

Hubungan Ekspresi HER-2/neu dengan Derajat Histopatologi dan Invasi Perineural

Anandia Putriyuni, R. Z Nizar, Bethy S Hernowo

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker prostat menempati urutan kedua terbanyak dan urutan keenam penyebab kematian karena kanker pada laki-laki di dunia. Prognosis buruk masih ditemukan pada kanker prostat meskipun telah diberikan terapi hormonal. Overekspresi HER-2/neu telah ditemukan pada beberapa keganasan dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk. Peranan HER-2/neu dalam tumorigenesis dan progresivitas kanker prostat masih kontroversi. Tujuan penelitian ini untuk melihat ekspresi HER-2/neu pada adenokarsinoma prostat serta menghubungkannya dengan faktor prognostik yaitu derajat histopatologi dan invasi perineural.

Metode

Sampel adenokarsinoma prostat didapatkan sebanyak 44 kasus dari Laboratorium Patologi Anatomi di wilayah Sumatera Barat. Sampel diperoleh dari *transurethral resection of prostate* (TURP) dan *open prostatectomy*. Selanjutnya dilakukan *review* terhadap derajat histopatologi dengan menggunakan skor Gleason ISUP 2005 yang direvisi dan invasi perineural. Pewarnaan imunohistokimia HER-2/neu dengan menggunakan antibodi primer c-erbB. Ekspresi HER-2/neu dinilai pada membran sel dan sitoplasma.

Hasil

Ekspresi HER-2/neu ditemukan pada 41 kasus yaitu membran sel sebanyak 5 kasus (11,36%) dan sitoplasma 36 kasus (81,82%). Dua puluh dua dari 44 kasus (50%) termasuk dalam derajat histopatologi diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (skor Gleason 8-10) dan 10 dari 44 kasus (22,73%) dengan invasi perineural positif. Ekspresi HER-2/neu tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan derajat histopatologi ($p=0,425$) dan invasi perineural ($p=0,177$).

Kesimpulan

Ekspresi HER-2/neu sebagian besar ditemukan pada sitoplasma dibandingkan dengan membran sel. Pada penelitian ini ekspresi HER-2/neu tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan derajat histopatologi dan invasi perineural.

Kata kunci: adenokarsinoma prostat, derajat histopatologi, ekspresi HER-2/neu, invasi perineural.

ABSTRACT

Background

Prostate cancer is the second common cancer and the sixth cause of death by cancer in men worldwide. The prognosis is still poor, although hormonal therapy has been given. Several malignancies with poor prognostic is characterized by HER-2/neu overexpression. However, the role of HER-2/neu in tumorigenesis and progressivity of prostate cancer was not well understood. This study aimed to investigate HER-2/neu expression in adenocarcinoma prostate. This study also explore correlation between prognostic factors (histopathological grading and perineural invasion) and HER-2/neu expression.

Methods

Fourty four cases of 120 cases adenocarcinoma prostate from Anatomical Pathology Laboratories in West Sumatera region was selected. The specimens were collected by transurethral resection of prostate (TURP) and open prostatectomy. We reviewed histopathological grading based on 2005 ISUP modified Gleason score and perineural invasion. Immunohistochemistry of HER-2/neu used mouse monoclonal primary antibody c-erbB. HER-2/neu expression was observed in cell membranes and cytoplasm.

Results

HER-2/neu expression was found in 41 cases; 5 cases (11.36%) in cell membrane dan 36 cases (81.82%) in cytoplasm. There were 22 (50%) of 44 cases poorly differentiated/undifferentiated (Gleason score 8-10) and only 10 cases (22.73%) with perineural invasion. The study showed no significant correlation between HER-2/neu expression and histopathological grading ($p=0.425$) and perineural invasion ($p=0.177$).

Conclusions

Most of HER-2/neu were expressed in the cytoplasm than in the membrane cell. There was not significant correlation between HER-2/neu expression and histopathological grading and perineural invasion.

Key words: HER-2/neu expression, histopathological grading, perineural invasion, prostate adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

Kanker prostat menempati urutan kedua terbanyak pada laki-laki dan urutan kelima terbanyak dari seluruh kanker tahun 2008, serta penyebab kematian urutan keenam karena kanker pada laki-laki di dunia.¹ Di Indonesia, kanker prostat menduduki urutan pertama dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki tahun 2009. Urutan tersebut meningkat dari tahun sebelumnya pada urutan kedua setelah kanker nasofaring. Di Sentra Patologi Anatomik Padang tahun 2009 dilaporkan sebanyak 85 kasus yang menempati urutan pertama dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki.^{2,3}

College of American Pathologist (CAP) tahun 1999 merupakan gabungan klinisi, patolog dan ahli statistik menghasilkan kesepakatan tentang parameter faktor-faktor prognostik adenokarsinoma prostat. Faktor-faktor prognostik ini kemudian dikelompokkan berdasarkan kesahihannya, diantaranya adalah derajat histopatologi berdasarkan skor Gleason dan invasi perineural.^{4,5}

Sistem Gleason yang asli telah bertahan selama lebih dari 40 tahun. Sistem ini dimodifikasi pada tahun 2005 pada pertemuan *the International Society of Urological Pathology (ISUP)*. Modifikasi ini terjadi karena perkembangan di bagian urologi dan patologi selama empat dekade terakhir dengan penemuan terbaru seperti penggunaan *prostate specific antigen (PSA)* serum, pewarnaan imunohistokimia untuk sel basal, *core needle biopsy*, dan peningkatan teknik pembedahan. Hal ini menimbulkan dampak yang besar terhadap bagian urologi dan patologi saat ini di seluruh dunia.⁶ Faktor prognostik lainnya yaitu invasi perineural merupakan pertumbuhan sel tumor yang mengelilingi saraf secara komplet (invasi perineural sirkumferensial). Beberapa penelitian menunjukkan hubungan yang positif antara invasi perineural dan progresivitas kanker prostat.^{7,8}

Human epidermal growth factor receptor type 2 (HER-2/neu) merupakan salah satu anggota famili *epidermal growth factor receptor (EGFR)*. Ikatan *epidermal growth factor (EGF)* dengan reseptornya yang spesifik mengaktifkan proses enzimatik *tyrosine kinase*. Aktivitas ini akan memicu kaskade jalur sinyal intraselular untuk proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa overekspresi HER-2/neu berhubungan

dengan kanker prostat yang lebih agresif. Masih ada kontroversi pada berbagai kepustakaan tentang overekspresi HER-2/neu pada kanker prostat.⁹ Pemeriksaan ekspresi HER-2/neu pada kanker prostat diharapkan dapat menjadi dasar untuk terapi target dengan semakin berkembangnya terapi molekular target anti HER-2/neu seperti trastuzumab.¹⁰

Penelitian ini bertujuan mengetahui parameter prognostik adenokarsinoma prostat yaitu derajat histopatologi berdasarkan skor Gleason ISUP 2005 yang telah direvisi dan invasi perineural di Laboratorium Patologi Anatomik Sumatera Barat, serta hubungannya dengan ekspresi HER-2/neu.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study*, di mana variabel penelitian dinilai pada saat yang bersamaan. Penelitian dilakukan selama bulan November 2013-Juli 2014.

Populasi penelitian adalah semua kasus adenokarsinoma prostat yang telah didiagnosis secara histopatologi dengan pewarnaan HE. Kasus adenokarsinoma prostat berasal dari 5 laboratorium Patologi Anatomik yang berada di wilayah Sumatera Barat yaitu Sentra Patologi Universitas Andalas, RS. M. Djamil Padang, RSI. Ibnu Sina Padang, RSI. Siti Rahmah Padang dan RS. Achmad Mochtar Bukittinggi periode Januari 2010-Desember 2012. Sampel penelitian adalah bagian populasi yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah kasus adenokarsinoma prostat dari sampel TURP dan *open prostatectomy* dengan slaid dan blok parafinnya lengkap. Kriteria eksklusi adalah kasus adenokarsinoma prostat yang tidak dapat dilakukan *review* dan pemeriksaan imunohistokimia HER-2/neu terkait kondisi slaid dan blok parafinnya seperti slaid yang tidak dapat dinilai; blok parafin yang rusak; potongan tipis blok parafin tidak cukup untuk pemeriksaan imunohistokimia HER-2/neu. Sampel didapatkan sebanyak 44 kasus dari 120 populasi dengan teknik pengambilan sampel secara *proportional stratified simple random sampling*.

Pengumpulan data kasus adenokarsinoma prostat yang telah didiagnosis berupa slaid HE dan blok parafin. Kemudian dilakukan pemeriksaan ulang mikroskopik slaid (*review*) berdasarkan skor Gleason ISUP 2005 yang

direvisi dan invasi perineural. Skor Gleason dikelompokkan dalam derajat histopatologi yaitu diferensiasi baik (Skor Gleason ≤ 6), diferensiasi sedang (Skor Gleason 7) dan diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (Skor Gleason 8-10).

Setelah itu dilakukan pemotongan ulang blok parafin untuk pewarnaan imunohistokimia HER-2/neu menggunakan metoda *Labeled Streptavidin-Biotin* (LSAB), yang dilakukan dengan prosedur manual di RS Hasan Sadikin, Bandung. Antibodi primer yang digunakan adalah c-erbB [CB 11] *Mouse Monoclonal Primary Antibody* (CM 076, Biocare Medical, Concord) dengan pengenceran 1:100. Kontrol positif adalah karsinoma invasif payudara, sedangkan kontrol negatif adalah adenokarsinoma prostat dengan antibodi primernya diganti dengan PBS. Ekspresi HER-2/neu berupa intensitas dan presentase warna coklat pada membran sel dan sitoplasma. Ekspresi HER-2/neu pada membran sel berdasarkan kriteria skor HER-2/neu yaitu skor 0 jika tidak ditemukan pewarnaan sel atau pewarnaan tidak penuh yang samar/hampir tidak terlihat $\leq 10\%$ sel tumor; skor +1 jika ditemukan pewarnaan tidak penuh yang samar/hampir tidak terlihat $>10\%$ sel tumor; skor +2 jika ditemukan pewarnaan di sekitar membran sel yang tidak penuh, lemah-sedang, $>10\%$ sel tumor atau pewarnaan kuat dan penuh di sekitar membran sel, $\leq 10\%$ sel tumor; dan skor +3 jika ditemukan pewarnaan di seluruh membran (kompli), kuat dan ditemukan $>10\%$ sel tumor. Sedangkan ekspresi positif HER-2/neu pada sitoplasma berdasarkan intensitasnya adalah lemah, sedang dan kuat. Untuk persentase ekspresi HER-2/neu dibagi atas $<20\%$, 21-50%, 51-80% dan $>80\%$ dari sel tumor yang terwarnai.

Data yang didapat diolah dan dianalisis dengan metode statistik yang sesuai. Analisis statistik berupa deskripsi karakteristik data dasar yaitu derajat histopatologi, invasi perineural dan ekspresi HER-2/neu. Uji statistik yang digunakan adalah *Kruskal-Wallis test*, menganalisis hubungan antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologi; dan ekspresi HER-2/neu dengan invasi perineural.

HASIL

Dalam Tabel 1 memperlihatkan karakteristik sampel adenokarsinoma prostat menurut derajat histopatologi, invasi perineural dan ekspresi HER-2/neu. Derajat histopatologi adenokarsi-

noma prostat terbanyak adalah diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (skor Gleason 8-10) dengan jumlah 22 kasus (50%). Pada penelitian ini kasus adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural positif didapatkan sebanyak 10 kasus (22,73%) dan ekspresi HER-2/neu terbanyak ditemukan pada sitoplasma sebanyak 36 kasus (81,82%).

Tabel 2 menunjukkan persentase terbanyak derajat histopatologi diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (skor Gleason 8-10) dengan ekspresi HER-2/neu negatif (66,67%), kemudian diikuti ekspresi HER-2/neu positif pada sitoplasma (52,78%), sedangkan membran sel hanya 20%. Pada penelitian ini tidak dapat dilakukan uji statistik *chi-square* karena terdapatnya sel yang memiliki nilai *expected* <5 , maka dilakukan *Kruskal-Wallis test* dengan hasil menunjukkan hubungan tidak bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat ($p < 0,05$).

Tabel 3 memperlihatkan persentase invasi perineural adenokarsinoma prostat paling banyak ditemukan pada ekspresi HER-2/neu negatif. Pada tabel ini juga dilakukan uji statistik dengan *Kruskal-Wallis test* yang menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan invasi perineural ($p < 0,05$).

Tabel 1. Karakteristik adenokarsinoma prostat.

Karakteristik sampel	f (%)
Derajat histopatologi	
Diferensiasi baik (Gleason ≤ 6)	8 (18,18)
Diferensiasi sedang (Gleason 7)	14 (31,82)
Diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (Gleason 8-10)	22 (50,00)
Invasi perineural	
Ada	10 (22,73)
Tidak	34 (77,27)
Ekspresi HER-2/neu	
Membran sel	5 (11,36)
Sitoplasma	36 (81,82)
Negatif	3 (6,82)

Tabel 2. Hubungan ekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat.

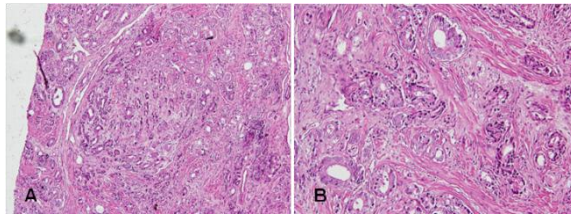
Ekspresi HER-2/neu	Derajat histopatologi, diferensiasi			f (%)
	Baik f (%)	Sedang f (%)	Buruk/tidak berdiferensiasi f (%)	
Membran sel	1 (20)	3 (60)	1 (20)	5 (100)
Sitoplasma	7 (19,44)	10 (27,78)	19 (52,78)	36 (100)
Negatif	0 (0)	1 (33,33)	2 (66,67)	3 (100)
Total	8 (18,18)	14 (31,82)	22 (50)	44 (100)

$p = 0,425$

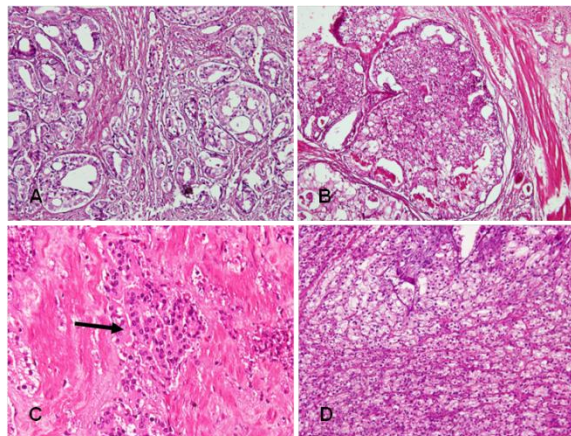
Tabel 3. Hubungan ekspresi HER-2/neu dengan invasi perineural adenokarsinoma prostat.

Ekspresi HER-2/neu	Invasi perineural		f (%)
	Ada f (%)	Tidak f (%)	
Membran sel	1 (20)	4 (80)	5 (100)
Sitoplasma	7 (19,44)	29 (80,56)	36 (100)
Negatif	2 (66,67)	1 (33,33)	3 (100)
Total	10 (22,73)	34 (77,27)	44 (100)

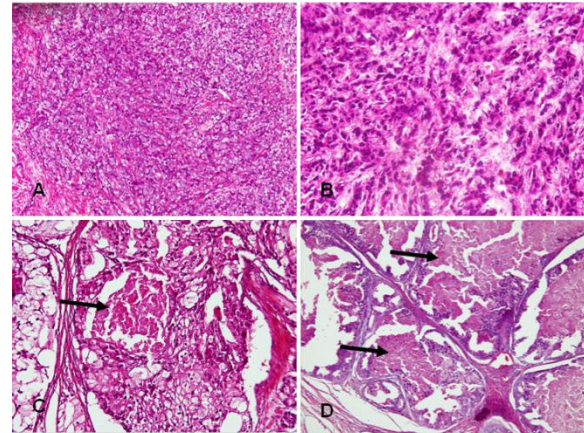
p= 0,177



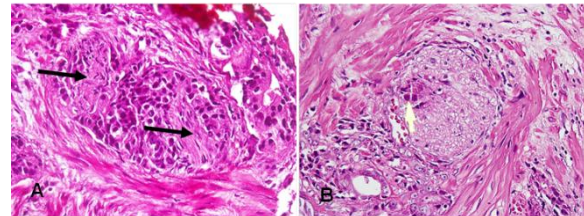
Gambar 1. Pola Gleason 3. A dan B. Gambaran pola Gleason 3 dengan skor 6 (3+3) (HE, pembesaran 10x10 dan 20x10).



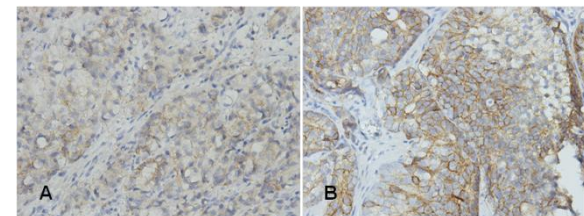
Gambar 2. Pola Gleason 4. A. Gambaran kelenjar yang mengalami fusi; B. Gambaran *cribriform*; C. Gambaran dengan bentuk yang tidak jelas; D. Gambaran varian *hypernephromatoid/hypernephroid* (HE, pembesaran 20x10).



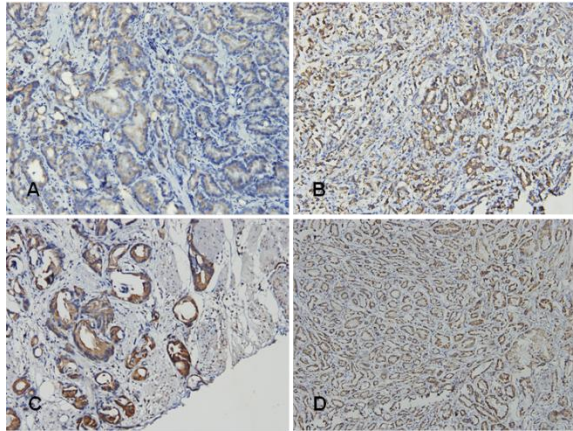
Gambar 3. Pola Gleason 5. A. Gambaran sel tumor yang padat; B. Gambaran sel tumor yang tersusun tunggal dan seperti pita; C dan D. Gambaran komedonekrosis (HE, pembesaran 20x10 dan 40x10).



Gambar 4. Invasi perineural. A. Gambaran invasi perineural; B. Gambaran invasi intraneural (HE, pembesaran 40x10).



Gambar 5. Ekspresi HER-2/neu positif pada membran sel. A. Skor +1; B. Skor +3 (pembesaran 40x10).



Gambar 6. Ekspresi HER-2/neu positif pada sitoplasma. A. Intensitas lemah; B. Intensitas sedang; C. Intensitas kuat; D. Intensitas sedang, persentase >80% (pembesaran 40x10, 20x10 dan 10x10).

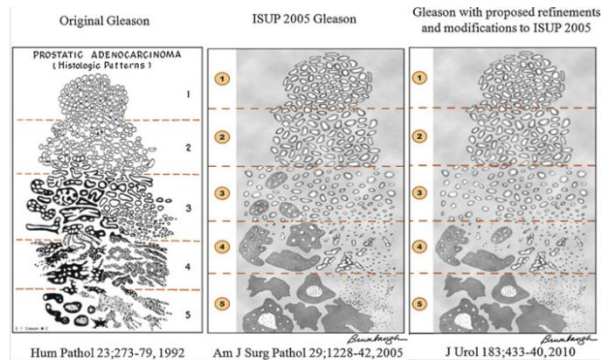
DISKUSI

Penderajatan berdasarkan skor Gleason merupakan sistem yang digunakan secara luas untuk kanker prostat. Semua kanker prostat harus dikelompokkan dalam derajat histopatologi berdasarkan skor Gleason, karena lebih dari 90% jenis histopatologi kanker prostat adalah adenokarsinoma. Skor dari sistem Gleason merupakan salah satu faktor prognostik dan prediktor terkuat untuk perilaku biologik pada kanker prostat, termasuk potensi invasi dan metastasis. Skor Gleason juga penting dalam menentukan pilihan terapi seperti operasi, hormonal, radiasi, atau *active surveillance*.⁵

Derajat histopatologi berdasarkan skor Gleason merupakan salah satu faktor prognostik yang terbukti kesahihannya dan digunakan untuk penatalaksanaan adenokarsinoma prostat.^{4,5} Skor Gleason dinilai berdasarkan sistem Gleason ISUP 2005 yang merupakan modifikasi dari sistem yang asli dan kemudian direvisi terutama pada pola 3 dan 4 (Gambar 7).¹¹ Derajat histopatologi berdasarkan kelompok skor Gleason yang telah ditetapkan dan diaplikasikan oleh klinisi seperti Ikatan Ahli Urologi Indonesia dan *National Comprehensive Cancer Network*. Tingkatan derajat histopatologi tersebut adalah diferensiasi baik (skor Gleason ≤6), sedang (skor Gleason 7) dan buruk/tidak berdiferensiasi (skor Gleason 8-10).^{12,13}

Pada penelitian ini didapatkan derajat histopatologi terbanyak adalah diferensiasi

buruk/tidak berdiferensiasi dengan jumlah 22 kasus (50%), terutama skor Gleason 9. Kemudian diikuti dengan diferensiasi sedang sebanyak 14 kasus (31,82%) dan diferensiasi baik sebanyak 8 kasus (18,18%).



Gambar 7. Perubahan sistem Gleason (Sumber: Brimo *et al.*, 2012)

Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Zhang *et al.*¹⁴ yang mendapatkan skor Gleason 8-10 terbanyak yaitu 63 kasus, diikuti dengan skor Gleason 7 sebanyak 46 kasus, dan skor Gleason 6 sebanyak 22 kasus dari 131 kasus kanker prostat yang ditelitinya. Sedangkan penelitian Rulli dkk¹⁵ di RS M. Djamil Padang tahun 2003-2010 menggunakan pengelompokan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat berdasarkan diferensiasi baik (skor Gleason 2-4), sedang (skor Gleason 5-7) dan buruk (skor Gleason 8-10). Dari 176 kasus adenokarsinoma prostat ditemukan skor Gleason terbanyak adalah skor 5-7 sebanyak 113 kasus (64,20%), diikuti skor 8-10 sebanyak 48 kasus (27,28%), kemudian skor 2-4 sebanyak 15 kasus (8,52%). Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan perbedaan sistem Gleason yang digunakan sehingga berbeda dalam menetapkan pola Gleason terutama pola 3 dan 4. Modifikasi sistem Gleason yang asli dengan sistem Gleason ISUP 2005 bertujuan untuk mengurangi variasi *interobserver* dan menyebabkan meningkatnya rata-rata skor Gleason yang lebih tinggi dalam beberapa penelitian.¹⁶

Overekspresi HER-2/neu ditemukan pada banyak kanker yang berasal dari epitel seperti kanker payudara, paru, kolon, prostat dan kanker lainnya. Overekspresi HER-2/neu telah banyak diteliti pada kanker payudara dan telah digunakan sebagai terapi target anti HER-2/neu yang dikenal sebagai trastuzumab yaitu

suatu antibodi monoklonal pada manusia.^{9,10} Pada banyak penelitian, pemeriksaan ekspresi HER-2/neu pada kanker prostat menunjukkan hasil yang sangat bervariasi. Ekspresi HER-2/neu dengan pemeriksaan imunohistokimia memiliki rentang angka 0-100%.^{14,17} Sebagian besar penelitian menemukan overekspresi HER-2/neu dan adanya hubungan yang bermakna dengan derajat histopatologi dan stadium tumor, tetapi juga banyak penelitian menemukan sebaliknya. Perbedaan ini mungkin dapat disebabkan karena faktor teknik seperti perbedaan dalam fiksasi jaringan, teknik pewarnaan, prosedur *antigen retrieval*, jenis antibodi HER-2/neu yang digunakan dan heterogenitas dalam pemilihan kasus.¹⁷ Meskipun demikian, masih ditemukan hubungan yang bermakna antara overekspresi HER-2/neu dengan risiko tinggi kematian dan rekuren pada pasien kanker prostat berdasarkan suatu penelitian meta-analisis.¹⁸

Ekspresi HER-2/neu dapat dilihat pada membran sel dan sitoplasma. Pada karsinoma payudara, ASCO/CAP merekomendasikan penilaian ekspresi HER-2/neu hanya pada membran sel dengan skor yang telah ditetapkan. Sedangkan ekspresi HER-2/neu pada sitoplasma tidak dinilai.¹⁹ Hal ini berkaitan dengan pemberian terapi trastuzumab (Herceptin). Trastuzumab adalah suatu antibodi monoklonal yang hanya berikatan dengan HER-2/neu domain ekstraselular membran sel. Dengan demikian, ekspresi HER-2/neu pada sitoplasma tidak memiliki konsekuensi terhadap terapi. Namun, beberapa penelitian di berbagai organ menunjukkan ekspresi HER-2/neu pada sitoplasma lebih berperan.²⁰

Pada penelitian adenokarsinoma prostat ini didapatkan ekspresi HER-2/neu sebanyak 41 kasus, pada membran sel 5 kasus (11,36%) dan sitoplasma 36 kasus (81,82%). Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar ekspresi HER-2/neu pada penelitian ini ditemukan pada sitoplasma. Ekspresi HER-2/neu pada sitoplasma yang terbanyak dengan intensitas lemah dan proporsi 50-80%. Sedangkan pada membran sel ditemukan hanya positif +1 dan +3.

Penelitian Kankaya *et al.*¹⁷ mengevaluasi ekspresi HER-2/neu pada membran sel dan sitoplasma berdasarkan intensitas dan persentase sel tumor yang terwarnai. Penilaian berdasarkan intensitas diberi skor 0 sampai +3 (0: negatif, +1: lemah, +2: sedang, +3: kuat).

Penilaian berdasarkan persentase diberi skor 0 sampai +3 (untuk membran sel 0: negatif, +1: 1-5%, +2: 6-20%, +3: 21-100%; untuk sitoplasma 0: negatif, +1: 1-30%, +2: 31-80%, +3: 81-100%). Ekspresi HER-2/neu positif pada sitoplasma lebih banyak ditemukan 112 kasus (44,09%), pada membran sel 19 kasus (7,48%) dan gabungan membran sel dan sitoplasma 12 kasus (4,72) dari 254 kasus karsinoma prostat yang diteliti. Ekspresi HER-2/neu pada sitoplasma ini dapat dijelaskan bahwa adanya ikatan antibodi dengan domain intraselular transmembran protein HER-2/neu. Pewarnaan HER-2/neu yang berbeda tersebut pada organel subselular yang berbeda mungkin berhubungan dengan stadium tumor dan jenis sel tumor. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa HER-2/neu onkogen mungkin terlibat dalam inisiasi transformasi neoplasma, tetapi kontribusinya dalam progresivitas tumor mungkin masih terbatas.¹⁷

Minner *et al.*²¹ melakukan pemeriksaan ekspresi HER-2/neu dengan dua antibodi HER-2/neu yang berbeda yaitu *polyclonal rabbit antibody*, DAKO (*HerceptTest*) dan *monoclonal antibody* NCL-CB11, *Novocastra*. Kedua pemeriksaan ini menggunakan teknik *antigen retrieval* dengan pemanasan dalam *citrate buffer* (pH 7,8). Penelitian ini menunjukkan bahwa kedua antibodi tersebut menunjukkan ekspresi HER-2/neu yang positif pada membran sel (+1, +2 dan +3) dengan hasil yang berbeda yaitu 22,5% antibodi dari *Novocastra* dan 17,2% antibodi dari *HerceptTest*. Ekspresi HER-2/neu yang paling banyak dengan skor +1 dan +2.

Teori lainnya menjelaskan bahwa ekspresi HER-2/neu pada sitoplasma memiliki patogenesis tumor yang sama dengan membran sel. HER-2/neu yang teraktivasi pada sitoplasma akan membentuk homodimer, selanjutnya akan mengaktifkan domain *tyrosine kinase* intraselular. Pemberian terapi trastuzumab tidak akan memberikan efek karena target antibodi tersebut hanya pada domain ekstraselular membran sel. Inhibitor *tyrosine kinase* intraselular HER-2/neu seperti lapatinib, telah diakui baru-baru ini sebagai terapi karsinoma payudara dengan HER-2/neu positif.²⁰

Hasil penelitian ini menemukan adenokarsinoma prostat diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (Gleason 8-10) memiliki kecenderungan ekspresi HER-2/neu lebih banyak dibandingkan diferensiasi baik (Gleason ≤6) dan

sedang (Gleason 7). Setengah dari 41 kasus adenokarsinoma prostat yang menunjukkan ekspresi HER-2/neu positif merupakan diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi (Gleason 8-10). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi proliferasi dan progresivitas sel tumor maka semakin buruk derajat diferensiasinya secara histopatologi. Proliferasi dan progresivitas yang tinggi menunjukkan perantai biologik yang semakin jelek, pada akhirnya akan berpengaruh terhadap prognosis histopatologi yang lebih buruk pula. Namun hasil ini tidak dapat dibuktikan dengan uji statistik, hanya berupa suatu tren. Hal ini salah satunya mungkin disebabkan oleh keterbatasan sampel dalam penelitian ini.

Beberapa penelitian menemukan hasil yang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu pada membran sel dengan derajat histopatologi. Seperti penelitian Zhang *et al.*¹⁴ dengan $p=0,049$ dan Dai *et al.*²² dengan $p=0,026$. Namun berbeda dengan penelitian yang dilakukan Tambo *et al.*²³ dan Mofid *et al.*²⁴ Kedua penelitian tersebut tidak menemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu pada membran sel dengan derajat histopatologi ($p=0,190$ dan $p=0,08$). Demikian pula dengan penelitian Kankaya *et al.*¹⁷ yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu pada membran sel dan sitoplasma dengan derajat histopatologi ($p=2,91$).

Invasi perineural sering ditemukan pada adenokarsinoma prostat. Penemuan invasi perineural menjadi bukti yang dianggap kuat pada keganasan tetapi tidak ditemukan pada lesi jinak. Invasi perineural merupakan gambaran patognomonik untuk diagnosis adenokarsinoma prostat berdasarkan survei patologi genitourinari tahun 2006 yang menjadi salah satu faktor prognostik kanker prostat.⁷

Pada penelitian ini didapatkan 10 kasus positif dan 34 kasus negatif invasi perineural dari 44 sampel. Sampel berasal dari tindakan *transurethral prostatectomy* (TURP) dan *open prostatectomy*. Penelitian Singh *et al.*²⁵ pada kasus adenokarsinoma prostat dari tindakan radikal prostatektomi robotik menemukan invasi perineural sebanyak 30 (20,2%) kasus dari 148 kasus yang diteliti. Jackson *et al.*²⁶ menemukan invasi perineural pada 15 kasus (6,79%) dan tidak menginvasi sebanyak 206 kasus (93,21%)

dari sampel biopsi yang dituntun dengan *transrectal ultrasonography* (TRUS).

Gambaran invasi perineural sering menunjukkan suatu jalur perluasan di luar prostat karena sel-sel tumor sering menyebar di sepanjang bundel saraf untuk mencapai jaringan di luar prostat khususnya di bagian posterior atau lateral dari daerah bundel neurovaskular.⁵ Walaupun mekanisme invasi perineural tidak diketahui sampai saat ini, beberapa penemuan menunjukkan adanya interaksi antara sel tumor dengan saraf. Pada penelitian Li *et al.*, *neural cell adhesion molecule* (N-CAM) yang merupakan salah satu molekul adhesi yang diekspresikan pada 73% saraf yang mengalami invasi perineural dibandingkan dengan saraf tanpa gambaran invasi. Hal ini menunjukkan bahwa N-CAM mungkin terlibat dalam fenomena ini pada kanker prostat.⁸

Dalam penelitian ini memperlihatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan invasi perineural. Namun, adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural positif memiliki kecenderungan ekspresi HER-2/neu positif baik pada membran sel maupun sitoplasma. Walaupun dari keseluruhan kasus persentase ekspresi HER-2/neu lebih banyak pada invasi perineural yang negatif.

KESIMPULAN

Ekspresi HER-2/neu terbanyak menunjukkan hasil yang positif ditemukan pada sitoplasma. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat, tetapi adenokarsinoma prostat dengan derajat histopatologi diferensiasi buruk/tidak berdiferensiasi memiliki kecenderungan ekspresi HER-2/neu positif pada sitoplasma. Demikian pula dengan invasi perineural, dimana tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan invasi perineural.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jeong IG, Kim CS, Ro JY. Introduction and prostate cancer statistic. In: Ro JY, Shen SS, Zhai QJ, Ayala AG, editors. *Advances in Surgical Pathology Prostate Cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Badan Registrasi Kanker IAPI, Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen

- Kesehatan RI,. Kanker di Indonesia tahun 2009 Data Histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2009.
3. Badan Registrasi kanker IAPI, Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Kanker di Indonesia tahun 2008 Data Histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2008.
 4. Rosai J. Male reproductive system-prostate and seminal vesicle. In: Rosai & Ackerman's Surgical Pathology, vol 1, 10th ed. New York: Elsevier; 2011.
 5. Divatia M, Shen SS, Ro JY. Gleason grading system. In: Ro JY, Shen SS, Zhai QJ, Ayala AG, editors. Advances in surgical pathology prostate cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
 6. Osunkoya AO. Update on prostate pathology. Pathol. 2012; 44: 391-406.
 7. Martin NE, Lorelei AM, Loda ML, DePinho RA. Prognostic determinants in prostate cancer. Cancer J. 2011; 17: 429-37.
 8. Pina-Oviedo S, Ayala AG, Ro JY. Histopathology of prostate cancer. In: Ro JY, Shen SS, Zhai QJ, Ayala AG editors. Advances in Surgical Pathology Prostate Cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
 9. Lorenzo G, Autorino R, Laurentiis M, Cindolo L, D'Armiento M, Bianco AR, *et al*. HER-2/neu receptor in prostate cancer development and progression to androgen independence. Tumori. 2004; 90: 163-70.
 10. Solit D, Rosen N. Targeting HER-2 in prostate cancer: where to next?. J Clin Oncol. 2007; 25: 241-3.
 11. Brimo F, Montironi R, Evegad L, Erbersdobler A, Lin DW, Nelson JB, *et al*. Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care. Eur Urol. 2012; 63: 892-901.
 12. Umbas R, Hardjowijoto S, Mochtar CA, Safriadi F, Djatisoesanto W, Soedarso MA, *et al*. Panduan penatalaksanaan kanker prostat. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia; 2011.
 13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology prostate cancer, version 3. National Comprehensive Cancer Network Inc. 2012.
 14. Zhang Y, Guan Y, Yang B, Wu H, Dai Y, Zhang S, *et al*. Prognostic value of HER-2/neu and clinicopathologic factors for evaluating progression and disease-specific death in Chinese men with prostate cancer. Chinese Med J. 2011; 124: 4345-9.
 15. Rulli, Zulfiqar Y, Alvarino, Efmansyah D. Gambaran karsinoma prostat di laboratorium Patologi Anatomi RS M Djamil Padang periode 2003-2010, PIT IKABI XVIII tahun 2011, Universitas Andalas Padang.
 16. Iczkowski KA, Lucia MS. Current perspective on Gleason grading of prostate cancer. Curr Urol Rep. 2011.
 17. Kankaya D, Sertcelik A, Kaygusuz G, Kuzu I, Sak SD, Baltaci S. HER-2/neu oncogene expression in prostate carcinoma: evaluation of gene amplification by FISH method. Turkish J Pathol. 2008; 24:76-83.
 18. Neto AS, Machado MT, Wroclawski ML, Fonseca FL, Teixeira GK, Amarante RD, *et al*. HER-2/neu expression in prostate adenocarcinoma: a systemic review and meta-analysis. J Urol. 2010;184: 842-50.
 19. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, *et al*. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 1-18.
 20. Blok EJ, Kuppen PJ, Leeuwen J, Sier C. Cytoplasmic overexpression of HER-2: a key factor in colorectal cancer. Clin Med Insights Oncol. 2013; 7: 41-51.
 21. Minner S, Jessen B, Stiedenroth L, Burandt E, Kollermann J, Mirlacher M, *et al*. Low level HER-2 overexpression is associated with rapid tumor cell proliferation and poor prognosis in prostate cancer. Clin Cancer Res. 2010; 16: 153-60.
 22. Dai B, Kong Y, Ye D, Ma C, Zhou X, Yao X. Human epidermal growth factor receptor type 2 protein expression in Chinese metastatic prostate cancer patients correlates with cancer specific survival and increases after exposure to hormonal therapy. Asian J Androl. 2008; 10: 701-9.
 23. Tambo M, Higashihara E, Terado Y, Nutahara K, Okegawa T. Comparison of serum HER-2/neu with immunohistochemical HER-2/neu expression for the prediction of biochemical progression in

- metastatic pros-tate cancer. *Int J Urol*. 2009; 6: 369-474.
24. Mofid B, Nodushan MJ, Rakhsha A, Zeinali L, Mirzaei H. Relation between HER-2 gene expression and Gleason score with prostate cancer. *Urol J*. 2007; 4:101-4.
25. Singh P, Dogra PN, Gupta NP, Seth A, Javali TD, Kumar R. Correlation between the preoperative serum prostate specific antigen, Gleason score, and clinical staging with pathological outcome following robot-assisted radical prostatectomy. *Indian J Cancer*. 2011; 28: 483-7.
26. Jackson LA, McGrowder DA, Lindo RA. Prostate specific antigen and Gleason score in men with prostate cancer at a private diagnostic radiology centre in Western Jamaica. *As Pac J Cancer Prev*. 2012; 13: 1453-6.