

Eksresi *Epidermal Growth Factor Receptor* dan Karakteristik Klinikohistopatologik pada Karsinoma Kolorektal

Reallyani, Mezfi Unita, Zulkarnain Musa, Syarif Husin
*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang*

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu bentuk keganasan keempat terbanyak di dunia. Frekuensi keganasan karsinoma kolorektal paling banyak terjadi pada traktus gastrointestinal dan menyebabkan kematian mendekati 15% dari seluruh keganasan. Etiologinya yang heterogen berhubungan dengan banyaknya faktor risiko dan perubahan molekuler. *Epidermal growth factor receptor* adalah glikoprotein transmembran 170 kDa yang berkontribusi terhadap karsinogenesis, dampak prognosis dan menjadi target terapi spesifik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dan karakteristik klinikohistopatologik pada karsinoma kolorektal.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian adalah spesimen dari 57 sampel yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma kolorektal mulai bulan Januari 2010 sampai Agustus 2012. Sampel dari preparat histopatologi ditinjau ulang serta dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi primer EGFR hanya pada tumor primer.

Hasil

Eksresi EGFR terhadap karakteristik histopatologik adalah sebagai berikut pT₃ sebesar 45,6%, status limfonodus positif sebesar 52,6% dan derajat keganasan histologik diferensiasi buruk sebesar 50,9%. Perhitungan statistik menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dan karakteristik histopatologik yaitu pT pada sistem TNM ($p=0,037$), status limfonodus ($p=0,000$), derajat keganasan histologik ($p=0,001$), dan ekspresi tinggi (61,4%).

Kesimpulan

Eksresi EGFR mempengaruhi pT pada sistem TNM, status limfonodus dan derajat keganasan histologik.

Kata kunci: *epidermal growth factor receptor*, karakteristik klinikohistopatologik, karsinoma kolorektal.

ABSTRACT

Background

Colorectal carcinoma is one of the world's fourth most malignancies. Frequency of colorectal carcinoma malignancy most likely to occur in the gastrointestinal tract and causes the death of close to 15% of all cancers. Heterogeneous of the etiology is associated with many risk factors and molecular changes. Epidermal growth factor receptor is a 170 kDa transmembrane glycoprotein which contribute to carcinogenesis, prognostic impact and specific therapeutic targets. The aims this study to determine the relationship between EGFR expression and the clinicohistopathology characteristics in colorectal carcinoma.

Methods

This study is an observational study with cross sectional approach. The samples were specimens of the 57 samples that had been diagnosed as colorectal carcinoma from January 2010 to August 2012. Samples from histopathological preparations are reviewed and conducted outward EGFR immunohistochemistry with primary antibodies for the primary tumor.

Results

EGFR expression to histopathological characteristics are as follows pT₃ of 45.6%, positive lymph node status was 52.6% and poorly differentiated histological degree of malignancy of 50.9%. Statistical calculations showed no significant correlation between EGFR expression and histopathologic characteristics of the pT in the TNM system ($p=0.037$), lymph node status ($p=0.000$), histological grading of malignancy ($p=0.001$), and high expression (61.4%).

Conclusion

EGFR expression affects the pT in TNM system, lymph node staging and histological grading of malignancy.

Key words: characteristic clinicohistopathology, colorectal carcinoma, epidermal growth factor receptor.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu bentuk keganasan keempat terbanyak di dunia dan paling banyak terjadi pada traktus gastrointestinal, serta menyebabkan kematian mendekati 15% dari seluruh kanker.¹ Di Amerika Serikat telah didiagnosis 130.000 kasus baru dan 55.000 kematian per tahun akibat karsinoma kolorektal.² Berdasarkan data kanker di Indonesia tahun 2006, karsinoma rektum menempati urutan ketiga dan karsinoma kolon pada urutan keempat dari kejadian tumor primer pada laki-laki dan wanita.³ Data di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dari tahun 2007 sampai 2011 menunjukkan peningkatan kasus kanker kolorektal dari tahun ke tahun rata-rata 4,1%.

Sebagian besar jenis karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma (90%).⁴ Perubahan dari mukosa kolon normal menjadi adenoma dengan derajat displasia yang berbeda dan akhirnya menjadi karsinoma invasif dikaitkan dengan serangkaian peristiwa genetik yang terjadi selama kurun waktu 8-11 tahun.⁵ Kejadian karsinoma kolorektal meningkat terutama setelah usia 60 tahun, namun sekitar 20% terjadi sebelum usia 50 tahun.^{2,5} Deteksi karsinoma kolorektal pada stadium awal tanpa invasi limfonodus sering didapatkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 90%. Sedangkan pasien karsinoma kolorektal dengan metastatik buruk menunjukkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 10-20%.⁶

Epidermal growth factor receptor adalah glikoprotein transmembran 170 kDa, tipe I reseptor transmembran tirosin kinase dan anggota keluarga reseptor ErbB.⁵ Mutasi, amplifikasi gen, overekspresi protein EGFR dari berbagai elemen jalur transduksi sinyal tidak hanya berkontribusi terhadap karsinogenesis, tetapi juga dampak prognosis serta menjadi target terapi spesifik.⁷ Reseptor ini merupakan target yang penting untuk terapi kanker karena aktivasinya merangsang proses yang terlibat dalam pertumbuhan dan progresi tumor, termasuk proliferasi, apoptosis, angiogenesis, invasi dan metastasis.^{8,9} EGFR sebagai faktor prognostik masih kontroversial, namun dalam konteks strategi terapi baru menggunakan terapi target anti-EGFR, hubungan antara ekspresi dan stadium memainkan peran penting dalam keputusan untuk memulai terapi adjuvan.¹⁰

Pada penelitian terdahulu tentang ekspresi EGFR terhadap karakteristik klinikohistopatologi umumnya menunjukkan ekspresi protein EGFR sebesar 25-82%.¹⁰ Penelitian yang sama di Thailand didapatkan ekspresi EGFR sebesar 25% pada stadium I-II dan 75% pada stadium III-IV. Hubungan signifikan dijumpai antara peningkatan ekspresi EGFR dengan status limfonodus, stadium tumor, derajat keganasan histologi kanker kolorektal dan konsentrasi serum *carcinoembryonic antigen* (CEA) awal yang tinggi. Pasien dengan ekspresi EGFR mempunyai faktor resiko tinggi untuk terjadi rekurensi karsinoma kolorektal dibandingkan dengan EGFR negatif.¹¹ Penelitian lain di Paris menunjukkan overekspresi EGFR tingkat tinggi (imunoreaktivitas ≥ 6) sebesar 80% pada karsinoma kolorektal dan secara bermakna dikaitkan dengan pT3 dari tumor-nodus-metastasis (TNM).¹⁰

Sejauh ini penelitian mengenai ekspresi EGFR pada karsinoma kolorektal belum pernah dilakukan di RSUP. dr. Mohammad Hoesin Palembang. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dan karakteristik klinikohistopatologi pada karsinoma kolorektal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian adalah spesimen dari karsinoma kolorektal yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma kolorektal dari hasil operasi dan dijumpai limfonodus yang tersimpan di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP. dr. Mohammad Hoesin Palembang sejak Januari 2010 sampai dengan Agustus 2012. Diputuskan jumlah sampel untuk penelitian ini adalah 57 sampel dan diambil secara *consecutive admission sampling*. Sampel penelitian dari preparat histopatologi ditinjau ulang oleh 2 orang ahli patologi. Setelah itu blok parafin dipotong ulang untuk dilakukan pulasan secara imunohistokimia dengan antibodi primer EGFR *ready to use* Dabiosys, hanya pada tumor primer. Limfonodus hanya dilakukan penilaian tanpa pulasan imunohistokimia. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4 μ , dilakukan deparafinisasi dan rehidrasi. Preparat direndam di larutan 0,5% H₂O₂ dalam methanol selama 30 menit, dipanaskan dalam *microwave* menggunakan

target retrieval solution (TRS) dan ditetaskan antibodi anti EGFR dan inkubasi selama 1 jam dalam *humid chamber* pada suhu ruangan. Hasil pulasan imunohistokimia diperiksa oleh dua patolog.

Untuk menilai imunoreaktivitas EGFR dilakukan penilaian semikuantitatif berdasarkan penelitian Goldstein dan Armin (2001) dan penelitian Spano *et al* (2005).^{10,11} Penilaian semikuantitatif pulasan imunohistokimia EGFR dilakukan dengan menilai intensitas pulasan dan distribusi perluasan EGFR. Pemilihan bagian sediaan imunohistokimia yang digunakan untuk perhitungan adalah pada bagian dengan imunoreaktivitas terbanyak. Penilaian luas pulasan EGFR (P) dilakukan dengan menentukan persentase luas tampilan pulasan dengan cara menghitung jumlah sel-sel yang terpulsa dalam 500-1000 sel atau dalam 5-10 lapangan pandang besar dengan pembesaran 400x. Gradasi luas pulasan EGFR yaitu skor 0=tidak ada sel terpulsa, skor 1=sel terpulsa <25%, skor 2=sel terpulsa 25-50%, dan skor 3=sel terpulsa >50%.^{10,12-14} Penilaian intensitas pulasan EGFR (I) yaitu menentukan intensitas endapan peroksidase pada semua sel yang terpulsa mulai warna kuning kecoklatan yang sampai warna coklat tua pada membran sel tumor, sitoplasma atau keduanya dengan distribusi dominan dalam 5-10 lapangan pandang besar. Skor intensitas pulasan EGFR yaitu negatif (0)=tidak ada sel terpulsa; lemah (1)=sel terpulsa dengan warna kuning kecoklatan pada membran sel, sitoplasma, dan atau keduanya. tidak ada penebalan pada sub-membran sitoplasma; sedang (2)=sel terpulsa dengan warna coklat muda pada membran, terpulsa komplet atau inkomplet (lingkaran sirkular pada sel). Mayoritas sel dengan sitoplasma terpulsa, beberapa sel terpulsa gelap membentuk *rim* sitoplasma, dengan nilai *cut-off* lebih dan sama dengan 10%; kuat (3)=sel terpulsa gelap sampai coklat hitam pada sitoplasma dan atau membran sel yang terpulsa komplet dan tebal mengelilingi membran sel neoplastik, dengan nilai *cut-off* lebih dan sama dengan 10%.¹¹

Imunoreaktivitas EGFR diperoleh dari perkalian antara luas pulasan (P) dengan intensitas pulasan (I) EGFR pada karsinoma kolorektal untuk masing-masing kasus (skor 0-9).^{10,11} Eksresi EGFR dibagi menjadi dua kategori yaitu rendah (imunoreaktivitas <6) dan tinggi (imunoreaktivitas ≥6).¹⁰

Analisis univariat dilakukan untuk mengidentifikasi karakteristik klinis (umur dan jenis kelamin) dan karakteristik histopatologi (ukuran massa tumor, perluasan invasi lokal dari tumor primer saat diagnosis menurut sistem TNM (pT), status limfonodus, dan derajat keganasan histologi karsinoma kolorektal). Analisis bivariat *chi square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara eksresi EGFR dan karakteristik klinikohistopatologi pada karsinoma kolorektal.

HASIL

Hasil penelitian ini menunjukkan rentang umur penderita karsinoma kolorektal mulai umur 27 tahun sampai 80 tahun dan mayoritas umur 51-60 tahun (28,1%); jenis kelamin lebih banyak pada perempuan (52,6%); rentang ukuran massa tumor antara 2 sampai 15 cm, tersering dijumpai pada ukuran >5 cm (64,9%); dan tipe histologi yang ditemukan adalah adenokarsinoma (66,67%), adenokarsinoma musinosum (26,32%), *signet ring cell carcinoma* (5,26%), serta karsinoma adenoskuamosa (1,75%).

Tabel 1. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan beberapa kategori karakteristik histopatologi dan eksresi EGFR.

Karakteristik klinikohistopatologi	Frekuensi	Persentase
1. pT pada sistem TNM		
- pT ₁	0	0
- pT ₂	20	35,1
- pT ₃	26	45,6
- pT ₄	11	19,3
2. Status limfonodus		
- Negatif	27	47,4
- Positif	30	52,6
3. Derajat keganasan histologi		
- Diferensiasi baik	11	19,3
- Diferensiasi sedang	17	29,8
- Diferensiasi buruk	29	50,9
4. Eksresi EGFR		
- Rendah (imunoreaktivitas <6)	22	38,6
- Tinggi (imunoreaktivitas ≥6)	35	61,4

Tabel 2. Hubungan antara karakteristik klinis dan eksresi EGFR pada karsinoma kolorektal.

Karakteristik klinis	Eksresi EGFR		p*
	Rendah (<6) %	Tinggi (≥6) %	
Kelompok umur			
≤50	21,1	28,1	0,516
>50	17,5	33,3	
Jenis kelamin			
Perempuan	17,5	35,1	0,390
Laki-laki	21,1	26,3	

*Uji *chi square*

Tabel 1 menunjukkan mayoritas pT₃ (45,6%); status limfonodus tersering positif (52,6%); derajat keganasan histologik terbanyak berupa diferensiasi buruk (50,9%) dan ekspresi EGFR tinggi (61,4%).

Tabel 2 menunjukkan ekspresi EGFR tinggi lebih banyak pada kelompok umur >50 sebesar 33,3% dibandingkan kelompok umur ≤50 tahun. Perhitungan statistik antara kelompok umur dan ekspresi EGFR menunjukkan bahwa terdapat hubungan tidak bermakna (p=0,516). Ekspresi EGFR tinggi lebih banyak pada jenis kelamin perempuan yaitu sebesar 35,1%. Perhitungan statistik antara jenis kelamin dengan ekspresi EGFR menunjukkan bahwa terdapat hubungan tidak bermakna (p=0,390).

Tabel 3. Hubungan antara ekspresi EGFR dan karakteristik klinikohistopatologik kelompok ukuran massa tumor dan pT menurut sistem TNM pada karsinoma kolorektal.

	Ekspresi EGFR		Total	p
	Rendah (<6)	Tinggi (≥6)		
Kelompok ukuran massa tumor (%)				
≤ 5 cm	15,8	19,3	35,1	0,465
> 5 cm	22,8	42,1	64,9	
pT menurut sistem TNM (%)				
pT Sebelum menginvasi serosa (pT ₁ , pT ₂ , pT ₃)	36,8	43,9	80,7	0,037
pT Setelah menginvasi serosa (pT ₄)	1,8	17,5	19,3	

*Uji *chi square*

Tabel 4. Hubungan antara ekspresi EGFR dan karakteristik klinikohistopatologik status limfonodus dan derajat keganasan histologik pada karsinoma kolorektal.

	Ekspresi EGFR		Total	p
	Rendah (<6)	Tinggi (≥6)		
Status limfonodus (%)				
Negatif	29,8	17,5	47,4	0,000
Positif	8,8	43,9	52,6	
Derajat keganasan histologik (%)				
Rendah	29,8	19,3	49,1	0,001
Tinggi	8,8	42,1	50,9	

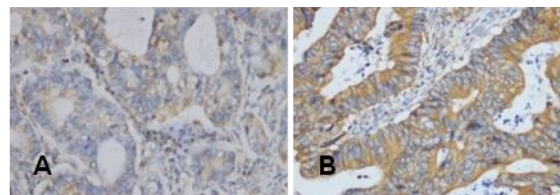
*Uji *chi square*

Tabel 3 menunjukkan bahwa ekspresi EGFR lebih banyak pada ukuran massa tumor lebih dari 5 cm yaitu sebesar 42,1%. Perhitungan statistik antara ekspresi EGFR dan kelompok ukuran massa tumor menunjukkan bahwa terdapat hubungan tidak bermakna

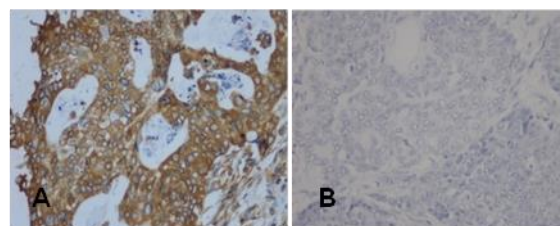
(p=0,465). Perluasan lokal dari tumor primer menunjukkan ekspresi EGFR tinggi pada tumor yang telah menginvasi serosa (pT₄) sebesar 17,5%. Perhitungan statistik antara ekspresi EGFR dan pT pada sistem TNM menunjukkan hubungan yang bermakna (p=0,037).

Tabel 4 menunjukkan ekspresi EGFR tinggi pada status limfonodus positif sebesar 43,9%. Perhitungan statistik antara ekspresi EGFR dan status limfonodus menunjukkan hubungan yang bermakna (p=0,000). Di samping itu juga didapatkan ekspresi EGFR tinggi pada derajat keganasan histologik tinggi sebesar 42,1%. Perhitungan statistik antara ekspresi EGFR dan derajat keganasan histologik didapatkan hubungan yang bermakna (p=0,001).

Ilustrasi kasus dalam penelitian ini tampak pada gambar 1 sampai 4 yang menunjukkan ekspresi EGFR pada imunoreaktivitas skor 1, skor 2, skor 9 dan kontrol negatif.



Gambar 1. A. Ekspresi EGFR: Imunoreaktivitas Skor 1 (P=1, I=1); Kasus 28; 400x. B. Ekspresi EGFR: Imunoreaktivitas Skor 2 (P=1, I=2); Kasus 20; 400x.



Gambar 2. A. Ekspresi EGFR : Imunoreaktivitas Skor 9 (P=3, I=3); Kasus 24; 400x. B. Kontrol Negatif Ekspresi EGFR (400x).

DISKUSI

EGFR adalah reseptor pertama yang langsung terkait dengan kanker manusia, terutama pada kolorektal. Aktivasi EGFR sering menyebabkan pertumbuhan seluler. EGFR *signaling* menyebabkan kelangsungan hidup sel-sel tumor mendapat keuntungan substansial kelangsungan hidup memanjang. Selain itu, EGFR

signaling terlibat dalam proangiogenik, migrasi seluler dan invasi. EGFR *signaling* berlebihan dapat timbul akibat overekspresi reseptor, *signaling* autokrin, atau mutasi. Sel-sel normal biasanya mengekspresikan 4×10^4 sampai 1×10^5 EGF reseptor per sel, tetapi sel-sel tumor dapat mengekspresikan sebanyak 2×10^6 . Overekspresi reseptor sering berkembang karena amplifikasi gen, meskipun baru-baru ini dilaporkan bahwa lingkungan mikrohipoksia (HIF1 α) dari tumor dapat menginduksi overekspresi EGFR.⁵

Kelompok umur penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi EGFR lebih tinggi pada kelompok umur lebih dari 50 (75,58%) dan perhitungan statistik menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($p=0,42$).¹² Ekspresi EGFR cenderung meningkat pada umur yang semakin tua. Menurut WHO, karsinoma kolorektal jarang terjadi sebelum umur 40 tahun kecuali pada penderita dengan predisposisi genetik atau kondisi seperti penyakit kronis *inflammatory bowel disease*.⁴ Penelitian terdahulu memperlihatkan adanya hubungan antara umur dan *microsatellite instability* pada pasien karsinoma kolorektal. Analisis multivariat pada penelitian tersebut menemukan usia kurang dari 50 tahun merupakan satu-satunya faktor klinis yang merupakan faktor independen dari *high-level microsatellite instability* (MSI-H).¹⁵ *Microsatellite instability* merupakan pengulangan tandem satu sampai enam nukleotida yang tersebar di seluruh genom. Sekuen *microsatellite instability* seseorang menetap seumur hidup dan sama di setiap jaringan. Jika terjadi defek pada DNA *mismatch repair*, terjadi ekspansi dan kontraksi dari pengulangan-pengulangan tersebut di sel tumor, yang menciptakan alel-alel yang tidak ditemukan di sel normal pada pasien yang sama. *Microsatellite instability* semacam ini merupakan tanda utama gangguan DNA *mismatch repair*. Mutasi *microsatellite instability* dideteksi pada tumor dengan metode *polimerase chain reaction* (PCR).¹⁵⁻¹⁷

Hasil karakteristik penelitian pada jenis kelamin ini sesuai dengan penelitian terdahulu yaitu karsinoma kolorektal banyak dijumpai pada perempuan (85%). Penelitian tersebut menunjukkan terdapat hubungan tidak bermakna antara jenis kelamin dan ekspresi EGFR ($p=0,12$).¹⁰ Sedangkan penelitian lainnya memperlihatkan bahwa ada hubungan antara jenis kelamin dan *microsatellite instability* pada

pasien karsinoma kolorektal. Analisis statistik pada penelitian tersebut menemukan jenis kelamin perempuan merupakan salah satu faktor klinis selain faktor umur yang berpengaruh signifikan dengan faktor *microsatellite instability*.¹⁸ Penelitian tersebut menyatakan perlunya pemeriksaan *microsatellite instability* pada pasien karsinoma kolorektal karena sel-sel dengan defek pada perbaikan DNA dikatakan memiliki *replicative error phenotype* (fenotipe kesalahan replikatif), yang mudah diketahui dengan pemeriksaan sekuens *microsatellite* di DNA sel-sel tumor dengan metode polimerase chain reaction (PCR).¹⁵⁻¹⁷

Ukuran massa tumor yaitu panjang dan lebar massa tumor terbesar dalam sentimeter yang diukur dari jaringan hasil operasi dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu ≤ 5 cm dan > 5 cm. Karakteristik histopatologi ukuran massa tumor pada penelitian ini GFR lebih banyak terekspresi pada karsinoma kolorektal dengan ukuran massa tumor lebih dari 5 cm yaitu sebanyak 24 kasus (42,1%) dan menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Hal ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa ekspresi EGFR lebih tinggi pada ukuran massa tumor ≤ 5 cm dan menunjukkan hubungan tidak bermakna ($p=0,24$).¹⁰ Sejauh ini belum ada literatur yang menunjukkan hubungan kemaknaan antara ekspresi EGFR dan ukuran massa tumor pada karsinoma kolorektal.^{10,12}

Karakteristik histopatologi pT menurut sistem TNM pada penelitian ini sebanyak 57 sampel menunjukkan pT₃ 45,6%, hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu dari 99 sampel menunjukkan pT₃ 56%¹⁰ dan penelitian lain dengan 150 sampel menunjukkan pT₃ 65%.¹² Hasil penelitian terdahulu menunjukkan ekspresi EGFR lebih tinggi pada pT₃ (85%) dan menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik ($p=0,006$). Sedangkan analisis multi-variat dengan regresi logistik antara ekspresi EGFR dan stadium tumor menunjukkan hubungan bermakna ($p=0,003$). Persentase pasien yang tumor overekspresi EGFR menjadi empat kali lipat pada pT₃ dari pT₄ dengan *relative risk* (RR)=0,25; 95% dan *confidence interval*=10-0,61.¹⁰ Peneliti lain menyatakan bahwa Ekspresi EGFR tidak seragam di seluruh area tumor kolorektal di mana intensitas atau reaktifitas lebih tinggi ditemukan pada area terdalam perluasan invasi lokal tumor primer dan

dikaitkan dengan kelangsungan hidup menurun ($p=0,002$).¹¹

Pada penelitian ini ditemukan ekspresi tinggi pada status limfonodus positif 43,9% dan perhitungan statistik menunjukkan hubungan bermakna ($p=0,000$). Hasil penelitian didukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi EGFR lebih tinggi pada status limfonodus positif (71,87%), dan pada perhitungan statistik menunjukkan hubungan yang bermakna ($p=0,03$). Temuan ini menunjukkan adanya hubungan antara tumor yang progresif dan kecenderungan metastasis yang tinggi. Walaupun menunjukkan prognosis buruk, namun kondisi ekspresi EGFR pada status limfonodus dapat menjadi target spesifik untuk intervensi terapi.¹² Menurut penelitian lainnya, pasien dengan overekspresi EGFR memiliki resiko tinggi untuk metastasis ke liver.¹⁰

Pada penelitian ini ditemukan ekspresi tinggi pada derajat keganasan histologik tinggi 42,1% dan perhitungan statistik menunjukkan hubungan bermakna ($p=0,001$). Hasil derajat keganasan histologik pada penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan adanya korelasi positif antara ekspresi EGFR dengan derajat keganasan histologik tinggi.¹¹ Namun penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi EGFR tinggi meningkat pada diferensiasi baik (79%) dan menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($p=0,59$).¹⁰ Karsinoma kolorektal dengan derajat keganasan histologik tinggi mempunyai prognosis buruk dengan angka harapan hidup menurun dan angka kekambuhan tinggi karena terdapat peningkatan proliferasi, agresifitas dan metastasis.¹²

EGFR adalah target menjanjikan untuk terapi onkologi rasional yang dirancang untuk menghambat sinyal reseptor karena menghambat tirosin kinase (domain katalitik) dengan molekul kecil *tyrosin kinase inhibitors* (TKIs) atau menghambat domain ekstraseluler dengan antibodi monoklonal. Hubungan antara ekspresi EGFR dan parameter klinikohistologikal pada pasien karsinoma kolorektal telah banyak diteliti.^{5,10,18}

KESIMPULAN

Eksresi EGFR mempengaruhi dengan faktor klinikohistopatologi terutama pT menurut sistem TNM, status limfonodus dan derajat keganasan histologik, serta berfungsi sebagai

indikator prognostik dan prediktor pada karsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peeters M, Price T, Laethem JLV. Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: where are we today? *Oncol Gastrointest Cancer* 2009;14: 29-39.
2. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. Turner JR. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2006: Data Histopatologi. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2006.
4. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, *et al.* Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editor. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010.
5. Hysomema J. Modulation of epidermal growth factor receptor signaling in colon adenocarcinoma. Dissertations of Biotechnology Cellular Molecular. University Bologna; 2010.
6. Bouche O, Beretta GD, Alfonso PG, Geissler M. The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(S): S1-S10.
7. Krasinskas AM. EGFR signaling in colorectal carcinoma. *SAGE-Hindawi* 2011;1-6.
8. Siena S, Bianchi AS, Nicolantonio FD, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *JNCI.* 2009;101:1308-24.
9. Vencchione L, Jacobs B, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. EGFR-targeted therapy. *Exp Cell Res.* 2011; 317: 2765-71.
10. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, *et al.* Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol.* 2005; 16: 102-8.

11. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Am Cancer Soc.* 2001; 92: 1331-46.
12. Cheirsilpa A, Ruangvejvorachai P, Karalak A, Sangprakarn S, Pummai S, Sangrajrang S. Determination of epidermal growth factor receptor in patients with colorectal cancer. *Cancer Ther.* 2007;5:137-42.
13. Dekanic A, Dintinjan RD, Budisavljevic I, Pecanic S, Butorac MZ, Jonjic N. Strong nuclear EGFR expression in colorectal carcinomas is associated with cyclin-D1 but not with gene EGFR amplification. *BioMed Central Diagn Pathol.* 2011;6:1-8.
14. Theodoropoulos GE, Karafoka E, Papailiou JG, Stamopoulos P, Zambirinis CP, Bramis K, *et al.* P53 dan EGFR expression in colorectal cancer: a reappraisal of 'old' tissue markers in patients with long follow-up. *Anticancer Res.* 2009; 29: 785-92.
15. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;10.
16. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, *et al.* Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2008;00:1-8.
17. Sepulveda AR. Microsatellite instability testing in colonic neoplasia. *Molecular pathology for practicing. Program and abstract of the American Society for Clinical Pathology. Ann Meeting; New Orleans: October 18-21, 2007.*
18. Rodriguez J, Viudez A, Sarvise MP, Aldea IG, Chopitea A, Foncillas JG, *et al.* Improving disease control in advanced colorectal cancer: panitumumab and cetuximab. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 74; 193-202.