

Hubungan Ekspresi IGF-1R dan HER-2 Terhadap Jumlah Mitosis dan Derajat Histopatologik pada Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik

Yessy Setiawati¹, Aswiyanti Asri¹, Rosfita Rasyid²

Departemen Patologi Anatomi¹, Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat²
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Rumah Sakit Dr. M. Djamil
Padang

Penulis korespondensi: dr. Aswiyanti Asri, SpPA(K).
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Jl. Perintis Kemerdekaan No. 94
Padang.
e-mail: aswiyanti.asri@gmail.com; e-mail: yessyamri@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Adanya *cross-talk* antara jalur sinyal IGF-1R dengan HER-2 dan diduga menjadi salah satu mekanisme terjadinya resistensi terhadap trastuzumab. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan ekspresi IGF-1R dan HER-2 terhadap jumlah mitosis dan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Lima puluh lima kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang didiagnosis di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas periode tahun 2014-2015 dikumpulkan, dilakukan pewarnaan imunohistokimia IGF-1R dan HER-2. Ekspresi IGF-1R dan HER-2 dinilai serta dianalisis hubungannya dengan jumlah mitosis dan derajat histopatologik secara statistik dengan menggunakan *T-test*, *Oneway Anova* dan *Chi-Square test*. Uji statistik dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Hasil

Ekspresi IGF-1R sitoplasma dan membran positif ditemukan masing-masing pada 18,2% dan 34,5% kasus sedangkan ekspresi HER-2 positif ditemukan pada 23,6% kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R sitoplasma dengan jumlah mitosis ($p=0,049$). Akan tetapi, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R membran dengan jumlah mitosis ($p=0,641$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R membran dan sitoplasma dengan derajat histopatologik ($p=1,000$) serta tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis ($p=0,495$) dan derajat histopatologik ($p=1,000$).

Kesimpulan

Ekspresi IGF-1R mempunyai hubungan yang bermakna dengan jumlah mitosis dibandingkan dengan HER-2. Penghambatan jalur sinyal IGF-1R dapat bermanfaat pada penatalaksanaan karsinoma payudara. Kombinasi terapi anti-HER-2 and anti-IGF-1R diharapkan dapat mengatasi resistensi trastuzumab pada karsinoma payudara HER-2 positif.

Kata kunci : Karsinoma payudara invasif tidak spesifik, IGF-1R, HER-2

The correlation between IGF-1R and HER-2 expression with mitosis count and histopathological grade in invasive breast carcinoma of no special type

ABSTRACT

Background

The IGF-1R signaling pathways have cross-talk with HER-2 signaling pathways and was thought to be one of the resistance mechanism in trastuzumab therapy. This research was proposed to analyze the correlation between IGF-1R and HER-2 expression with mitosis count and histopathological grade in invasive breast carcinoma of no special type.

Methods

This research was a cross-sectional design. A total of fifty-five invasive breast carcinoma of no special type cases diagnosed in the Anatomical Pathology Centre Diagnostic of Medical Faculty of Andalas University in a period of 2014-2015 were collected and stained immunohistochemically with IGF-1R and HER-2 antibodies. IGF-1R and HER-2 expression were examined and their correlation with mitosis count and histopathological grade were statistically analyzed with T-test, Oneway Anova and Chi-Square test.

Results

IGF-1R cytoplasm and membranous expression were found positive in 18.2% and 34.5% cases respectively, meanwhile, HER-2 expressions were found positive in 23.6% cases of invasive breast carcinoma of no special type. There were significant correlations between IGF-1R cytoplasm expression with mitosis count ($p=0.049$). There were no significant correlations between IGF-1R membranous expression with mitosis count ($p=0.641$) with histopathological grade ($p=1.00$). There were no significant correlations between HER-2 expression with mitosis count ($p=0.495$) and histopathological grade ($p=1.000$).

Conclusion

IGF-1R expressions have a significant correlation with mitosis count rather than HER-2 expressions. Inhibition it's signaling pathways may have therapeutic value in breast carcinoma. Combination therapy of anti-HER-2 and anti-IGF-1R are expected to overcome resistance with trastuzumab in HER-2 positive breast carcinoma.

Key words: Invasive breast carcinoma of NST, IGF-1R, HER-2.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara pada perempuan merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Angka kematian akibat karsinoma payudara pada perempuan menempati urutan kelima terbanyak di dunia dengan jumlah kasus sekitar 522.000 atau 13 kasus per 100.000 penduduk. Salah satu penyebab tingginya angka kematian akibat karsinoma payudara yaitu terjadinya resistensi terhadap jenis terapi non-bedah dan munculnya efek samping sistemik yang hebat.^{1,2}

Overekspresi HER-2 merupakan faktor prediktif pemberian terapi target anti-HER-2 pada karsinoma payudara. Pemberian anti-HER-2 secara adjuvan mampu memperbaiki luaran penderita karsinoma payudara HER-2 positif yang ditandai dengan meningkatnya *overall survival* (OS) dan *disease-free survival* (DFS) serta berkurangnya angka kekambuhan dan metastasis tumor. Namun demikian, keberhasilan pemberian anti-HER-2 pada penderita karsinoma payudara HER-2 positif ternyata hanya menunjukkan keberhasilan pada sepertiga kasus saja.^{3,4}

Resistensi primer (*de novo*) anti-HER-2 terjadi pada sekitar 65% karsinoma payudara HER-2 positif. Sekitar 70% resistensi sekunder dapat terjadi pada karsinoma payudara HER-2 positif yang pada awalnya mempunyai respon terapi yang baik. Sejumlah mekanisme molekular diduga menjadi penyebab terjadinya resistensi tersebut. Salah satu diantaranya adalah adanya jalur alternatif lain yang dapat mengaktivasi kaskade sinyal *downstream* yang diinisiasi oleh HER-2, sehingga meskipun pensinyalan HER-2 secara efektif telah dihambat, proliferasi sel tumor terus berlanjut.^{2,5}

Insulin-like growth factor type-1 receptor (IGF-1R) merupakan reseptor transmembran tirosin kinase anggota keluarga *insulin receptor* (IR). Jalur pensinyalan IR/IGF-1R mempunyai *cross-talk* yang luas dengan jalur pensinyalan lain pada karsinoma payudara antara lain dengan jalur pensinyalan *growth hormone receptor* (GHR), *estrogen receptor* (ER), *androgen receptor* (AR), EGFR dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2).^{6,7} Overekspresi IGF-1R sering ditemukan pada sel yang resisten terhadap terapi dengan trastuzumab.^{2,8} Hal ini menimbulkan dugaan bahwa overekspresi IGF-1R menjadi salah satu penyebab terjadinya resistensi terhadap terapi

anti-HER-2 pada karsinoma payudara HER-2 positif. Ikatan IGF-1R dengan *ligand*-nya IGF-1 terutama akan mengaktivasi jalur sinyal *downstream* PI3K/Akt yang penting untuk ketahanan hidup sel tumor serta jalur sinyal MAPK yang berperan terhadap proliferasi sel yang juga merupakan jalur sinyal *downstream* yang sama dengan yang diaktivasi oleh HER-2.^{9,10}

Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi IGF-1R dan HER-2 dengan jumlah mitosis dan derajat histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik belum pernah dilakukan di Sumatera Barat. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran ekspresi IGF-1R dan HER-2 pada penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Sumatera Barat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi dan sampel adalah kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang didiagnosis di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi (SDPA) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas periode Januari 2014-Desember 2015. Kriteria inklusi adalah kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang mempunyai kelengkapan data berupa lembar status, slaid HE, blok parafin dan telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia IGF-1R pada penelitian sebelumnya. Berdasarkan kriteria inklusi didapatkan 55 sampel dan semuanya dilakukan pemeriksaan imunohisto-kimia HER-2.

Penilaian ekspresi IGF-1R, HER-2 dan re-evaluasi slaid dilakukan oleh penulis dan didampingi oleh dua orang dokter spesialis patologi secara manual. Hasil pewarnaan imunohistokimia dinilai pada membran dan sitoplasma. Penilaian ekspresi IGF-1R pada membran dilakukan berdasarkan kriteria ekspresi HER-2. Penilaian ekspresi IGF-1R sitoplasma dilakukan dengan menggunakan sistem *H-score*. Persentase jumlah sel yang mengekspresikan IGF-1R pada sitoplasma dikalikan dengan intensitas pewarnaan yang dihasilkan. Persentase jumlah sel dihitung (rentang nilai 0-100) pada pembesaran 40x dan 100x sedangkan intensitas warna dinilai pada pembesaran 100x dan 400x menggunakan mikroskop Olympus CX22. Intensitas warna diberi skor 0 apabila tidak ada sel yang terwarnai, 1=sel terwarnai lemah, 2=sel terwarnai sedang dan 3=sel terwarnai kuat. Hasil

perkalian persentase sel tumor dan intesitas warna dikategorikan atas negatif apabila hasil perkalian mempunyai nilai 0-10, lemah jika nilai 11-100, sedang jika nilai 101-200 dan positif kuat jika nilai 201-300.¹¹ Ekspresi HER-2 dinilai berdasarkan pedoman *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* 2013. Ekspresi HER-2 dianggap positif (+3) didefinisikan apabila pewarnaan membran kuat dan komplit pada >10% sel tumor invasif. Hasil positif (+2) didefinisikan apabila pewarnaan membran tidak komplit dan/atau lemah/ sedang pada >10% sel tumor invasif atau pewarnaan membran komplit dan kuat pada ≤10% sel tumor invasif. Hasil positif (+1) apabila pewarnaan membran tidak komplit dan pucat pada >10% sel tumor invasif. Hasil negatif (0) didefinisikan tidak adanya pewarnaan atau pewarnaan membran tidak komplit dan pucat pada ≤10% sel tumor invasif. Jumlah mitosis dihitung dengan menggunakan mikroskop Olympus CX22 pada 10 lapangan pandang secara berurutan dengan pembesaran 400x (luas lapangan 0,65mm). Mitosis dinilai pada area yang paling seluler dengan jumlah mitosis paling banyak pada bagian pinggir tumor. Area dengan nekrosis, perdarahan, fibrosis, kista, edema dan artifak dihindari. Untuk menghasilkan keseragaman, penghitungan dilakukan sebanyak tiga kali, kemudian diambil nilai rata-rata. Derajat histopatologik dinilai berdasarkan kriteria *The Nottingham combined histologic grade*. Kelompok *low grade* terdiri atas *grade* 1 dan 2 sedangkan kelompok *high grade* adalah *grade* 3.

Uji statistik yang digunakan untuk mencari hubungan antara ekspresi IGF-1R dan HER-2 dengan faktor prognostik histopatologik berupa *T-test*, *One Way Anova* dan *chi-square test*. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata umur penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik yaitu 48,89 tahun. Penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun. Rata-rata mitosis per 10 lapangan pandang besar (LPB) yaitu 22,85. Sebagian besar kasus merupakan derajat histopatologik tinggi sebanyak 32 kasus (58,2%). Ekspresi IGF-1R membran positif ditemukan pada 19 kasus (34,5%) sedangkan ekspresi sitoplasma positif ditemukan pada 10

kasus (18,2%). Ekspresi HER-2 positif berjumlah 13 kasus (23,6%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian (n=55).

Karakteristik	n (%)
Umur (tahun)	
Rata-rata	48,89 (Median 50,
Range	SD 11,249) (28-69)
Kategori umur (tahun)	
<30	3 (5,5)
30-39	9 (16,4)
40-49	15 (27,3)
50-59	17 (30,9)
>59	11 (20,0)
Ekspresi IGF-1R membran	
Negatif	36 (65,5)
Positif	19 (34,5)
Ekspresi IGF-1R sitoplasma	
Negatif	36 (65,5)
Sedang	9 (16,4)
Positif kuat	10 (18,2)
Mitosis per 10 LPB	
Rata-rata	22,85 (Median 22,
Range	SD 10,952) (4-51)
Ekspresi HER-2	
Negatif	34 (61,8)
Equivocal	8 (14,5)
Positif	13 (23,6)
Derajat histopatologik	
Low grade	23 (41,8)
High grade	32 (58,2)

Tabel 2. Perbedaan rata-rata jumlah mitosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik berdasarkan ekspresi IGF-1R membran.

Ekspresi IGF-1R membran	Jumlah mitosis (Mean ± Standard Deviation)	p value
Negatif	23,36 ± 10,680	0,641
Positif	21,89 ± 11,685	

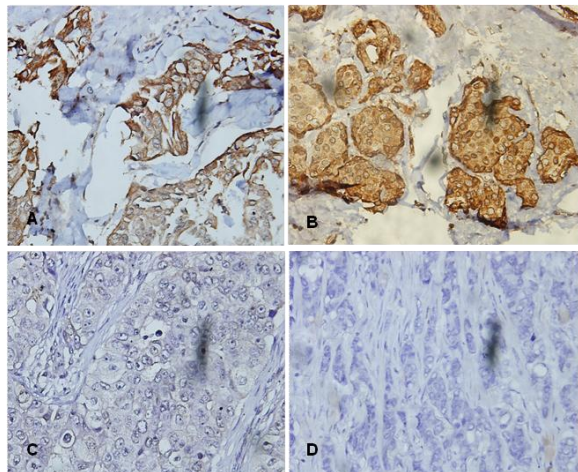
T-test $p=0,641$

Uji statistik ekspresi IGF-1R membran ditemukan hubungan yang tidak bermakna dengan jumlah mitosis ($p=0,641$) (Tabel 2) sedangkan uji statistik ekspresi IGF-1R sitoplasma ditemukan hubungan yang bermakna dengan jumlah mitosis ($p=0,049$) (Tabel 3). Berdasarkan uji *Post hoc*, perbedaan rata-rata mitosis bermakna dari ekspresi IGF-1R sitoplasma sedang ke positif kuat (Tabel 4). Pada uji statistik terhadap ekspresi HER-2 ditemukan hubungan yang tidak bermakna dengan jumlah mitosis ($p=0,495$) (Tabel 5).

Tabel 3. Perbedaan rata-rata jumlah mitosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik berdasarkan tingkat ekspresi IGF-1R sitoplasma.

Ekspresi IGF-1R sitoplasma	Jumlah mitosis (Mean ± Standard Deviation)	p value
Negatif	23,36 ± 10,680	0,049
Sedang	28,22 ± 10,733	
Positif Kuat	16,20 ± 9,727	

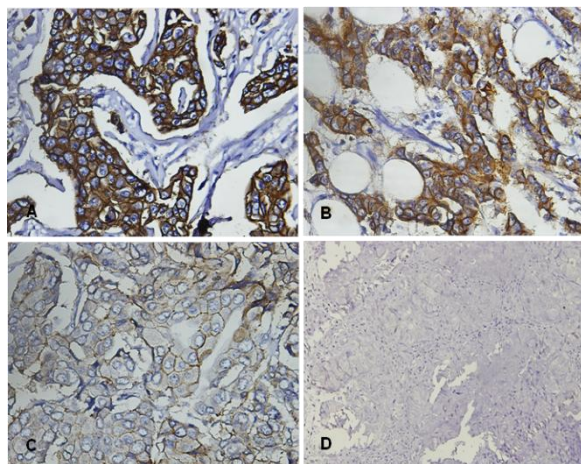
One Way Anova Test $p=0,049$



Gambar 1. Pulasan imunohistokimia IGF-1R pada kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik, (a) pulasan pada membran dan sitoplasma tidak komplit ≤10% sel tumor (+2/positif), (b) pulasan sitoplasma, positif kuat (*H-score* 201-300) (c) pulasan pucat, tidak komplit >10% (+1/negatif) (d) tidak ada pulasan (negatif/0) (pembesaran 40x10).

Tabel 4. Hasil uji *Post hoc* perbedaan rata-rata jumlah mitosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik berdasarkan tingkat ekspresi IGF-1R sitoplasma.

Ekspresi IGF-1R sitoplasma	Negatif	Sedang	Positif kuat
Negatif	-	0,663	0,188
Sedang	0,663	-	0,049
Positif Kuat	0,188	0,049	-



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia HER-2 pada kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik. A. Pulasan kuat, komplit mengelilingi membran >10% sel tumor (+3/positif); B. Pulasan sedang, tidak komplit >10% sel tumor (+2/equivocal); C. Pulasan pucat, tidak komplit >10% (+1/negatif); D. Tidak ada pulasan (negatif/0) (A, B, C. Pembesaran 40x10, D. Pembesaran 20x10).

Tabel 5. Perbedaan rata-rata jumlah mitosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik berdasarkan tingkat ekspresi HER-2.

Ekspresi HER-2	Jumlah mitosis (<i>Mean ± Standard Deviation</i>)	<i>p value</i>
Negatif	24,18 ± 12,197	0,495
<i>Equivocal</i>	21,88 ± 10,829	
Positif	20,00 ± 6,916	

One Way Anova Test p=0,495

Uji statistik terhadap ekspresi IGF-1R membran dan sitoplasma serta ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik ditemukan hubungan yang tidak bermakna dengan nilai $p > 0,05$ (Tabel 6,7,8).

Tabel 6. Hubungan ekspresi IGF-1R membran dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

Ekspresi IGF-1R membran	Derajat histopatologik		Total F (%)	<i>P value</i>
	<i>Low grade</i> F (%)	<i>High grade</i> F (%)		
Negatif	16 (44,4)	20 (55,6)	36 (100)	0,587
Positif	7 (36,8)	12 (63,2)	19 (100)	

Chi-Square test p=0,587

Tabel 7. Hubungan ekspresi IGF-1R sitoplasma dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

Ekspresi IGF-1R sitoplasma	Derajat histopatologik		Total F (%)	<i>P value</i>
	<i>Low grade</i> F (%)	<i>High grade</i> F (%)		
Negatif	16 (44,4)	20 (55,6)	36 (100)	1,000
Sedang	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (100)	
Positif kuat	5 (50,0)	5 (50,0)	10 (100)	

Chi-Square test p=1,000

Tabel 8. Hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

Ekspresi HER-2	Derajat histopatologik		Total F (%)	<i>P value</i>
	<i>Low grade</i> F (%)	<i>High grade</i> F (%)		
Negatif	15 (44,1)	19 (55,9)	34 (100)	1,000
<i>Equivocal</i>	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (100)	
Positif	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (100)	

Chi-Square test p=1,000

DISKUSI

Rata-rata umur penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik pada penelitian ini adalah 48,89 tahun. Secara umum, rata-rata umur penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian karsinoma payudara lain di Indonesia. Khambri melaporkan rata-rata umur penderita karsinoma payudara di Sumatera Barat adalah 48,59 tahun.¹² Jumlah penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun yaitu sebanyak 30,9%. Hasil penelitian ini berbeda dengan sebagian besar penelitian

yang dilaporkan di Indonesia. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini serupa dengan penelitian Kamarlis di Medan Indonesia yang melaporkan bahwa penderita karsinoma payudara *triple-negative breast carcinoma* (TNBC) terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun.¹³ Hal ini menunjukkan adanya kaitan kelainan molekular dengan kelompok umur pada karsinoma payudara.

Sebagian besar kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik pada penelitian ini adalah kelompok derajat tinggi sebanyak 58,2% (32 kasus). Hasil penelitian ini serupa dengan sebagian besar penelitian lain di Indonesia. Hutagalung *et al* melaporkan bahwa jumlah karsinoma payudara invasif tidak spesifik derajat tinggi lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan karsinoma payudara invasif derajat rendah.¹⁴ Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Widodo *et al* di Yogyakarta yang menyebutkan bahwa karsinoma payudara invasif derajat rendah merupakan kelompok derajat histopatologi yang paling banyak ditemukan.¹⁵ Penyebab lebih banyaknya kelompok karsinoma payudara derajat tinggi ditemukan pada penelitian ini kemungkinan berhubungan dengan karakteristik molekulernya. Kepustakaan menyebutkan bahwa karsinoma payudara secara molekular diklasifikasikan atas subtipe luminal A, luminal B, HER-2 positif dan TNBC. Subtipe luminal A seringkali merupakan karsinoma payudara derajat rendah sampai sedang, sedangkan HER-2 positif dan TNBC cenderung merupakan karsinoma payudara derajat tinggi.

Overekspresi atau HER-2 positif pada penelitian ditemukan sebanyak 23,6% (13 kasus). Hasil penelitian ini serupa dengan sebagian besar penelitian lain terhadap ekspresi HER-2 yang telah ada. Sekitar 20%-30% karsinoma payudara merupakan subtipe HER-2 positif disebabkan oleh overekspresi dan/atau amplifikasi gen HER-2.^{5,16} Gen HER-2 terletak pada kromosom 17q dan berfungsi mengkode protein HER-2 yang merupakan reseptor tirosin kinase transmembran anggota keluarga *epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor* (EGFR/HER). Aktivasi reseptor tirosin kinase ini akan menginisiasi kaskade sinyal *downstream* yaitu jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)-Akt, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phospholipase C γ* (PLC γ) yang berperan terhadap berbagai proses biologik seperti pertumbuhan

dan proliferasi sel.¹⁷⁻¹⁹ Overekspresi HER-2 berhubungan dengan perilaku klinis yang agresif pada karsinoma payudara yang ditandai dengan derajat tumor yang tinggi, pertumbuhan tumor yang cepat serta angka kekambuhan dan kematian yang tinggi.

Pada penelitian ini sebagian besar kasus tidak ditemukan adanya ekspresi IGF-1R membran yang murni. Sebanyak 19 kasus (34,5%) mempunyai ekspresi IGF-1R membran positif dengan tingkat ekspresi yang sedang. Sementara itu, sebanyak 9 kasus (16,4%) dan 10 kasus (18,2%) karsinoma payudara mempunyai hasil hitung ekspresi IGF-1R sitoplasma masing-masing sedang dan positif kuat. Jika dihitung setiap pewarnaan tanpa memandang membran atau sitoplasma maka ekspresi IGF-1R ditemukan pada sebanyak 23 kasus (41,8%). Ekspresi IGF-1R mempunyai rentang yang cukup luas pada berbagai penelitian di luar negeri. Shin *et al* melaporkan bahwa ekspresi IGF-1R membran positif ditemukan pada sebanyak 65,4% kasus karsinoma payudara.²⁰ Yerushalmi *et al* melaporkan ekspresi IGF-1R membran pada sebanyak 46% kasus karsinoma payudara.²¹ Fu *et al* melaporkan ekspresi IGF-1R membran dan sitoplasma ditemukan positif kuat pada masing-masing 3% dan 9,8% kasus.¹¹

Uji statistik menunjukkan bahwa ekspresi IGF-1R pada sitoplasma menunjukkan hubungan yang bermakna dengan jumlah mitosis ($p=0,049$) dibandingkan dengan ekspresi IGF-1R membran ($p=0,641$). Hal ini kemungkinan disebabkan karena aktivitas IGF-1R sitoplasma yang lebih kuat dibandingkan dengan IGF-1R membran. Hitung skor ekspresi IGF-1R sitoplasma menunjukkan adanya ekspresi IGF-1R positif kuat dibandingkan dengan ekspresi IGF-1R membran yang hanya terekspresi hingga tingkat sedang. Penurunan rata-rata mitosis dari kelompok ekspresi IGF-1R sitoplasma sedang ke positif kuat dapat disebabkan pada ekspresi IGF-1R positif kuat IGF-1R tersebut kemungkinan dapat mengaktifasi jalur pensinyalan lain yang tidak hanya berperan pada mitosis. Janssen dan Varewijck menyebutkan bahwa jalur pensinyalan IGF-1R mempunyai interaksi dengan jalur pensinyalan lain pada karsinoma payudara seperti jalur ER, AR, HER-2 dan EGFR.⁶

Fu *et al* menyatakan bahwa ekspresi IGF-1R dapat ditemukan pada membran karena memang IGF-1R adalah keluarga reseptor

tirosin kinase transmembran. Sementara itu, ekspresi IGF-1R pada sitoplasma dapat disebabkan karena antibodi pada penelitian ini mendeteksi subunit- β IGF-1R yang terletak pada bagian dalam membran. Alasan lain, IGF-1R mungkin bertranslokasi dari membran ke sitosol menjadi IGF-1R sitoplasmik. Akan tetapi, tidak ada perbedaan patogenesis IGF-1R membran dengan sitoplasma. Sampai saat ini, belum ada cara penghitungan ekspresi IGF-1R yang baku secara internasional sehingga ada peneliti yang melaporkan ekspresi IGF-1R pada membran saja ataupun kedua ekspresi IGF-1R membran dan sitoplasma sekaligus. Jenis antibodi dan protokol imunohistokimia serta sistem skoring yang berbeda dapat menjadi penyebab perbedaan hasil yang diperoleh pada penelitian yang berbeda.¹¹

Pada penelitian ini, ekspresi IGF-1R tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan derajat histopatologik baik ekspresi pada membran ($p=0,587$) maupun sitoplasma ($p=1,000$). Sementara itu, Yerushalmi *et al* melaporkan bahwa adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R membran dengan derajat histopatologik masing-masing dengan nilai $p=0,000$.²¹ Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R dengan derajat histopatologik pada penelitian ini menyiratkan bahwa IGF-1R bukan satu-satunya faktor yang berperan terhadap derajat histopatologik meskipun IGF-1R mempunyai kaitan yang erat dengan mitosis. Jalur pensinyalan lain yang telah dibahas sebelumnya diketahui juga dapat mempengaruhi diferensiasi sel pada karsinoma payudara. Selain itu, terdapat faktor klinis lain seperti umur diketahui berhubungan erat dengan derajat histopatologik. Karsinoma payudara pada umur muda diketahui mempunyai derajat histopatologik yang tinggi.³ Pada penelitian ini lebih banyak ditemukan kelompok *high grade*. Penelitian menyebutkan bahwa pada subtipe karsinoma payudara *high grade* seperti HER-2 dan TNBC, ekspresi IGF-1R lebih rendah dibandingkan dengan karsinoma payudara dengan ekspresi ER dan PR positif. Shin *et al* melaporkan ekspresi IGF-1R pada subtipe HER-2 positif hanya 21,2% sedangkan pada subtipe luminal A dan B masing-masing sebesar 84,4% dan 75,9%.²⁰ De Groot *et al* melaporkan pada subtipe TNBC, ekspresi IGF-1R positif hanya sekitar 50% dibandingkan dengan karsinoma payudara

dengan ER dan PR positif yang mempunyai sekitar 78% ekspresi IGF-1R positif.¹⁰ Tingginya ekspresi IGF-1R pada subtipe luminal dilaporkan berhubungan dengan karsinoma payudara *low grade* dan prognosis yang baik.^{9,20}

Pada penelitian ini, ekspresi HER-2 mempunyai hubungan yang tidak bermakna dengan jumlah mitosis ($p=0,495$) dan derajat histopatologik ($p=1,000$). Banyak penelitian yang telah mencari hubungan antara ekspresi HER-2 dengan parameter histopatologik karsinoma payudara. Akan tetapi, tidak ada penelitian yang secara spesifik meneliti hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis. Penelitian yang ada sebagian besar menghubungkan ekspresi HER-2 dengan ekspresi Ki-67 sebagai penanda proliferasi. Payandeh *et al* melaporkan terdapat hubungan secara signifikan ekspresi HER-2 dengan Ki-67 ($p=0,006$).²² Sementara itu, penelitian Soliman *and* Yussif melaporkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah mitosis dengan subtipe molekular *luminal A*, *luminal B*, HER-2 dan TNBC pada karsinoma payudara ($p=0,3$).²³ Hitung mitosis membutuhkan waktu yang lebih lama dan hasil yang diperoleh tidak konsisten bahkan diantara patolog yang telah terlatih. Selain itu, saat ini pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 lebih sering diminta oleh ahli onkologi untuk membantu mereka menentukan jenis terapi yang akan diberikan pada penderita karsinoma payudara.²⁴ Hal ini diduga menjadi penyebab hampir tidak adanya penelitian yang secara spesifik meneliti hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis.

Pada penelitian ini tidak ditemukannya hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis menandakan bahwa proliferasi sel tidak hanya dipengaruhi oleh jalur yang diaktivasi oleh HER-2. Pensinyalan HER-2 mengaktivasi 3 jalur sinyal yaitu *MAPK*, *PI3K/Akt* dan *PLC γ* yang masing-masing mempunyai fungsi yang sangat luas terhadap perkembangan sel tumor tidak hanya terhadap mitosis saja. Selain proliferasi sel, aktivasi ketiga jalur ini dapat menyebabkan invasi vaskular, metastasis dan angiogenesis.¹⁹

Penelitian mengenai ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik telah banyak dilakukan di dalam maupun luar negeri. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Hutagalung *et al* di Denpasar dan Payandeh *et al* di Iran yang melaporkan adanya hubungan

yang signifikan antara ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik.^{14,22} Hasil penelitian ini sama dengan Rahman *et al* yang meneliti hubungan ekspresi HER-2 pada penderita karsinoma payudara perempuan berumur muda (<40 tahun) menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik ($p=0,506$).²⁵ Hal ini menjelaskan bahwa karakteristik sampel mempunyai pengaruh terhadap hasil yang diperoleh. Ada kemungkinan faktor geografis, etnis dan kelompok umur ikut mempengaruhi hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik.

Kelemahan penelitian ini adalah penelitian ini masih dilakukan pada satu laboratorium saja dan dengan sampel yang terbatas.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R sitoplasma dengan jumlah mitosis. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R membran dengan jumlah mitosis. Hal ini menjelaskan bahwa pada kasus tertentu pelaporan ekspresi IGF-1R sebaiknya juga mempertimbangkan ekspresinya pada sitoplasma. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi IGF-1R membran dan sitoplasma dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis dan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Youlden DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia Pacific region. *Cancer Biol Med*. 2014; 11: 101-15.
2. Martin HL, Smith L, Tomlinson DC. Multidrug-resistant breast cancer: Current perspectives. *Breast cancer: Targets and therapy*. 2014; 6:1-13.
3. Lester SC. The breast. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds. *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. pp. 1051-64.
4. Matsumoto A, Jinno H, Ando T, Fujii T, Nakamura T, Saito J, *et al*. Biological markers of invasive breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46: 99-105.
5. Dittrich A, Gautrey H, Browell D, Tyson-Capper A. The HER-2 signaling network in breast cancer-like a spider in its web. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2014; 19: 253-70. DOI 10.1007/s10911-014-9329-5.
6. Janssen JA, Varewijck AJ. IGF-1R targeted therapy: Past, present and future. *Front Endocrinol*. 2014; 5: 1-7.
7. Farabaugh SM, Boone DN, Lee AV. Role of IGF-1R in breast cancer subtypes, stemness and lineage differentiation. *Front Endocrinol*. 2015; 6: 1-12.
8. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017; 8: 120-34.
9. Aaltonen KE, Rosendahl AH, Olsson H, Malmström P, Hartman L, Fernö M. Association between insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) negativity and poor prognosis in a cohort of women with primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14: 1-13.
10. De Groot S, Charehbili A, Van Laarhoven HWM, Mooyaart AL, Dekker-Ensink NG, Van de Ven S, *et al*. Insulin-like growth factor-1 receptor expression and IGF1R 3129G>T polymorphism are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Results from the NEOZOTAC trial (BOOG 2010-01). *Breast Cancer Res*. 2016; 18: 1-11.
11. Fu P, Ibusuki M, Yamamoto Y, Hayashi M, Murakami K, Zheng S, *et al*. Insulin-like growth factor-1 receptor gene expression is associated with survival in breast cancer: A comprehensive analysis of gene copy number, mRNA and protein expression. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130: 307-17.
12. Khambri D. Hubungan ekspresi *androgen receptor* dengan faktor prognostik karsinoma payudara di Sumatera Barat. Disertasi. Indonesia: Universitas Andalas; 2015.
13. Kamarlis RK. Analisa korelasi SOX2 dan p63 dalam penentuan gambaran histopatologik kanker payudara jenis *basal-like* dan *non basal-like*. Disertasi. Indonesia: Universitas Sumatera Utara; 2017.
14. Hutagalung SB, Mulyadi IK, Artha IGA. Ekspresi Ki-67 dan HER-2/neu berhubungan dengan derajat histopatologik karsinoma

- payudara invasif *no special type* (NST). Maj Patol Indones. 2014; 23: 45-50.
15. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological features of Indonesian breast cancers with different molecular subtypes. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15: 6109-13.
 16. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front Oncol. 2012; 2: 1-6.
 17. Gajria D, Chandarlapaty S. HER2-amplified breast cancer: Mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. Expert Rev Anticancer Ther. 2011; 11: 263-75.
 18. Pareja F, Pines G, Yarden Y. The EGFR/ERBB receptor family. In Wheeler DL, Yarden Y, eds. Receptor tyrosine kinases: Family and subfamilies. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. pp. 107-64.
 19. Dey N, Leyland-Jones B, De P. HER2 signaling network in advanced breast cancer: Opportunities for combination therapies. In Dey N, De P, Leyland-Jones B, eds. PI3K-mTOR in Cancer and Cancer Therapy. New York: Springer Science+Business Media; 2016. pp. 231-61.
 20. Shin SJ, Gong G, Lee HJ, Kang J, Bae YK, Lee A, *et al*. Positive expression of insulin-like growth factor-1 receptor is associated with a positive hormone receptor status and a favorable prognosis in breast cancer. J Breast Cancer. 2014; 17: 113-20.
 21. Yerushalmi R, Gelmon KA, Leung S, Gao D, Cheang M, Pollak M, *et al*. Insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in breast cancer subtypes. Breast Cancer Res Treat. 2012; 132: 131-42.
 22. Payandeh M, Shahriari-Ahmadi A, Sadeghi M, Sadeghi E. Correlations between HER-2 expression and other prognostic factors in breast cancer: Inverse relations with the Ki-67 index and P53 status. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17: 1015-18.
 23. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. Cancer Biol Med. 2016; 13: 496-504.
 24. Lee LH, Yang H, Bigras G. Current breast cancer proliferative markers correlate variably based on decoupled duration of cell cycle phases. Sci Rep. 2014; 4: 1-8.
 25. Rahman A, Sampepajung D, Hamdani W. Correlation between HER-2/neu and hormonal receptor with histopathology grading on young women breast cancer. 2014. pp. 1-12. Diakses pada tanggal 29 Mei 2018. Available from <http://pasca.unhas.ac.id/jurnal/>.