoterapi *cysplatin* dan *epirubicin* sebagai terapi adjuvan sesuai dengan standart khemoterapi karsinoma payudara.<sup>3</sup> Uji klinis pada phase III ternyata kombinasi *cysplatin* dan *epirubicin* telah mengalami resistensi<sup>21</sup> sesuai dengan kasus ini setelah siklus pengobatan khemoterapi sebanyak 6 kali menjadi persisten, yaitu lesi lama dikulit tidak menghilang, kemudian timbul lesi kulit baru di sekitar regio toraks yang menyebar ke regio abdomen dengan gambaran klinis yang polimorfik berupa nodus, plak eritematosa sampai hiperpigmentasi, induratif. Menurut Mattew (2001) penelitiannya pada kanker payudara terbukti ekspresi berlebihan ErbB1/B2 sebagai petanda adanya resistensi terhadap obat khemoterapi yang digunakan sebelumnya, sehingga perlu *replace* dengan khemoterapi lainnya, penelitian ini membuktikan bahwa letrozole

lebih baik dibanding tamoxifen,<sup>22</sup> demikian juga pada penelitian akhir-akhir ini dimana menurut Puspalata (2010) pada penelitiannya pada kanker payudara invasif mendapatkan ekspresi ErbB2 yang kuat dengan estrogen reseptor (ER) negatif menunjukkan secara signifikan adanya metastasis dan rekuren setempat serta resisten terhadap pemberian khemoterapi sebelumnya.<sup>8</sup>

Menurut Berruti (2000), pada penelitiannya secara *open-trial cysplatin* dan *epirubicin* merupakan obat lini pertama untuk pengobatan adenokarsinoma payudara stadium lanjut, penelitiannya mendapatkan kombinasi *cysplatin* dan *epirubicin* secara signifikan dapat mengurangi progresivitas metastatik karsinoma payudara,<sup>21</sup> ternyata pada kasus ini lesi kulit persisten, dengan pengobatan kombinasi kedua khemoterapi ini tidak menunjukkan hasil baik, kemungkinan telah terjadi resistensi dengan kemoterapi kombinasi *cysplatin* dan *epirubicin*, sehingga perlu *replace* dengan pemberian khemoterapi lain seperti Tratuzumab.<sup>20</sup> Pada uji klinis tratuzumab pada kanker payudara memberikan hasil baik dengan pemberian tunggal maupun kombinasi dengan khemoterapi lainnya,<sup>8</sup> meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut uji klinis tratuzumab terhadap karsinoma metastatik kutis yang telah resisten terhadap obat khemoterapi lini pertama dengan sampel lebih besar.

## KESIMPULAN

Pada kasus ini karsinoma kutis akibat metastasis berasal dari karsinoma payudara primer secara histopatologik menunjukkan gambaran yang sama dengan lesi primernya yaitu tipe adenokarsinoma, dengan pemeriksaan IHK menunjukkan ErbB2 positif kuat (+3) yang menunjukkan prognosis buruk. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan IHK perlu dilakukan, terutama pada kanker payudara yang setelah mendapat pengobatan standart khemoterapi resisten, dengan pemeriksaan protein ErbB2 sebagai target terapi sebagai petanda untuk mengidentifikasi adanya metastasis dan rekuren yang bermanfaat sebagai prognosis dan evaluasi pengobatan

## DAFTAR PUSTAKA

1. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous Metastasis: A Meta-Analysis of Data. Southern Medical Ass. 2003; 164-7.
2. Vano-Galvan S, Moreno-Martin P, Salguero I, Jaen P. Cutaneous metastases of breast carcinoma: a case report. Cases J. 2009; 2: 71.
3. Mordenti C, Peris K, Fargnoli MC, Cerron L and Chimenti S Cutaneous metastatic breast carcinoma. Dermato-venerologica. 2000; 9(4).
4. Singh G, Mohan M, Srinivas C. Targetoid cutaneous metastasis from breast carcinoma. Indian J Dermatol venereol leprosy. 2002; 68(1): 51-2.
5. Utkan G1, Buyukcelik A, Okcu AH, Avci U, Yalcin B, Iqli F. Metastasis from breast cancer Widespread erythematous skin mimicking generalized drug eruption. Turk J Cancer. 2009; 39(2): 66-8.
6. Thomson TA, Hayes MM, Spinelli JJ., Hilland E. HER-2/neu in Breast Cancer: Interobserver Variability and Performance of Immunohistochemistry with 4 Antibodies Compared with Fluorescent In Situ Hybridization. Mod Pathol. 2001; 14(11): 1079-86.
7. Ross JS, Fletcher JA.. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. The Oncologist. 1998; 3: 237-52.
8. Pushpalatha K.A. Idirisinghe PKA, Thike AA, Cheok PY, Tse GMK, Lui PCW, Chong S. Hormone Receptor and c-ERBB2 Status in Distant Metastatic and Locally Recurrent Breast Cancer Pathologic Correlations and Clinical Significance. Am J Clin Pathol. 2010; 133: 416-29
9. Yaghoobi R, Mostoufi NE, Sina N. Zosteriform Skin Metastases from Breast Cancer. Iran J Med Sci. 2003; 28(4): 203-5.
10. Prabhu S, Pai SB, Handattu S, Kudur MH, Vasanth V. cutaneous metastases from carcinoma breast: The common and the rare. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009; (755): 499- 502.
11. Santos-Juanes J, Escobar ML, Palicio NV, Rivas BM. Zosteriform cutaneous metastasis from a breast carcinoma. Med Cutan Iber Lat Am. 2007; 35: 89-93.
12. Saitoh K, Saga K, Okazaki M. Pigmented primary carcinoma of the breast: a clinical mimic of malignant melanoma. Br J Dermatol. 1998; 139: 287-90
13. Utkan G, Buyukceliki A, Okcu AH, Avci U, Yalcini BF. Widespread erythematous skin metastasis from breast cancer mimicking generalized drug eruption. Turk J Cancer. 2009; 39(2): 66-8.
14. Sariya D, Ruth K, McDonald RA, Cusack C, Xu XW, Elenitsas R, Seykora J, Wu H et al. . Clinicopathologic Correlation of Cutaneous Metastases . Arch Dermatol. 2007; 143(5): 613-20.
15. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. Mod Pathology. 2008; 21: S8-S15.
16. Kun Y, How LC, Hoon TP, Bajic VB, Lam TS, Aggarwal AH, Tan P Classifying the estrogen receptor status of breast cancers by expression profiles reveals a poor prognosis subpopulation exhibiting high expression of the ERBB2 receptor. Human Mol Gen. 2003; 12(24): 3245-58.
17. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hyner NE. The erbB signaling network: receptor dimerization in development and cancer. EMBO. 2000; 19(13): 3159-67.
18. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. Curr Opin Cell Biol. 2009; 21: 177-84.
19. Krekk ZP. The role CD44 in the Trastuzumab resistance breast cancer cell line. (Dissertation), Drebencen, Dept of Biophysics and Cell Biology University of Drebencen, 2008
20. Urban P, Vuaroqueaux V, Labuhn M, Delorenzi M, Wirapati P. Increased Expression of Urokinase-Type Plasminogen Activator mRNA Determines Adverse Prognosis in ErbB2-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 4245-53.

21. Berruti A, Bitossi R, Gorzegno G. Time to Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Epirubicin Is Not Improved by the Addition of Either Cisplatin or Lonidamine: Final Results of a Phase III Study With a Factorial Design. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4150-9.
22. Mattew EJ, Letrozole Is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Primary Breast Cancer: Evidence From a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3808-16.