

Hubungan Ekspresi EGFR dengan Derajat Histopatologik Karsinoma Urotelial Infiltratif Kandung Kemih

Harfira Mudahar, R Zuryati Nizar

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih merupakan keganasan yang cukup sering didunia, cenderung mengalami progresifitas dan rekurensi serta metastasis. Pada beberapa kasus penentuan prognosis tidak dapat menggunakan faktor prognostik konvensional saja dan ada juga kasus yang resisten terhadap pengobatan kemoterapi, maka penanda molekuler EGFR merupakan salah satu yang dapat bermanfaat dalam menentukan prognosis dan pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk menilai ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih dan menghubungkannya dengan derajat histopatologik.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional. Sampel karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih didapatkan sebanyak 36 kasus dari Laboratorium Patologi Anatomi di wilayah Sumatera Barat. Ekspresi EGFR dinilai dengan pewarnaan imunohistokimia pada membran sel dan sitoplasma, dan dilakukan uji statistik dengan Fisher's Exact Test.

Hasil

Kelompok usia terbanyak karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih adalah 60-69 tahun dan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki. Ekspresi EGFR ditemukan pada 31 kasus (86%) dan yang negatif 5 kasus (14%). Penelitian ini mendapatkan ekspresi EGFR dengan skor 0 (negatif) sebanyak 4 kasus pada karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah dan 1 kasus pada karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi. Skor +1 didapatkan 8 kasus, semuanya adalah karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah. Ekspresi EGFR +2 terdiri atas karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah sebanyak 6 kasus dan karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi sebanyak 3 kasus. Sedangkan +3 semuanya adalah karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi. Ekspresi EGFR menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan derajat histopatologik ($p>0,05$).

Kesimpulan

Ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah kandung kemih mempunyai skor yang lebih rendah dibandingkan dengan derajat tinggi. Terdapat hubungannya yang tidak bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik.

Kata kunci : derajat histopatologik, ekspresi EGFR, karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

ABSTRACT

Background

Infiltrating urothelial carcinoma of the bladder is a frequent cancer in the world, tending to progress, recur, and metastasize. The conventional prognostic factors were not appropriate in determining prognosis in several cases and also in cases which were resistant to chemotherapy. EGFR is a molecular marker which can help to predict prognosis and determine the therapy. The aim of this study is to analyze the EGFR expression in infiltrating urothelial carcinoma of the bladder and its correlation with histopathological grading.

Methods

This study was designed observational. From 36 specimens of infiltrating urothelial carcinoma of the bladder collected from anatomical pathology laboratories in West Sumatera were analyzed immunohistochemically using EGFR antibody. The expression was observed at the cells membrane and cytoplasm. Statistic test used was the Fisher's exact test.

Results

Infiltrating urothelial carcinoma of bladder most frequently occurred at 60-69 years age group and male more often than female. EGFR expression were positive in 31 cases (86%) and negative in 5 cases (14%). EGFR expression with score 0 (negative) was found in 4 cases of low grade infiltrating urothelial carcinoma and 1 case of high grade infiltrating urothelial carcinoma. Score +1 was in 8 cases, all of them was low grade infiltrating urothelial carcinoma. EGFR expression was +2 include low grade infiltrating urothelial carcinoma in 6 cases and high grade in 3 cases. Whereas all of +3 was high grade infiltrating urothelial carcinoma. The EGFR expression was not correlate significantly with histopathological grading ($p>0.005$).

Conclusion

Low grade infiltrating urothelial carcinoma exhibited lower score of EGFR expression than the high grade ones. There was no significant correlation of EGFR expression with histopathological grading.

Key words : EGFR expression, histopathological grading, infiltrating urothelial carcinoma of bladder.

PENDAHULUAN

Karsinoma kandung kemih merupakan keganasan yang cukup sering di dunia. Karsinoma kandung kemih menempati urutan ke-4 keganasan tersering pada laki-laki (6,9%) dan urutan ke-12 pada perempuan (2,6%). Pada traktus genitourinarius laki-laki, karsinoma kandung kemih adalah keganasan tersering kedua setelah prostat.¹ Data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAP) tahun 2009 melaporkan karsinoma kandung kemih menempati urutan ke-7 dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki di Indonesia. Sedangkan data IAP cabang Padang mencatat kanker kandung kemih menempati urutan ke-5 dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki.²

Karsinoma kandung kemih terdiri atas beberapa jenis berdasarkan gambaran histopatologiknya. Jenis karsinoma kandung kemih terbanyak adalah karsinoma urotelial, yaitu lebih dari 90% kasus dan diikuti oleh karsinoma sel skuamosa (5%).³ Karsinoma urotelial kandung kemih diklasifikasikan menurut WHO 2004 menjadi karsinoma papiler noninvasif dan karsinoma infiltratif. Karsinoma urotelial infiltratif dibagi menurut derajat histopatologiknya menjadi karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah dan karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi.⁴

Karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih mempunyai kecenderungan untuk mengalami progresivitas dan metastasis. Karsinoma urotelial infiltratif yang sudah menginfiltrasi lapisan otot kandung kemih sering mengalami rekurensi (50%) walaupun sudah dilakukan pengobatan sistektomi radikal, sedangkan karsinoma urotelial infiltratif yang belum menginfiltrasi lapisan otot mengalami progresivitas 10-30%. Pada pasien yang sudah mengalami sistektomi radikal dan kemoterapi, 50% pasien meninggal karena metastasis. Metastasis karsinoma urotelial sering ke uretra, prostat, vesika seminalis dan ureter. Metastasis ke kelenjar getah bening daerah pelvis ditemukan pada 25% kasus. Metastasis pada lokasi jauh yang sering ditemukan adalah paru, hati, tulang dan susunan saraf pusat.^{5,6}

Akhir-akhir ini banyak penelitian yang terkonsentrasi pada evaluasi penanda tertentu yang terlibat dalam regulasi siklus sel. Penanda molekuler yang sering diteliti di antaranya adalah *epidermal growth factor receptor* (EGFR)

sebagai penentu prognosis dan pengobatan karsinoma urotelial.⁷ *Epidermal growth factor receptor* merupakan salah satu anggota dalam famili reseptor tirosin kinase yang mempunyai peranan penting pada pertumbuhan sel, diferensiasi, kematian sel dan ketahanan hidup sel. Dimerisasi dengan ikatan 2 monomer akan mengatur mekanisme untuk mengaktifkan reseptor tirosin kinase.⁸

Overekspresi EGFR sudah dilaporkan pada beberapa tumor solid, seperti karsinoma kolorektal, payudara, paru-paru, kepala dan leher, pankreas, glioma dan karsinoma urotelial. Beberapa penelitian menunjukkan tingkat ekspresi EGFR berhubungan dengan karsinoma urotelial derajat tinggi, stadium lanjut, progresivitas tumor, dan prognosis.⁹ Pada penelitian Enache dkk. didapatkan overekspresi EGFR pada semua kasus karsinoma urotelial dengan diferensiasi buruk, 84% pada diferensiasi sedang dan 14,2% pada diferensiasi baik.⁷ Pada penelitian Shamsdin dkk. mendapatkan overekspresi EGFR pada 53,3% kasus dan 2 tahun setelah pengobatan didapatkan progresivitas pada 50% pasien dengan metastasis. Kemudian dilakukan pemeriksaan kembali dan didapatkan 75% kasus positif mengekspresi EGFR.¹⁰

Data pendukung tentang pentingnya peranan penghambatan EGFR pada pengobatan karsinoma urotelial berasal dari penelitian preklinik. Penambahan *gefitinib* (inhibitor EGFR tirosin kinase) pada terapi radiasi menghasilkan efek radiosensitivitas yang cukup signifikan. Begitu juga dengan pengobatan *etoposid* DNA-damaging, dengan kombinasi EGFR meningkatkan efektivitas pengobatan.¹¹

Pemeriksaan imunohistokimia EGFR pada karsinoma urotelial kandung kemih belum menjadi prosedur tetap dalam menentukan prognosis dan terapi. Pemeriksaan ekspresi EGFR ini penting sebagai landasan klinikus untuk menentukan prognosis dan pendekatan terapi sehingga didapatkan terapi yang lebih efektif.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih serta hubungannya dengan derajat histopatologik di berbagai Laboratorium Patologi Anatomik Sumatera Barat.

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 Desember 2014-April 2015.

Populasi penelitian adalah semua blok parafin kasus karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih yang telah didiagnosis secara histopatologi dengan pewarnaan HE. Kasus karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih berasal dari 5 laboratorium Patologi Anatomi yang berada di wilayah Sumatera Barat yaitu Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS M. Djamil Padang, RS 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 karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih dengan slaid dan blok parafinnya lengkap. Kriteria eksklusi adalah kasus karsinoma urotelial yang tidak dapat dilakukan *review* dan pemeriksaan imunohistokimia EGFR 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 EGFR. Sampel didapatkan sebanyak 36 kasus dari 74 populasi dengan teknik pengambilan sampel secara *simple random sampling*.

Kasus karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih yang telah didiagnosis berupa slaid HE dan blok parafin dikumpulkan, kemudian dilakukan pemeriksaan ulang slaid mikroskopik (*review*) terhadap derajat histopatologik yaitu derajat rendah dan derajat tinggi berdasarkan WHO 2004.

Setelah itu dilakukan pembedahan ulang blok parafin untuk pewarnaan imunohistokimia *Her-2/neu* menggunakan metoda *labeled streptavidin-biotin* (LSAB), yang dilakukan dengan prosedur manual di RSUD. dr. Soetomo, Surabaya. Kontrol positif adalah karsinoma mammae sedangkan kontrol negatif adalah karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih dengan antibodi primernya diganti dengan PBS. Ekspresi EGFR berupa persentase warna coklat pada membran sel dan sitoplasma. Ekspresi EGFR pada membran sel dan sitoplasma berdasarkan kriteria skor 0 jika tidak ditemukan pewarnaan sel; skor +1 jika ditemukan pewarnaan <10% sel tumor; skor +2 jika pewarnaan 10-50% sel tumor; dan skor +3 jika ditemukan pewarnaan >50% sel tumor.

Data yang didapat diolah dan dianalisis dengan metode statistik yang sesuai. Analisis statistik berupa deskripsi karakteristik data dasar yaitu derajat histopatologik dan ekspresi EGFR. Uji statistik yang digunakan adalah *Fisher's exact test*, menganalisis hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan usia pasien karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih terbanyak adalah kelompok usia 60-69 tahun sebanyak 30,5%. Usia termuda yang didapatkan adalah 38 tahun dan usia tertua adalah 82 tahun. Jenis kelamin sampel semuanya adalah laki-laki (100%).

Tabel 1. Karakteristik pasien karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

Karakteristik sampel	f	%
Usia		
30-39	1	2,7
40-49	6	16,6
50-59	7	19,4
60-69	11	30,5
70-79	8	22,2
≥ 80	3	8,3
Jenis kelamin		
Laki-laki	36	100%
Perempuan	-	-

Tabel 2. Ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

Ekspresi EGFR	Derajat histopatologi		Jumlah f (%)
	Derajat rendah f (%)	Derajat tinggi f (%)	
Negatif	4 (80)	1 (20)	5 (100)
+1	8 (100)	0	8 (100)
+2	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)
+3	0	14 (100)	14 (100)

Penelitian ini menilai ekspresi EGFR pada membran sel dan sitoplasma dan didapatkan ekspresi EGFR pada membran sel dan sitoplasma sebanyak 14 kasus dan pada sitoplasma saja sebanyak 18 kasus sedangkan ekspresi EGFR pada membran sel saja tidak ditemukan. Skor ekspresi EGFR yang didapatkan adalah skor 0 (negatif) sebanyak 4 kasus pada karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah dan 1 kasus pada karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi. Skor +1 didapatkan 8 kasus semuanya adalah karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah. Ekspresi EGFR +2 terdiri atas karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah sebanyak 6 kasus dan karsinoma urotelial

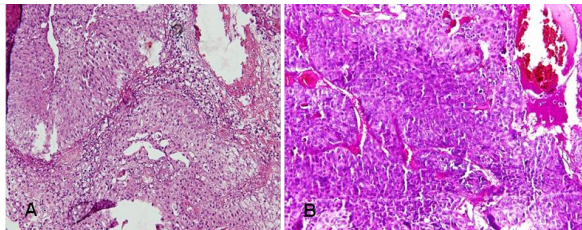
infiltratif derajat tinggi sebanyak 3 kasus. Sedangkan +3 semuanya adalah karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi.

Tabel 3. Hubungan ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

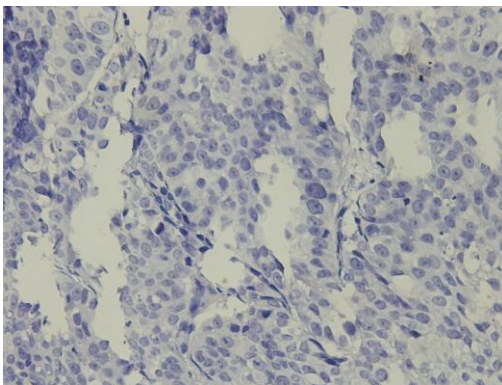
Ekspresi EGFR	Derajat histopatologi		Jumlah f(%)
	Derajat rendah f (%)	Derajat tinggi f (%)	
Negatif	4 (80)	1 (20)	4 (100)
Positif	14 (44)	17 (53)	31 (100)
Total	18 (50)	18 (50)	36 (100)

p=0,338

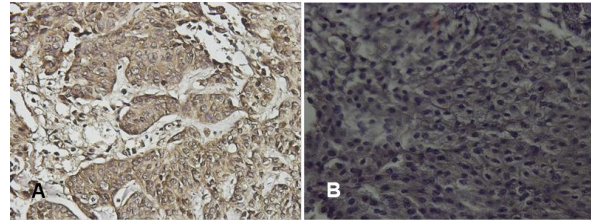
Tabel 3 menunjukkan persentase ekspresi EGFR negatif terbanyak pada karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah (80%). Pada penelitian ini tidak dapat dilakukan uji statistik *chi-square* karena terdapat sel yang memiliki nilai *expected* <5, maka dilakukan Fisher's Exact Test dengan hasil yang tidak bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih (p>0,05) Nilai <0,05 dianggap bermakna secara statistik.



Gambar 1. Karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih. A. Derajat rendah; B. Derajat tinggi.



Gambar 2. Ekspresi EGFR negatif pada sitoplasma dan membran sel.



Gambar 3. Ekspresi EGFR positif A. Pada sitoplasma; B. Pada membran sel dan sitoplasma.

DISKUSI

Karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih pada penelitian ini ditemukan terbanyak pada kelompok usia 60-69 tahun. Usia ini sama dengan penelitian lain di antaranya adalah Karagas dkk. yang mendapatkan kelompok usia terbanyak adalah 60-69 tahun.¹² Begitu juga dengan penelitian Rafique dan Javed mendapatkan usia median penderita karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih 58 tahun (rentang 18-87 tahun), sedangkan Matalka dkk. mendapatkan rata-rata usia pasien adalah 60,6 tahun (rentang 19-91 tahun).^{13,14}

Jenis kelamin pada penelitian ini semuanya adalah laki-laki. Hal ini dikarenakan pada pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling* yang tidak memisahkan jenis kelamin, sehingga yang terambil semuanya adalah laki-laki. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa penderita karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih lebih banyak pada laki-laki. Penelitian yang dilakukan Rafique dan Javed¹³ mendapatkan laki-laki lebih banyak dengan perbandingan 3,5:1 dan tidak berbeda jauh dengan penelitian Karagas dkk.¹² yang mendapatkan perbandingan 3,4:1, sedangkan penelitian Matalka dkk.¹⁴ mendapatkan perbandingan yang lebih tinggi yaitu 9:1.

Ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih bervariasi pada beberapa penelitian di mana karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah berkisar 0-95% dan karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi 0-100%.⁶ Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat disebabkan karena cara penilaian ekspresi EGFR yang belum ditetapkan secara internasional. Penilaian ekspresi EGFR sangat bervariasi, sebagian peneliti menilai ekspresi EGFR pada membran sel saja, sebagian menilai membran sel dan sitoplasma, atau ada yang menilai pada membran sel, sitoplasma dan inti.

Intensitas pewarnaan ekspresi EGFR pada beberapa peneliti tidak diperhitungkan, tetapi pada peneliti lain dinilai intensitas pewarnaan.¹⁵

Pada penelitian ini penilaian ekspresi EGFR dilakukan pada membran sel dan sitoplasma. Ekspresi EGFR terdapat pada membran sel dan sitoplasma sebanyak 14 kasus, pada sitoplasma saja sebanyak 18 kasus sedangkan ekspresi EGFR pada membran sel saja tidak ditemukan. Ekspresi EGFR positif karsinoma urotelial infiltratif ditemukan sebanyak 31 kasus (86,1%) dan negatif 5 kasus (13,9%). Ekspresi EGFR dengan skor 0 (negatif) sebanyak 4 kasus karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah dan 1 kasus karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi. Skor +1 didapatkan 8 kasus dan semuanya adalah karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah. Ekspresi EGFR +2 terdiri atas karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah sebanyak 6 kasus dan karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi sebanyak 3 kasus, sedangkan +3 semuanya adalah karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi.

Penelitian Enache dkk.⁷ menilai ekspresi EGFR pada membran sel tanpa memperhitungkan intensitas pewarnaan. Penilaian melihat persentase sel tumor yang terwarnai dengan skor 0-+3 (0:negatif, +1:<10%, +2:10-50%, +3:50%). Enache dkk.⁷ membagi derajat histopatologik karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih atas diferensiasi baik, sedang dan buruk dengan hasil yang didapatkan adalah ekspresi EGFR 100% pada diferensiasi buruk; 84,2% pada diferensiasi sedang dan 14,2% pada diferensiasi baik. Penelitian tersebut juga menunjukkan ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif diferensiasi buruk kandung kemih lebih tinggi dengan skor +3 pada semua kasus, diferensiasi sedang dengan skor +1, +2 dan +3, sedangkan diferensiasi baik dengan skor 0, +1 dan +2.

Penilaian ekspresi EGFR berbeda pada penelitian Shamsdin dkk. yang menilai ekspresi EGFR pada membran sel dengan nilai positif apabila skor +2 dan +3. Skor 0 dan +1 dianggap negatif. Pada penelitian ini didapatkan ekspresi EGFR 100% pada karsinoma urotelial derajat 3 (derajat rendah) dan derajat 4 (derajat tinggi).¹⁰ Berbeda dengan penelitian Hussein AA dkk.⁹ yang menilai ekspresi EGFR karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih pada sitoplasma dengan skor 0 sampai +3 (0:negatif, +1:<10% sel tumor, +2:10-50%, +3:>50%), dan didapat-

kan hasil skor 0 sebanyak 8 kasus (32%) dan yang positif 17 kasus (68%). Ekspresi EGFR positif di mana +1 sebanyak 52,94% terdiri atas derajat 2 (66,7%) dan derajat 3 (33%), +2 sebanyak 23,5% terdiri atas derajat 2 (50%) dan derajat 3 (50%), +3 sebanyak 23,5% terdiri atas derajat 2 (50%) dan derajat 3 (50%).

Pemeriksaan ekspresi EGFR ini sudah diteliti pada karsinoma lainnya, seperti pada *non small cell carcinoma* paru, pankreas, kolorektal dan karsinoma sel skuamosa pada regio kepala dan leher. Penelitian Shankar dkk.¹⁶ menilai ekspresi EGFR pada sitoplasma dan membran sel pada *non small lung cancer* dengan skor 0 sampai +3. Skor 0 bila tidak ada tereksposi atau pewarnaan dengan intensitas ringan <10% sel tumor, +1 pewarnaan sedang dengan intensitas ringan >10%, +2 pewarnaan dengan intensitas sedang dan +3 pewarnaan kuat.

Penelitian Pu dkk.¹⁷ menilai ekspresi EGFR semi kuantitatif pada *renal cell carcinoma* dengan menilai pada membran sel dan sitoplasma. Ekspresi EGFR pada membran sel dinilai dengan melihat intensitas pewarnaan di mana 0 tidak ada pewarnaan, +1 lemah, +2 sedang dan +3 kuat. Pewarnaan sitoplasma dinilai berdasarkan rasio sel yang positif terwarnai dan intensitasnya. Rasio sel tumor yang positif dinilai 0-100% dari sel tumor yang diperiksa. Intensitas pewarnaan sitoplasma dinilai 0 bila tak ada pewarnaan, +1 lemah, +2 sedang, dan +3 kuat. Total skor dikalkulasikan dengan nilai 0-300 (persentase sel yang positif x intensitas pewarnaan).

Penelitian ini menunjukkan ekspresi EGFR lebih tinggi pada karsinoma urotelial infiltrating derajat tinggi dibandingkan dengan karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah. Sedangkan skor yang lebih tinggi didapatkan pada karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi. Peranan EGFR sangat penting pada proses pengaturan sel seperti proliferasi sel, migrasi, adhesi dan transformasi sel. Pada keganasan terjadi overekspresi EGFR yang akan merangsang proliferasi sel, penghambatan apoptosis, memicu invasi dan metastasis.⁸ Oleh karena itu overekspresi EGFR sangat kuat hubungannya dengan karsinoma urotelial infiltratif stadium lanjut dan sangat berperan pada progresi tumor.⁹

Penilaian ekspresi EGFR bervariasi pada beberapa penelitian. Ekspresi EGFR pada membran sel menunjukkan adanya mutasi pada

domain ekstraseluler. Penilaian ekspresi EGFR pada sitoplasma masih dalam perdebatan apakah dinilai atau diabaikan. Mutasi pada *domain* intraseluler sitoplasma lebih jarang ditemukan dibandingkan dengan mutasi *domain* ekstraseluler. Peran overekspresi EGFR pada intraseluler sitoplasma telah dilaporkan pada karsinoma skuamosa paru-paru dengan prognosis yang buruk. Penelitian *renal cell carcinoma* dan kanker pankreas menunjukkan adanya overekspresi EGFR pada sitoplasma selain dari membran sel. Hal ini karena adanya internalisasi reseptor-*ligand* dengan *down regulation endocytic receptor* yang pada keadaan normal dianggap sebagai pelemahan sinyal reseptor dan menjadi mekanisme pengendalian sinyal ekspresi EGFR, dan sebagian akan segera dihancurkan. Pada keganasan akan terjadi gangguan sinyal *down regulation endocytic receptor* yang mengakibatkan peningkatan reseptor dan sinyal reseptor yang tidak terkendali pada intraseluler sitoplasma.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih. Hasil ini sama dengan penelitian Hussein dkk.⁹ yang mendapatkan hubungan yang tidak bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih. Hal ini disebabkan belum adanya keseragaman dalam menilai ekspresi EGFR baik dalam hal skor, intensitas pewarnaan dan lokasi ekspresi EGFR.

Berbeda dengan penelitian Nadoushan yang mendapatkan hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih. Begitu juga dengan penelitian Shamsdin dkk.¹⁰ dan Enache dkk.⁷

KESIMPULAN

Ekspresi EGFR pada karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah kandung kemih mempunyai skor yang lebih rendah dibandingkan dengan derajat tinggi. Terdapat hubungan yang tidak bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hodges KB, Beltran AL, Davidson DD, Montironi R, Cheng L. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder:

Clinicopathologic and molecular features. Hum Pathol. 2009; 41: 155-62.

2. Badan Registrasi Kanker IAPI, Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2009 Data Histopatologi. Jakarta: YKI; 2009.

3. Beltran AL. Bladder Cancer: Clinical and patholigical profile. Scand J Uro Nephrol. 2008; 42: 95-109.

4. Beltran AL, Sauter G, Gasser T, Hartmann A, Schmitz-Drager BJ, Helpap, B. *et al.* Infiltrating Urotelial Carcinoma. In: Eble JN, EpsteinJI Sesterhenn IA, editors. Pathology And Genetics Tumour Of The Urinary System and Male Genital Organs WHO. Lyon: IARC Press; 2004.

5. Rosai J and Ackerman S. Surgical Pathology. 10th Ed. USA: Mosby Elsevier, 2011. pp. 1257-64.

6. Weintraub MD, Vourganti S, Li Q, Apolo AB, Metwalli AR, Agarwal PK. Targeting the epidermal growth factor receptor in bladder cancer. J Carcinogene Mutagene. 2013; 4: 143.

7. Enache W, Simiosnescu CE, Stepan A. EGFR and Her2/neu Immunoexpression in papillary urothelial bladder carcinomas. Room J Morphol Embryol. 2013; 54: 137-41.

8. Tsai YS, Cheng HL, Tzai TS, Chow NH. Clinical significance of ErbB receptor family in urothelial carcinoma of the bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Advances in Urol. 2012: 1-11. Article ID 181964, doi:10.1155/2012/181964.

9. Hussein AA, Ali ZA, Kadhim HS. Epidermal growth factor receptor and matrix metalloproteinase-2 expression in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Irag Med J. 2011; 57: 43-9.

10. Shamsdin SA, Mehrabani D, Hosseinzadeh M. Expression oh Ki-67, C-erbB-2 and EGFR in TCC of the bladder and their correlation with tumor grading. IRCMJ. 2008; 10: 95-9.

11. Grivas PD, Day M, Hussain M. Urothelial carcinoma: A focus on human epidermal receptor signaling. Am J Transl Res. 2011; 3: 362-73.

12. Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, Demidenko E, Mott LA, Heaney J, *et al.* Incidence of transitional cell carcinoma of

- the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. *Cancer Causes Control*. 2004; 15: 465-72.
13. Rafique M, Javed AA. Clinico-pathological features of bladder carcinoma: experience from a tertiary care hospital of Pakistan. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38: 247-50.
 14. Matalka I, Bani-Hani K, Shotar K, Bani-Hani O, Bani-Hani I. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathological study. *Singapore Med J*. 2008; 49: 790-10.
 15. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: More than just expression. *The Oncologist*. 2002; 7: 31-9.
 16. Shankar S, Thanasekaran V, Dhanasekar T, Duvooru P. Clinicopathological and immunohistochemical profile of non-small cell lung carcinoma in a tertiary care medical centre in South India. *Lung India*. 2014; 31: 23-8.
 17. Carlsson J, Wester K, De LaTorre M, Malmstrom PU, Gardmark T. EGFR-expression in primary urinary bladder cancer and corresponding metastases and the relation to HER2 expression. On the possibility to target these receptors with radionuclides. *Radiol Oncol*. 2014;49:50-8.
 18. Pu YS, Huang CY, KuoYZ, Kang WY, Liu GY, Huang AM, *et al*. Characterization of membranous and cytoplasmic EGFR expression in human normal renal cortex and renal cell carcinoma. *J Biomed Sci*. 2009; 16: 1-11.