

Analisis Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor Rbdomiosarkoma Tipe Embrional dan Alveolar pada Anak

Fita Ferdiana, Puspita Eka Wuyung, Nurjati Chairani Siregar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
 Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
 Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang

Rbdomiosarkoma (RMS) merupakan sarkoma yang banyak ditemukan pada anak dan dewasa muda. Secara histopatologik ada 4 tipe, yaitu embrional, alveolar, spindel, dan pleomorfik. Tipe histologi dan lokasi (*favourable* dan *unfavourable*) termasuk faktor yang menentukan prognosis RMS. Terapi kombinasi pada RMS dengan reseksi lengkap, kemoterapi, dan radiasi belum meningkatkan kesintasan pasien RMS terutama pada stadium lanjut. Anti terhadap *epidermal growth factor receptor* (EGFR) telah dipakai dalam terapi untuk tumor epitelial ganas, sedangkan penggunaannya pada sarkoma masih dalam penelitian. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi EGFR rbdomiosarkoma tipe embrional (RMSE) dan alveolar (RMSA) pada anak, serta menganalisis ekspresi EGFR pada lokasi *favourable* dan *unfavourable*.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan pemilihan sampel secara konsekutif. Sampel terdiri atas 17 kasus RMSE dan 13 kasus RMSA di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2008-2015. Diagnosis RMSE dan RMSA ditegakkan secara histopatologi dan imunohistokimia MyoD1 dan atau desmin positif. Pulasan imunohistokimia EGFR dilakukan pada RMSE dan RMSA dengan penilaian semikuantitatif, serta membandingkan kedua tipe histologik dan lokasi tumor.

Hasil

Ekspresi EGFR pada RMSE lebih tinggi dibandingkan dengan RMSA (53% vs 23%) ($p=0,029$). Bila dihubungkan dengan lokasi, maka ekspresi EGFR pada RMSE lebih tinggi pada lokasi *unfavourable* dibanding lokasi *favourable* ($p=0,412$). Ekspresi EGFR pada RMSA lebih tinggi pada lokasi *favourable* dibanding lokasi *unfavourable* ($p=0,592$).

Kesimpulan

Ekspresi EGFR (*favourable* dan *unfavourable*) dapat digunakan untuk menentukan prognosis RMSE dan RMSA.

Kata kunci : EGFR, lokasi, RMSA, RMSE.

ABSTRACT

Background

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common sarcoma in children and young adults. Histologically, RMS is divided into 4 types: embryonal, alveolar, spindle, and pleomorphic. Histologic type and location (*favourable* and *unfavourable*) are amongst factors that determine prognosis of rhabdomyosarcoma. Combined therapies on RMS which consist of complete resection, chemotherapy, and radiation do not increase the survival, especially in advanced stage. Anti-EGFR therapy has been used in epithelial tumor, while its use in sarcoma is still in on going research. The aim of this study was to analyzes the expression of EGFR in rhabdomyosarcoma embryonal type (ERMS) and alveolar type (ARMS); and analyzes EGFR expression in *favourable* and *unfavourable* locations.

Methods

This was a restropective cross sectional study, using consecutive sampling. The cases consist of 17 RMSE and 13 RMSA in Departement of Anatomical Pathology FMUI/RSCM 2008-2015. ERMS and ARMS was diagnosed by histopathology and confirmed by immunostaining, MyoD1 and or desmin positive. EGFR immunostaining was performed and scored semiquantitatively, and compared the two histologic types and location.

Results

There was differences between EGFR expression on ERMS and ARMS ($p=0.029$). EGFR expression in ERMS was higher in unfavorable location than favorable location ($p=0.412$). EGFR expression in ARMS was higher in favorable location than unfavorable location ($p=0.592$).

Conclusions

Expression EGFR (*favourable* and *unfavoureb*) could be used to determined ERMS and ARMS prognosis.

Key words: ARMS, EGFR, ERMS, location.

PENDAHULUAN

Rbdomiosarkoma (RMS) merupakan sarkoma terbanyak pada anak dan dewasa muda, diperkirakan mencapai 3-5% dari seluruh keganasan anak.¹⁻³ Di Departemen Patologi Anatomi RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, angka kejadian RMS tercatat 0,5% dari seluruh keganasan di RSCM.⁴ Rentang usia RMS menggambarkan distribusi bimodal dengan puncak usia antara 2-6 tahun dan 10-18 tahun.¹ Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) tahun 2013, secara histologi, RMS dibagi menjadi 4 tipe yaitu embrional, alveolar, spindel, dan pleomorfik. Secara histologi, distribusi RMS pada dewasa berbeda dengan anak-anak. RMS embrional (RMSE) dan RMS alveolar (RMSA) merupakan tipe yang terbanyak.⁵

Lokasi RMS, sesuai dengan prognosinya dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *favorable* dan *unfavorable*. Lokasi *favorable* meliputi mata, paratestikuler, dan kepala leher non-parameningeal, sedang lokasi *unfavorable* meliputi ekstremitas, kandung kemih, prostat, kepala leher parameningeal, retroperitoneum, dan badan.⁶ Terapi RMS yang utama saat ini adalah reseksi komplet dengan kombinasi kemoterapi dan radioterapi. Akan tetapi pada beberapa kasus, terutama di daerah *unfavorable*, reseksi komplet sulit dilakukan, sehingga mempengaruhi prognosis.⁷

Epidermal growth factor receptor (EGFR) yang termasuk dalam keluarga EGFR (ErbB1) dan merupakan bagian kelompok reseptor tirosin kinase, mempunyai peranan penting pada koordinasi berbagai proses normal sel, antara lain, mengontrol proliferasi sel, *survival*, dan motilitas.^{8,9} Saat ini banyak diteliti tentang terapi target yang lebih spesifik, efektif, dan dengan efek samping minimal. Anti EGFR adalah salah satu terapi yang telah menunjukkan perannya dalam terapi target pada keganasan epitelial, akan tetapi perannya pada terapi tumor jaringan lunak masih sedikit diketahui.⁷ Ekspresi EGFR pada fetus telah dideteksi pada berbagai macam jaringan termasuk jaringan otot serat lintang. Pada proses miogenesis, EGFR berperan untuk terjadinya diferensiasi. Ekspresi EGFR juga ditemukan pada *rhabdomyosarcoma cell line*.^{8,9} Penelitian pada RMS oleh Ganti *et al.*⁸ dan Grass *et al.*¹⁰ mendapatkan overekspresi EGFR berhubungan dengan RMSE dan dianggap bisa menjadi *biomarker* untuk diagno-

sisnya dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi.^{8,10}

RMS anak telah diketahui mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan RMS pada dewasa.¹ Dalam penelitian ini dilihat ekspresi EGFR pada RMSE dan RMSA anak, yang mempunyai prognosis berbeda, serta hubungan ekspresi EGFR dengan lokasi *favorable* dan *unfavorable*. Perbedaan ekspresi EGFR pada kedua jenis RMS dan lokasi diharapkan dapat dijadikan pertimbangan untuk pemberian terapi target bila terapi *adjuvant* tidak memberikan hasil yang diharapkan, sehingga dapat dijadikan faktor prediktif.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif potong lintang, dengan pemilihan sampel secara konsekutif, pada kasus RMSE dan RMSA dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2008-2015. Data klinik dan makroskopik meliputi usia, jenis kelamin, lokasi, ukuran tumor, dan batas sayatan dicatat. Bila jaringan terlalu kecil, maka dikeluarkan dari penelitian. Setelah dilakukan pulasan imunohistokimia (IHK) terhadap pulasan MyoD1 dan atau Desmin, maka kasus yang positif yang dapat diikuti sertakan dalam penelitian ini.

Diagnosis RMSE dan RMSA sesuai dengan gambaran histopatologi berdasarkan pulasan hemaktosilin dan eosin (H&E).^{11,12} RMSE adalah RMS yang menunjukkan area yang longgar dan padat akibat kondensasi yang bervariasi dari sel-sel tumor dan dipisahkan oleh stroma yang longgar dan mikroid. Terdapat sel-sel rbdomioblas dengan sel bulat, inti oval di tepi, kromatin halus, dengan sitoplasma eosinofilik dan memanjang memberi gambaran *tadpole*, *strap*, dan *spider cell*.¹¹ RMSA adalah RMS dengan gambaran seluler dan terdiri atas sel-sel primitif dengan inti bulat dan monoton dengan septa fibrovaskular yang memisahkan sel-sel tumor dalam sarang-sarang alveolar dengan bagian tepi diskohesif serta terdapat sel datia berinti banyak.¹²

Selanjutnya RMS dikelompokkan menurut lokasi, yaitu *favorable* meliputi mata, paratestikuler dan kepala leher non-parameningeal. Lokasi *unfavorable* meliputi ekstremitas, kandung kemih, prostat, kepala leher parameningeal, retroperitoneum, dan batang tubuh.⁶ Emboli tumor dikatakan positif jika ditemukannya sel-sel tumor pada rongga yang dilapisi endotel.

Pulasan IHK EGFR dilakukan pada jaringan dengan ketebalan 3 µm. *Blocking* dengan serum normal (3% *normal horse serum/NHS*) dan diikuti dengan pemberian antibodi terhadap EGFR (*Diagnostic BioSystems ready touse*) dengan pengenceran 1:100. Antibodi sekunder menggunakan *biotinylated (Trekkie universal link, starr trek universal HRP detection system, Biocare Medical)*. Visualisasi antibodi dengan *diaminobenzidene (DAB)* dan *counterstain* dengan *Hematoxylin Mayer*. Kontrol positif dan negatif ikut disertakan dalam setiap seri.

Hasil positif terhadap EGFR adalah bila sel terpulas coklat pada membran sel dan atau tanpa sitoplasma. Penilaian dilakukan pada 5 LPB secara semikuantitatif, yaitu dibagi menjadi 0, (+1), (+2), dan (+3). EGFR dinyatakan positif jika terpulas sirkumferensial lemah, sedang, atau kuat pada membran sel dengan atau tanpa sitoplasma. Nilai 0 jika tidak ada membran sel yang terpulas, nilai (+1) jika membran sel terpulas kurang dari 10%, (+2) jika membran sel terpulas 10-30%, dan (+3) jika membran sel terpulas lebih dari 30%. Untuk kepentingan analisis statistik, selanjutnya ekspresi EGFR di kelompokkan menjadi negatif untuk ekspresi nilai 0 dan (+1), sedangkan positif adalah untuk ekspresi (+2) dan (+3).^{8,13}

HASIL

Diperoleh 30 sampel penelitian yang terdiri atas 17 kasus RMSE dan 13 kasus RMSA. Usia pasien berkisar antara 0-19 tahun dengan rata-rata usia 7,2 tahun. Didapatkan kasus dengan usia kurang dari 10 tahun sebanyak 18 orang (60%) dan usia 10 sampai dengan 19 tahun sebanyak 12 orang (40%). Tidak ada perbedaan bermakna pada dua kelompok usia tersebut. Rentang usia RMSE berkisar antara 0-18 tahun dengan rata-rata usia 6,9 tahun. Rentang usia RMSA antara 0-19 tahun dengan rata-rata usia 7,7 tahun (Tabel 1).

Dari Tabel 1 tampak bahwa RMS pada perempuan lebih banyak di lokasi *unfavorable* sedangkan laki-laki lebih banyak pada lokasi *favorable*. Terdapat perbedaan bermakna antara jenis kelamin dan lokasi. Usia kurang dari 10 tahun lebih banyak terjadi pada lokasi *unfavorable* dibanding lokasi *favorable*. Ukuran tumor pada lokasi *unfavorable* semuanya lebih besar dari 5 cm sedangkan di lokasi *favorable* ukuran tumor kurang dari 5 cm dan lebih dari 5

cm sama banyak dengan lokasi *unfavorable*. Adanya emboli pada lokasi *unfavorable* (78%) lebih banyak dibanding lokasi *favorable*.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian.

Variabel	RMS		p	Lokasi		p
	RMSE (n=17)	RMSA (n=13)		Favorable (n=13)	Unfavorable (n=17)	
Usia						
<10 tahun	10/18	8/18	0,880 ^a	8/12	4/12	0,035 ^a
≥10 tahun	7/12	5/12		5/18	13/18	
Jenis kelamin						
Laki-laki	5/12	7/12	0,176 ^a	7/18	11/18	0,711 ^a
Perempuan	12/18	6/18		6/12	6/12	
Besar tumor						
<5	1/1	1/1		2/2	0/2	
≥5	5/10	5/10		2/10	8/10	
Emboli						
Ada	5/9	4/9	1,00 ^a	2/9	7/9	0,229 ^b
Tidak ada	12/21	9/21		11/21	10/21	
Lokasi						
Favorable	7/13	6/13	0,785 ^a			
Kepala leher non PM	2	1				
Orbita	5	5				
Unfavorable	10/17	7/17				
PM	4	2				
Ekstremitas	4	2				
Urogenital	1	0				
Lain-lain	1	3				
RMSE (n=17)				7/17	10/17	0,412 ^b
Bbotrioid				0	4	
Anaplastik				0	2	
NOS				7	4	
RMSA (n=13)				6/13	7/13	0,592 ^b
Solid				5	4	
NOS				1	3	

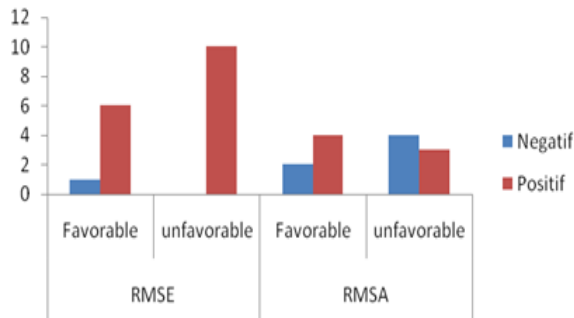
a: Uji *chi-square*, b: uji *Fisher* * $p < 0,5$ PM: parameningeal, NOS: *Not otherwise specified*.

Menurut subtype histologinya (Tabel 2) pada RMSE botrioid ada 4 kasus dan semuanya di lokasi *unfavorable* yaitu 3 di parameningeal dan 1 di uterus. Tipe anaplastik ada 2 kasus dan semuanya juga di lokasi *unfavorable* yaitu ekstremitas dan leher belakang, sedangkan RMSE NOS lebih banyak pada lokasi *favorable* (7 kasus) yaitu mata, temporal dan regio parotis. Pada penelitian ini RMSA yang terbanyak adalah tipe solid (69%), 5 kasus di antaranya terjadi di lokasi *favorable* dan 4 kasus dilokasi *unfavorable*. RMSA NOS lebih banyak terjadi pada lokasi *unfavorable*.

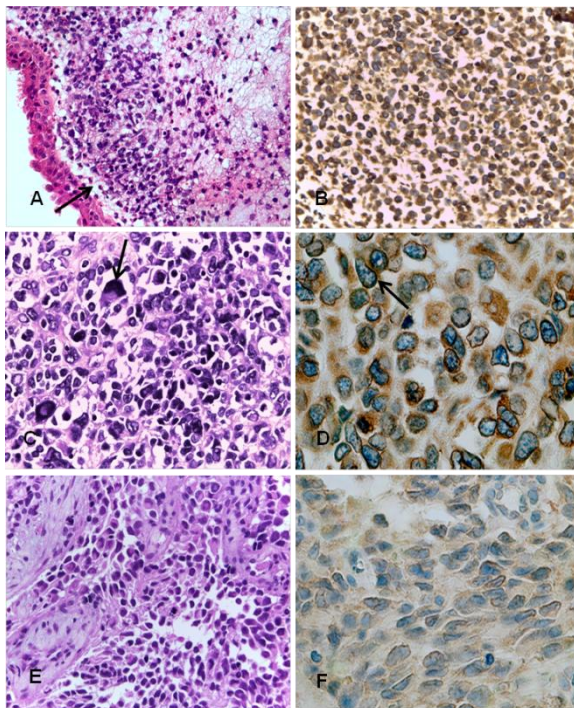
Tabel 2. Ekspresi EGFR menurut tipe histologi

RMS	EGFR Negatif	EGFR Positif	Total	p
RMSE (n=17)	1	16	17	0,029 ^{a,b}
botrioid	0	4	4	
anaplastik	0	2	2	
NOS	1	10	11	
RMSA (n=13)	6	7	13	
Solid	4	5	9	
NOS	2	2	4	

b=uji *Fisher* * $p < 0,5$



Gambar 1. Ekspresi EGFR berdasar lokasi. Pada RMSE, EGFR lebih banyak terekspresi pada lokasi *unfavorable* ($p=0,412$). Pada RMSA, EGFR lebih banyak terekspresi pada lokasi *favorable* ($p=0,592$).



Gambar 2. A dan B. RMSE tipe botrioid. A. Pada subepitel tampak kelompokan sel tumor dan *cambium layer* (tanda panah) (H&E, pembesaran asli 400x), B. Pulasan EGFR +3 (EGFR, pembesaran asli 400x). C dan D. RMSE tipe anaplastik. C. Sel tumor lebih pleomorfik dan sel *bizzare* (tanda panah) (H&E, pembesaran asli 400x), D. Ekspresi EGFR (+3) pada membran (tanda panah) (EGFR, pembesaran asli 1000x). E dan F. RMSA. E. Tampak sel tumor dipisahkan septa jaringan ikat (H&E, pembesaran asli 400x), F. Ekspresi EGFR, (+1) (EGFR, pembesaran asli 1000x).

Dari Gambar 1, RMSE terekspresi positif pada lokasi *favorable* sebanyak 35% dan

pada lokasi *unfavorable* 59%. RMSA terekspresi positif pada lokasi *favorable* sebanyak 31% dan pada lokasi *unfavorable* 23%. Tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi EGFR RMSE pada lokasi *favorable* dan *unfavorable* ($p=0,412$) dan tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi EGFR RMSA pada lokasi *favorable* dan *unfavorable* ($p=0,592$).

DISKUSI

Total RMS pada lokasi *favorabel* sebanyak 43% sedang lokasi *unfavorable* sebanyak 57%. Jika dilihat dari tipe histologinya, RMSE pada lokasi *favorable* sebanyak 41% dan *unfavorable* sebanyak 59%, sedangkan RMSA lebih banyak terjadi pada lokasi *unfavorable* sebanyak 54% dibandingkan lokasi *favorable* 46%. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara tipe histologi dan kedua lokasi tersebut. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa RMSE lebih sering terjadi pada lokasi *favorable* sedang RMSA lebih banyak pada lokasi *unfavorable*,¹⁴ sedang penelitian lain mendapatkan hubungan bermakna antara lokasi dan subtype histologi.¹⁵ RMSE lebih sering terjadi pada lokasi kepala leher, traktus genitourinarius dan retroperitoneum sedangkan RMSA banyak pada ekstremitas. Prognosis lokasi *favorable* lebih baik dibanding lokasi *unfavorable*.¹⁶

Pada penelitian ini terdapat 4 kasus RMSE tipe botrioid, di mana 3 kasus berlokasi di parameningeal dan 1 kasus di uterus. RMSE tipe botrioid sering terjadi pada lokasi yang berongga yaitu traktus genitourinari, parameningeal, traktus gastrointestinal, dan perianal.¹⁷ Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa subtype histologi berkaitan dengan lokasi.¹⁸ Walaupun RMSE lebih sering terjadi pada lokasi *favorable*, RMSE botrioid lebih sering terjadi pada lokasi parameningeal yang merupakan lokasi *unfavorable*.¹⁸ Lokasi juga berhubungan dengan potensi penyebaran tumor. Hampir 50-60% RMS pada lokasi manapun, kecuali parameningeal, akan bermetastasis ke paru-paru. Selain ke paru-paru RMS sering metastasis ke KGB, tulang, hati, dan otak. RMS pada lokasi parameningeal mempunyai prognosis yang buruk karena reseksi komplet hampir tidak mungkin untuk dilakukan dan pasien biasanya meninggal karena adanya penyebaran intrakranial sebelum terjadi metastasis jauh.¹⁸ Menurut *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study* (IRS), RMSE tidak selalu memiliki prognosis yang bagus dibanding

RMSA apalagi jika RMSE terjadi pada lokasi *unfavorable*.¹⁹

Pada penelitian ini, 30% kasus terdapat emboli vaskular dengan RMSA sedikit lebih banyak (31%) dibanding RMSE (29%). Jika dilihat dari lokasinya, 78% emboli terjadi pada lokasi *unfavorable*, lebih banyak dibanding lokasi *favorable* (22%). Peneliti terdahulu melaporkan bahwa emboli atau invasi vaskuler merupakan faktor resiko terjadinya metastasis jauh sehingga prognostiknya buruk pada sarkoma.²⁰ Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa adanya invasi tidak memiliki hubungan bermakna dengan kesintasan tetapi adanya kasus dengan invasi memiliki angka rekurensi yang tinggi.²¹

EGFR terekspresi kuat pada 77% dari seluruh RMS. Pada RMSE sebanyak 94% terekspresi positif dan 6% terekspresi negatif. Pada RMSA, EGFR terekspresi positif sebanyak 54% dan 46% terekspresi negatif. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi EGFR pada RMSE dan RMSA. Hasil penelitian ini sesuai dengan peneliti terdahulu melaporkan ekspresi EGFR pada 76% RMSE dan 16% pada RMSA; yang lebih tinggi pada RMSE dibandingkan RMSA.^{8,10}

Pada penelitian ini ekspresi positif EGFR pada RMSA cukup tinggi sebanyak 54%, jauh lebih tinggi dibanding ekspresi EGFR pada RMSA. Dalam penelitian sebelumnya, yaitu 16%,⁸ 20%,² dan 29%,¹⁰ sehingga perlu diteliti hubungan EGFR pada RMSA dengan kesintasan. Penelitian sebelumnya menggunakan 2 antibodi yaitu EGFR dan fibrilin-2 serta dilakukan pemeriksaan genetik kasus RMSA. Gambaran histologik sulit dipakai untuk memperkirakan suatu RMSA termasuk fusi positif atau negatif. Tetapi 50% kasus dengan fusi negatif memiliki struktur solid serta memiliki gambaran mikroskopik campuran antara RMSA dan RMSE. Secara genetik terdapat kemiripan antara RMSE dan RMSA fusi negatif.^{12,22} Pada penelitian ini, 69% RMSA adalah tipe solid dan tidak dilakukan pemeriksaan genetik pada kasus RMSA. Kemungkinan hal ini dapat menyebabkan ekspresi kuat EGFR pada RMSA dalam penelitian ini cukup tinggi. Penelitian tentang gambaran sitogenetik dengan sub tipe RMSA serta EGFR mungkin akan memberikan informasi tentang hal tersebut.

Ekspresi positif EGFR pada RMS di lokasi *favorable* (33%) lebih rendah dibanding-

kan dengan lokasi *unfavorable* (44%) dan tidak bermakna secara statistik, sedangkan EGFR terekspresi negatif pada lokasi *favorable* sebanyak 10% dan lokasi *unfavorable* sebanyak 13%. Pada penelitian ini, dilakukan analisis ekspresi EGFR pada RMSE dan RMSA berdasarkan lokasinya. Hasilnya adalah EGFR terekspresi positif lebih tinggi lokasi *unfavorable* dibandingkan lokasi *favorable* (59% vs 35%). EGFR terekspresi positif pada RMSA di lokasi *favorable* sebanyak 31% dan terekspresi negatif pada lokasi *unfavorable* sebesar 31%. Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik pada hasil di atas. Hal ini agaknya berkaitan dengan tipe histologi RMSE yang pada penelitian ini lebih banyak ditemukan pada lokasi *unfavorable*, sehingga ekspresi EGFR lebih banyak pada lokasi *unfavorable* juga. Belum ada kepustakaan yang menilai ekspresi EGFR pada lokasi, oleh karena itu penelitian tentang EGFR pada lokasi *unfavorable* dan *favorable* perlu dilanjutkan, serta dihubungkan dengan perubahan sitogenetik yang terjadi. Protein EGFR banyak terekspresi pada berbagai macam keganasan yaitu karsinoma paru, karsinoma kolorektal (KKR), dan karsinoma sel skuamosa (KSS) kepala leher.²³ Beberapa penelitian melaporkan ekspresi EGFR pada rbdmiosarkoma.^{2,8,10} Abnormalitas fungsi EGFR ini berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan kanker, termasuk proliferasi sel secara otonom, invasi, angiogenik, dan mempunyai potensi untuk bermetastasis. Peningkatan ekspresi EGFR dapat timbul akibat peningkatan produksi ligan, peningkatan gen transkripsi EGFR, amplifikasi gen dan mutasi.²³

Terapi RMS saat ini adalah dengan kombinasi pembedahan dengan batas sayatan tidak mengandung massa tumor, radioterapi, dan kemoterapi. Kombinasi terapi tersebut tidak meningkatkan kesintasan pasien pada kasus stadium lanjut. Masalah utamanya adalah adanya metastasis, adanya lokal rekurensi, dan resistensi obat.⁷ Pada lokasi parameningeal, eksisi komplet sulit dilakukan karena dapat timbul masalah kosmetik dan merusak organ sekitarnya.^{1,24} Radioterapi merupakan pilihan yang penting pada RMS anak, tetapi keberhasilannya tergantung lokasi dan besarnya massa tumor saat dilakukan radiasi.¹ Kemoterapi mempunyai efek samping, yaitu toksisitas yang cukup tinggi antara lain neurotoksik dan hepatotoksik, dan tergantung pada *maximum*

tolerated dose (MTD) untuk mencapai hasil maksimal.^{1,7,24} Terapi target pada kasus seperti ini harus menjadi pertimbangan agar dapat dilakukan terapi yang efektif, spesifik, dan menurunkan efek toksisitas.⁷

Jika dihubungkan dengan data penelitian ini maka dari keseluruhan RMS, 77% mengekspresikan EGFR, sehingga mempunyai kesempatan untuk mendapatkan terapi target. RMSE walaupun secara histologi mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding RMSA tetapi jika berada pada lokasi *unfavorable* maka prognosinya akan menjadi buruk. Terdapat 59% RMSE pada lokasi *unfavorable* yang mengekspresikan EGFR. Pada kasus semacam ini, terapi anti EGFR perlu dipertimbangkan untuk meningkatkan kesintasan pasien dan keberhasilan terapi. RMSA secara histologi mempunyai prognosis yang buruk, dan pada penelitian ini 31% EGFR terekspresi positif pada lokasi *favorable* dan 23% terekspresi positif pada lokasi *unfavorable*. Demikian pula halnya dengan RMSA yang mengekspresikan EGFR, mungkin dapat dipertimbangkan juga pemberian anti EGFR pada kedua lokasi tersebut. Tentu saja hal ini harus melalui penelitian klinik lebih lanjut.

Pemberian anti EGFR golongan MAbs (cetuximab) akan berikatan dengan reseptor EGFR domain ekstraseluler sehingga tidak terjadi perubahan EGFR dari bentuk monomerik inaktif ke bentuk heterodimer aktif. MAbs akan memicu terjadinya internalisasi EGFR. Setelah terjadi internalisasi EGFR akan terdegradasi oleh lisosom, yang menyebabkan tidak terjadinya fosforilasi dan terjadi *down regulation* EGFR. Hal ini menyebabkan tidak terjadi aktivasi jalur RAS/ARK, PI3K/AKT, dan JAK/STAT sehingga tidak terjadi proliferasi dan peningkatan *survival* sel tumor. Anti EGFR golongan *TKIs inhibitor* (gefitinib, erlotinib) bekerja dengan berikatan pada *adenosine triphosphatase* (ATP) pada reseptor kinase intraseluler sehingga akan menghambat aktivitas tirosin kinase. Tirosin kinase diperlukan untuk terjadinya autofosforilasi residu tirosin yang akan mengaktifkan jalur RAS/ARK, PI3KT, dan JAK/STAT. Akibat hambatan aktivitas tirosin kinase ini maka tidak terjadi aktivasi jalur RAS/ARK, PI3KT, maupun JAK/STAT.^{23,25}

Pemeriksaan imunohistokimia dapat menjadi sangat berguna dengan melihat ekspresi EGFR untuk meramalkan respon terhadap

terapi anti EGFR, walaupun masih perlu penelitian lebih lanjut, dengan melihat adanya amplifikasi gen EGFR.⁸ Pada keganasan, ekspresi atau disregulasi EGFR mempunyai variasi yang besar. Hal ini antara lain disebabkan karena belum dilakukan standarisasi dalam metode imunohistokimia yang digunakan dalam mendeteksi ekspresi EGFR. Secara umum, banyak keganasan mengekspresikan EGFR, namun, adanya amplifikasi gen pada keganasan tidak banyak dilaporkan.²⁵ Penelitian terdahulu tentang tumor tulang dan jaringan lunak melaporkan bahwa pada ekspresi EGFR positif ((+2), (+3)) dapat disebut sebagai overekspresi karena terjadi amplifikasi gen akibat peningkatan jumlah *copy* gen, sedangkan pada (+1) tidak didapatkan adanya amplifikasi.²⁶

KESIMPULAN

Ekspresi EGFR (*favourable* dan *unfavourable*) dapat digunakan untuk menentukan prognosis RMSE dan RMSA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dasgupta R, Rodenberg DA. Update on rhabdomyosarcoma. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2012; 21: 68-78.
2. Wachtel M, Runge T, Leuschner I, Stegmaier S, Koscielniak E, Treuner J, *et al*. Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 816-21.
3. Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in adult and children, an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 1454-62.
4. Arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta, 2015. (Tidak dipublikasi)
5. Bejar DE, Huh WW. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspective. *Adoles Health Med and Ther*. 2014; 5: 115-25.
6. Simon JH, Paulino ADC, Rtche JM, Mayr NA, Buatti JM. Presentation, prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma. *Sarcoma*. 2003; 7: 1-7.
7. Yamamoto Y, Fukuda K, Fuchimoto Y, Matsuzaki Y, Saikawa Y, Kitagawa Y, *et al*. Cetuximab promotes anticancer drug toxicity in rhabdomyosarcoma with EGFR amplification in vitro. *Oncol Reports*. 2013; 30: 1081-6.

8. Ganti R, Skapek SX, Zhang J, Fuller CE, Wu J, Billups CA, *et al.* Expression and genomic status of EGFR and Erb-2 in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Modern Pathol.* 2006; 19: 1213-20.
9. Leroy MC, Perroud J, Darbellay B, Bernheim, Konig S. Epidermal growth factor receptor down-regulation triggers human myoblast differentiation. *PloS ONE.* 2013; 8(8) : 71770.
10. Grass B, Wachtel M, Behnke S, Leuschner I, Niggli FK, Schafer BW. Immunohistochemical detection of RGFR, fibrilin-2, P-chaderin and AP2 β as biomarkers for rhabdomyosarcoma diagnostics as biomarkers for rhabdomyosarcoma diagnostics. *Histopathol.* 2009; 10:1356-2559.
11. Parham DM, Barr FG. Embryonal Rhabdomyosarcoma. In Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors: WHO Classification of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013.
12. Parham DM, Barr FG. Alveolar Rhabdomyosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013.
13. Marquez A, Wu R, Zhao J, Yu Y, Tao J, Shi ZR. Detection of EGFR gene amplification and protein ekspresi by chromogenic in situ hybridization (CISH) and immunohistochemistry (IHC) in a series of archival human cancers. [Cited 5 January 2016]. Available at <https://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/migration/en/filelibrary/pdf.par.99862.file.dat/egfrposter-d452f.pdf>.
14. Gall JCV, Graaff WTA, Rikhof B, Hoesel QGCM, Teerenstra S, Suurmeijer AJH, *et al.* The Impact of age on outcome of embrional and alveolar rhabdomyosarcoma patients, a multicenter study. *Anticancer Res.* 2012; 32: 4485-98.
15. Badr MA, Al-Tonbary YA, Mansour AK, Hassa TH, Beshir MR, Darwish *et al.* Epidemiological characteristics and survival studies of rhabdomyosarcoma in East Egypt: a five-year multicenter study. *Oncol.* 2012; 2012: 1-8.
16. Company F, Pedram M, Razaeei N. Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. *Acta Med Iranica.* 2011; 49: 219-23.
17. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK. Atlas of tumor pathology. Tumor of the soft tissue. Washington: Armed Forced Institute of Pathology; 1998.
18. Shimada H, Newton Jr. WA, Soule EH, Beltangady MS, Maurer HM. Pathology of fatal rhabdomyosarcoma. Report from intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS-I and IRS-II). *Cancer.* 1987; 59: 459-65.
19. Smith LM, Anderson JR, Qualman SJ, Crist WM, Paidas CN, Teot LA, *et al.* Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relaps after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4058-64.
20. Engellau JE, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA, Akerman M, Gustafson P. Improve prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern and immunostaining using whole tumor sections and tissue microarrays. *Human Pathol.* 2005; 36: 994-1002.
21. Tsukushi S, Nishida Y, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N. Prognostic significance of histological invasion in high grade soft tissue sarcomas. *SpringerPlus.* 2014; 3:544.
22. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's soft tissue tumor 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
23. Bianco R, Gelardi T, Damiano V, Ciardiello F, Tortora G. Rational bases for the development of EGFR inhibitor for cancer treatment. *IJBCB.* 2007; 39: 1416-31.
24. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Review Surg Oncol.* 2007; 16: 173-85.
25. Galati R. The role of cyclooxygenase-2, epidermal growth factor reseptor and aromatase in malignant mesothelioma. In: Belli C, Anand S, editors. Malignant mesothelioma. InTech. 2012: 83-4.
26. Dobashi Y, Takei N, Suzuki S, Yoneyama H, Hanawa M, Ooi A. Aberration of epidermal growth factor receptor expression in bone and soft-tissue tumors: protein overex-

pression, gene amplification and activation
of downstream molecules. Modern Pathol.

2004; 17: 1497-1505.