

Hubungan antara Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Derajat Histopatologik dan Invasi Perineural pada Adenokarsinoma Prostat

¹Ria Oktavia, ²R. Zuryati Nizar, ²Yenita, ²Tofrizal

¹Peserta Program Studi Pendidikan Dokter,
²Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Padang

Penulis korespondensi: dr. Yenita, M.Biomed., SpPA.
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Andalas
Jl. Perintis Kemerdekaan No. 94
Padang.
E-mail: dryenita@yahoo.com;
ria.oktavia1410@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) berperan penting pada karsinogenesis beberapa karsinoma termasuk karsinoma prostat. Overekspresi EGFR pada adenokarsinoma menyebabkan sel tumor menjadi resisten terhadap terapi hormonal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik dan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* dengan sampel penelitian sebanyak 60 kasus adenokarsinoma prostat yang telah didiagnosis di 5 Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat periode Januari 2015 sampai Desember 2017. Sampel diperoleh dari blok parafin yang berasal dari jaringan hasil operasi *transurethral resection of prostate* (TURP) dan prostatektomi kemudian dilakukan reevaluasi terhadap derajat histopatologik dan invasi perineural. Ekspresi EGFR pada sel tumor dilihat dengan pewarnaan imunohistokimia. Analisis statistik menggunakan uji *chi-square*.

Hasil

Ekspresi EGFR positif ditemukan pada 38 kasus (63,33%) dan kasus terbanyak dengan EGFR positif adalah *poorly differentiated* (57,9%). Kasus adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural paling banyak ditemukan dengan ekspresi EGFR positif (42,1%). Analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik ($p=0,003$) dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural ($p=0,129$).

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik pada adenokarsinoma prostat dan tidak terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural.

Kata kunci : adenokarsinoma prostat, ekspresi EGFR, derajat histopatologik, invasi perineural

The Association between EGFR Expressions with Histopathological Grade and Perineural Invasion in Prostatic Adenocarcinoma

ABSTRACT

Background

EGFR plays an important role in carcinogenesis of several carcinomas including prostatic adenocarcinoma. EGFR overexpression in prostatic adenocarcinoma may cause resistivity of the tumor to hormonal therapy. The purpose of this study is to evaluate the relationship of EGFR expression with histopathological grade and perineural invasion.

Methods

This study was a retrospective observational cross sectional study with 60 cases of prostate carcinoma that were diagnosed in 5 Anatomical Pathology Laboratories in West Sumatera from January 2015 until December 2017. Samples were obtained from paraffin blocks of tissue from transurethral resection of the prostate (TURP) dan prostatectomy, and were reevaluated for histopathological grade and perineural invasion. Expression of EGFR in tumor cells were analyzed using immunohistochemistry staining. Statistical analysis of Chi Square test were used and value $p<0.05$.

Results

Positive EGFR expression was found in 38 case (63.33%) and the most cases with positive EGFR were poorly differentiated (57.9%). Prostate adenocarcinoma with perineural invasion mostly found with positive EGFR expression (42.1%). Statistical analysis showed significant association between EGFR expression and histopathological grade ($p=0.003$) and no significant association between EGFR expression and perineural invasion ($p=0.129$).

Conclusion

There was significant association of EGFR expression with histopathological grade and no significant association of EGFR expression with perineural invasion in prostatic adenocarcinoma.

Key words: prostatic adenocarcinoma, EGFR expression, histopathology grade, perineural invasion.

PENDAHULUAN

Karsinoma prostat merupakan keganasan kedua terbanyak pada laki-laki di dunia setelah kanker paru dan menjadi penyebab kematian kelima dengan angka kematian hampir 307.500 kasus.¹ Di Indonesia pada tahun 2014 adenokarsinoma prostat merupakan keganasan keempat tersering dari 10 tumor ganas primer terbanyak pada laki-laki, sedangkan di Sumatera Barat, karsinoma prostat menduduki urutan kedua dari 10 tumor ganas primer tersering pada laki-laki setelah karsinoma kolorektal.²

Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan karsinoma prostat di antaranya usia, riwayat keluarga, genetik, diet, hormonal dan lingkungan.³ Karsinoma prostat merupakan keganasan terbanyak pada laki-laki usia tua. Lebih 75% kasus ditemukan pada usia di atas 65 tahun dan hanya 1% yang terdeteksi di bawah usia 50 tahun.^{4,5} Sistem *Gleason Grading* merupakan sistem *grading* adenokarsinoma prostat yang telah digunakan secara luas di dunia sejak tahun 1966 dan telah direvisi oleh ISUP tahun 2014.^{4,6} *Grading* dinilai berdasarkan pola/arsitektur kelenjar pada pemeriksaan mikroskopik. Derajat histopatologi dikelompokkan berdasarkan *Gleason Score* yang diperoleh. Derajat histopatologi menggambarkan perilaku biologik sel tumor dan merupakan faktor prognostik yang penting untuk menilai progresivitas dan metastasis pada adenokarsinoma prostat.⁷ Faktor prognostik lain yang juga berhubungan dengan progresivitas adenokarsinoma prostat adalah invasi perineural, yang dilaporkan berhubungan dengan ekstensi ekstraprostatika sekitar 17-75%.⁸

Patogenesis adenokarsinoma prostat merupakan proses molekuler yang kompleks. Pertumbuhan dan progresivitas adenokarsinoma prostat dipengaruhi oleh sinyal *androgen receptor* (AR).⁹ Adanya gangguan pengaturan sinyal pertumbuhan oleh AR menyebabkan terjadi overekspresi EGFR.⁹ EGFR merupakan protein transmembran, salah satu anggota famili ErbB. Aktivasi EGFR akan mengaktifkan berbagai kaskade sinyal intraseluler untuk merangsang pertumbuhan dan progresivitas tumor termasuk proliferasi, antiapoptosis, angiogenesis, invasi dan metastasis pada adenokarsinoma prostat.^{10,11}

Ekspresi EGFR yang tinggi pada adenokarsinoma prostat dilaporkan berhubungan dengan *Gleason score* yang tinggi, progresi

tumor dari *androgen-dependent* menjadi *androgen-independent*, angka rekurensi yang tinggi, metastasis dan tingginya kadar serum PSA.^{12,13} Namun hal ini masih kontroversial; beberapa studi menunjukkan tidak terdapatnya hubungan antara ekspresi EGFR dengan faktor prognostik yang buruk pada adenokarsinoma prostat.¹⁴

Pada saat ini telah berkembang terapi target anti EGFR pada berbagai karsinoma seperti karsinoma paru, kepala dan leher, kolorektal, kandung kemih dan pankreas. Anti EGFR ini menghambat jalur sinyal *downstream* yang diaktivasi oleh EGFR sehingga menginduksi apoptosis pada sel kanker.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi dan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat di Sumatera Barat. Pemeriksaan ekspresi EGFR diharapkan dapat menjadi salah satu faktor prognostik pada adenokarsinoma prostat dan dapat menjadi pertimbangan terapi pada pasien, terutama pada stadium lanjut dan *Gleason score* yang tinggi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian ialah semua kasus adenokarsinoma prostat yang telah didiagnosis di 5 Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat, yaitu Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang, RSI Siti Rahmah Padang, dan RS Ahmad Muchtar Bukittinggi periode Januari 2015-Desember 2017. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah kasus adenokarsinoma prostat yang berasal dari TURP dan prostatektomi yang mempunyai kelengkapan data pada lembaran status, slaid HE, blok parafin. Kriteria eksklusi adalah kasus adenokarsinoma prostat yang tidak dapat dilakukan reevaluasi slaid terkait slaid atau blok parafin yang rusak atau hilang.

Pengumpulan data kasus adenokarsinoma prostat berupa slaid HE dan blok parafin, kemudian dilakukan reevaluasi slaid dan penilaian *Gleason score* berdasarkan ISUP 2014/WHO 2016. *Gleason score* yang diperoleh dikelompokkan dalam derajat histopatologi yaitu *well differentiated* (*Gleason score* ≤6),

moderately differentiated (Gleason score 7), dan *poorly differentiated* (Gleason score ≥ 8).⁴ Kemudian dilakukan juga penilaian terhadap invasi perineural. Adanya invasi perineural bila tampak sel-sel tumor di dalam, sepanjang atau mengelilingi sel saraf minimal 33%.

Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan imuno-histokimia dengan antibodi primer EGFR (LeicaBiosystems). Metode yang digunakan dalam pewarnaan imunohistokimia ini adalah metode *Labeled Streptavidin Biotin Complex* (LSAB), yang dilakukan dengan prosedur manual di Laboratorium Patologi Anatomi RS Sardjito, Yogyakarta. Penilaian ekspresi EGFR berupa intensitas dan persentase warna coklat pada membran dan sitoplasma sel tumor dengan 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. Ekspresi EGFR dianggap positif bila terdapat pewarnaan sel tumor dengan intensitas sedang (skor 2) sampai kuat (skor 3) dengan persentase sel tumor yang terpulas positif lebih dari 10%.¹²

Analisa dilakukan terhadap data deskriptif karakteristik adenokarsinoma prostat, yaitu umur, derajat histopatologi, invasi perineural dan ekspresi EGFR. Uji statistik yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi dan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat ialah *chi-square test*. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Selama periode Januari 2015-Desember 2017 didapatkan 88 kasus adenokarsinoma prostat.

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan besar sampel pada penelitian ini sebanyak 60 kasus, yang terdiri atas 50 kasus berasal dari TURP dan 10 kasus berasal dari prostatektomi. Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik adenokarsinoma prostat (n=60).

Karakteristik	n (%)
Umur (tahun)	
Rata-rata	70,23 (Median 71,00)
Range	SD 8,007) (52-89)
Kategori umur (tahun)	
51-60	9 (15,00)
61-70	18 (30,00)
71-80	29 (48,33)
81-90	4 (6,67)
Derajat histopatologi	
<i>Well differentiated</i>	13 (21,67)
<i>Moderately differentiated</i>	17 (28,33)
<i>Poorly differentiated</i>	30 (50,00)
Invasi perineural	
Ada	21 (35,00)
Tidak ada	39 (65,00)
Ekspresi EGFR	
Positif	38 (63,33)
Negatif	22 (36,67)

Tabel 1 menunjukkan rata-rata umur pasien adenokarsinoma prostat yaitu 70,23 tahun dengan usia termuda 52 tahun dan usia tertua 89 tahun. Pasien adenokarsinoma prostat paling banyak ditemukan pada kelompok umur 71-80 tahun (48,33%). Derajat histopatologi yang paling banyak dijumpai adalah *poorly differentiated* (Gleason score 8-10) yaitu 30 kasus (50%). Invasi perineural positif ditemukan sebanyak 21 kasus (35%) dan ekspresi EGFR positif ditemukan pada 38 kasus (63,33%).

Tabel 2. Hubungan ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat

Tabel 2. Hubungan Ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat									
Ekspresi EGFR	Derajat Histopatologi						Total		p
	<i>Well differentiated</i>		<i>Moderately differentiated</i>		<i>Poorly differentiated</i>		f	%	
	f	%	f	%	f	%			
Positif	3	7,9	13	34,2	22	57,9	38	100	0,003
Negatif	10	45,5	4	18,2	8	36,4	22	100	

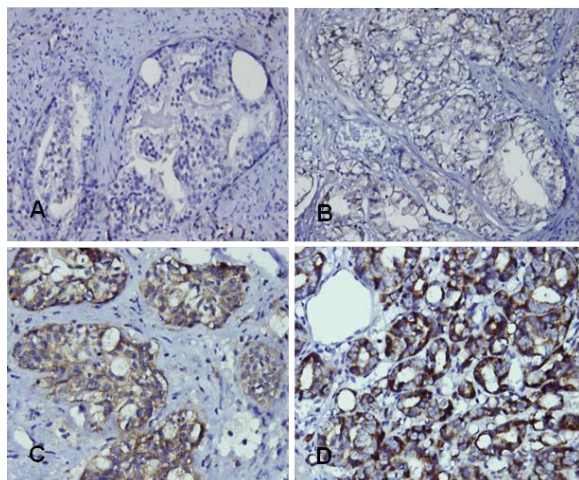
Tabel 2 menunjukkan bahwa adenokarsinoma prostat dengan ekspresi EGFR positif paling banyak ditemukan pada *poorly differentiated* (57,9%) dibandingkan dengan ekspresi EGFR

negatif. Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$).

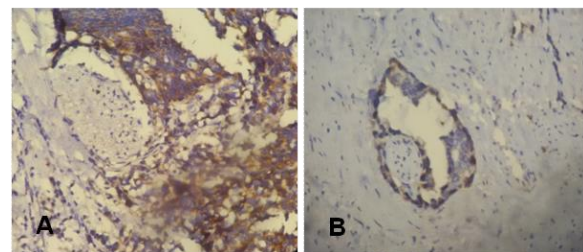
Tabel 3. Hubungan ekspresi EGFR dengan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat.

Ekspresi EGFR	Invasi perineural		Total	p
	Ada f (%)	Tidak ada f (%)		
Positif	16 (42,1)	22 (57,9)	38 (100)	0,129
Negatif	5 (22,7)	17 (77,3)	22 (100)	

Tabel 3 menunjukkan kasus adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural lebih banyak ditemukan pada ekspresi EGFR positif (42,1%) dibandingkan dengan ekspresi EGFR negatif. Namun, secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat dengan nilai $p=0,129$ ($p>0,05$).



Gambar 1. Gambaran Ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat (pembesaran 400x) A. Ekspresi EGFR negatif. B. Ekspresi EGFR dengan intensitas lemah. C. Ekspresi EGFR dengan intensitas sedang. D. Ekspresi EGFR dengan intensitas kuat.



Gambar 2. Gambaran Ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural. A. Ekspresi EGFR dengan intensitas kuat. B. Ekspresi EGFR dengan intensitas sedang.

DISKUSI

Pada penelitian ini kelompok umur terbanyak pasien adenokarsinoma prostat ialah

umur 71-80 tahun (48,33%) dengan rerata umur 70,23 tahun. Hal ini sejalan dengan data Komite Penanggulangan Kanker Nasional yang menyebutkan bahwa rerata umur pasien adenokarsinoma prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya, Bandung) adalah 67,18 tahun.¹⁶ Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Yang *et al* yang mendapatkan umur rerata pasien adalah 70 tahun.¹⁷ Saeter *et al* juga melaporkan umur rerata pasien ialah 71 tahun.¹⁷ Adenokarsinoma prostat merupakan keganasan terbanyak pada laki-laki usia tua. Angka kejadian dan kematian akibat adenokarsinoma prostat ini meningkat seiring peningkatan usia. Studi pada laki-laki di USA menyebutkan bahwa risiko berkembangnya karsinoma prostat pada laki-laki umur di atas 49 tahun ialah 0,3% (1 dari 298 laki-laki) dan meningkat 7 kali pada umur 50-59 tahun, yaitu 2,3% (1 dari 43 laki-laki). Pada umur 60-69 tahun risiko meningkat menjadi 6,4% (1 dari 16 laki-laki) dan laki-laki di atas 70 tahun risiko menjadi 11,2% (1 dari 9 laki-laki).¹ Beberapa studi menyatakan bahwa umur mempengaruhi perilaku biologik sel tumor dan angka kematian adenokarsinoma prostat. Umur muda sering dihubungkan dengan angka ketahanan hidup yang tinggi dan umur tua berhubungan dengan faktor prognostik yang buruk seperti *Gleason score* yang tinggi, stadium lanjut dan kadar PSA serum yang tinggi. Namun apakah umur mempengaruhi prognosis pasien masih kontroversial.¹⁹

Derajat histopatologik adenokarsinoma prostat terbanyak pada penelitian ini ialah *poorly differentiated* (*Gleason score* 8-10), yaitu 30 kasus (50%). Penelitian oleh Mardiana di RSUD. Soetomo juga melaporkan kasus terbanyak *poorly differentiated* (60%).²⁰ Heo *et al* di Korea juga mendapatkan kasus terbanyak adalah *poorly differentiated* (41%).²¹ Begitu juga Qi *et al* di China mendapatkan kasus *poorly differentiated* sebagai kasus terbanyak (49%).²² Berbeda dengan studi Atti *et al* di RS St. Anna Italy yang melaporkan kasus terbanyak adalah *well differentiated* (52%).²³ Kasus stadium lanjut dengan *Gleason score* yang tinggi (*poorly differentiated*) paling banyak ditemukan di Asia dengan angka kematian yang lebih tinggi dibanding negara maju. Studi Chen *et al*. (2014) pada beberapa negara di Asia melaporkan Indonesia merupakan negara terbanyak dengan kasus adenokarsinoma prostat *poorly differentiated* (GS>7) yaitu sekitar 70%.³

Banyaknya kasus adenokarsinoma prostat *poorly differentiated* di negara berkembang dipengaruhi oleh berbagai faktor di antaranya ras, genetik, faktor lingkungan, sosio-ekonomi, diet dan deteksi dini (skrining). Beberapa studi melaporkan salah satu faktor yang berperan yaitu belum maksimalnya pelaksanaan skrining dengan pemeriksaan kadar PSA serum atau kurangnya akses pelayanan kesehatan untuk melakukan skrining itu sendiri sehingga pasien ditemukan sudah pada stadium lanjut.³ Laporan Komite Penanggulangan Kanker Nasional juga menyebutkan bahwa stadium lanjut merupakan stadium tersering pasien adenokarsinoma prostat datang pada awal berobat yaitu sebesar 59,3%.¹⁶ Hal ini berbeda dengan negara maju dengan pelaksanaan skrining meningkat secara signifikan sehingga kasus adenokarsinoma prostat dapat terdeteksi lebih dini dan kasus *poorly differentiated* ditemukan lebih sedikit.³

Pada penelitian ini kasus adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural positif ditemukan sebanyak 21 kasus (35%). Hasil ini hampir sama dengan penelitian oleh Hashmi *et al* yang melaporkan kasus adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural sekitar 37%.¹² Begitu juga Yang *et al* melaporkan invasi perineural terjadi hampir pada sepertiga kasus yaitu sebanyak 28,7%.¹⁷ Berbeda dengan Saeter *et al* yang melaporkan invasi perineural ditemukan pada lebih dari separuh kasus yaitu 58%.¹⁸ Sesuai dengan kepustakaan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat terjadi pada sekitar 17%-75%.⁸ Pada penelitian ini kasus adenokarsinoma prostat dengan invasi perineural paling banyak ditemukan pada *poorly differentiated*. Hal ini sesuai dengan laporan beberapa studi yang menunjukkan invasi perineural berhubungan dengan parameter klinikopatologi seperti *Gleason score*, stadium patologi dan ekstensi ekstraprostatika.¹⁷ Penemuan ini secara tidak langsung dapat menjadi faktor prediktif adanya metastasis dan rekurensi pada pasien adenokarsinoma prostat.⁸ Adanya invasi perineural juga dilaporkan berhubungan dengan progresi penyakit dua kali lebih tinggi dibandingkan tumor tanpa invasi perineural.²³

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi EGFR positif pada lebih dari separuh kasus yaitu sebanyak 38 kasus (63,33%). Hasil yang sama juga dilaporkan Sadaoui *et al*, yang melaporkan overekspresi EGFR terjadi pada 62,06% kasus.¹⁶

Berbeda dengan Hashmi *et al* yang melaporkan ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat lebih rendah hanya sekitar 18%.¹³ *Kepustakaan* menyebutkan ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat mempunyai variasi yang luas dengan rata-rata sekitar 35%. Sekitar 1-86% pada adenokarsinoma yang terlokalisasi dan 16-100% pada kasus adenokarsinoma prostat dengan metastasis.²⁴ Perbedaan ekspresi EGFR pada berbagai studi dikaitkan dengan berbagai faktor yang mempengaruhi ketepatan pemeriksaan imunohistokimia pada jaringan tumor, adanya perbedaan interpretasi imunohistokimia dalam menilai distribusi dan intensitas ekspresi EGFR dan adanya perbedaan *cut off point* yang digunakan pada berbagai studi.^{12,25}

Overekspresi EGFR ditemukan pada berbagai karsinoma termasuk karsinoma prostat. EGFR berperan penting dalam karsinogenesis adenokarsinoma prostat mulai dari epitel prostat normal sampai resisten hormonal dan merupakan suatu proses yang kompleks yang mempengaruhi berbagai sinyal pertumbuhan.⁹ Beberapa studi melaporkan overekspresi EGFR dihubungkan dengan faktor-faktor prognostik yang buruk seperti stadium lanjut, derajat histopatologi yang tinggi dan kejadian metastasis.^{12,13} Ekspresi EGFR yang tinggi juga dilaporkan pada karsinoma prostat dengan metastasis yaitu sekitar 90-100%.²⁶ Pada penelitian ini ekspresi EGFR mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat ($p=0,003$). Hal yang sama juga dilaporkan oleh Weber *et al* yang mendapatkan hubungan yang bermakna ($p=0,04$) antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat.¹³ Hashmi *et al* juga melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi ($p=0,001$).¹² Berbeda dengan penelitian oleh Baek *et al* yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologi adenokarsinoma prostat.¹⁴ Begitu juga penelitian oleh Mofid *et al* yang menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna secara statistik antara ekspresi EGFR dan derajat histopatologi.²⁷ Walaupun tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik namun pada penelitian mereka, ekspresi EGFR lebih tinggi pada kasus *Gleason score* yang tinggi.^{14,27}

Pada penelitian ini ekspresi EGFR meningkat seiring dengan meningkatnya derajat

diferensiasi. Ekspresi EGFR positif paling banyak ditemukan pada *poorly differentiated* (57,9%) dibandingkan dengan ekspresi EGFR negatif. Baek *et al* juga melaporkan ekspresi EGFR positif terbanyak pada *poorly differentiated* (63,6%).¹⁴ Overekspresi EGFR menyebabkan aktifnya berbagai sinyal utama seperti jalur PI3K/Akt dan MAPK yang meningkatkan proliferasi sel, antiapoptotik, migrasi dan invasi.^{10,11} Aktivasi Akt juga akan menyebabkan *upregulation* dari AR yang menyebabkan fosforilasi AR. Ikatan AR dengan androgen akan berikatan dengan *androgen responsive element* di dalam inti kemudian mengaktifkan gen-gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel.^{10,11} Adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik adenokarsinoma prostat menunjukkan EGFR merupakan salah satu faktor prognostik yang buruk pada adenokarsinoma prostat. Selain itu adanya peningkatan ekspresi EGFR seiring dengan derajat diferensiasi adenokarsinoma prostat menunjukkan ekspresi EGFR berhubungan progresivitas adenokarsinoma prostat.

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat dengan $p=0,129$ ($p>0,05$). Berbeda dengan penelitian Hashmi *et al* yang mendapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural ($p=0,001$).¹² Begitu juga dengan Fromont *et al* yang melaporkan lebih dari 50% sel tumor di sekitar invasi perineural menunjukkan ekspresi EGFR dan hanya 10% sel tumor yang jauh dari invasi perineural mengekspresikan EGFR.²⁸ Walaupun secara statistik tidak terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural namun pada penelitian ini didapatkan invasi perineural lebih banyak ditemukan pada ekspresi EGFR positif yaitu sekitar 42,1%.

Perubahan molekuler pada stroma adenokarsinoma prostat menyebabkan disregulasi gen-gen yang terlibat dalam neurogenesis. Aktivasi EGFR merangsang proliferasi sel-sel *schwann* di perineurium dan terjadi kontak langsung antara sel tumor, saraf dan stroma menghasilkan menghasilkan hubungan parakrin dengan *nerve produced factor* yang menyediakan sinyal-sinyal pertumbuhan untuk menyokong kelangsungan hidup sel tumor tersebut.²⁸ Beberapa studi melaporkan invasi perineural berhubungan dengan faktor prognostik

yang buruk seperti ekstensi ekstraprostatika, stadium, Gleason score, batas sayatan, dan metastasis. Adanya ekstensi ekstraprostatika merupakan prediktor adanya metastasis ke KGB atau organ lain.¹⁷

Penelitian tentang hubungan ekspresi EGFR dengan invasi perineural masih sedikit. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang telah ada sebelumnya yang menyebutkan adanya hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural. Perbedaan hasil yang didapatkan dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya perbedaan dalam sampel. Pada penelitian ini sebagian besar sampel berasal dari spesimen TURP yaitu sebanyak 60 kasus dan hanya 10 kasus diambil dari prostatektomi. Zareba *et al* melaporkan terdapat perbedaan prevalensi invasi perineural pada spesimen TURP dan prostatektomi. Pada TURP tumor diambil pada zona transisi, sedangkan pada prostatektomi jaringan prostat diangkat seluruhnya.²⁹ Secara anatomik zona perifer merupakan zona terbesar pada kelenjar prostat yaitu sekitar 70% dan sebagian besar karsinoma terjadi pada zona ini, sedangkan zona transisi hanya sekitar 10-20% dari kelenjar prostat. Kepustakaan menyebutkan zona perifer mendapatkan distribusi saraf yang lebih banyak dibandingkan zona transisi.^{8,29}

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik adenokarsinoma prostat dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bashir NM. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16: 5137-41.
2. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2014: Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia. 2018
3. Chen R, Ren S, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH *et al*. Prostate Cancer in Asia: A Collaborative Report. Asian J Urol. 2014; 1: 15-29.
4. Moch H, Humprey PA, Ulbright TM, Reuter VE. Acinar Adenocarcinoma Prostate. In : WHO Classification of Tumours of the

- Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. IARC; 2016; 136-62.
5. Amin MB, Tickoo SK. Prostate Gland and Seminal Vesicle. In: Diagnostic Pathology Genitourinary. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier. 2016; 536-14.
6. Shah RB, Zhou M. Review Article: Recent Advances in Prostate Cancer Pathology: Gleason Grading and Beyond. Pathol International. 2016; 66: 260-72.
7. Bostwick DG, Cheng L, Meiers I. Neoplasma of the prostate. In: (Bostwick DG, Cheng L) Urologic Surgical Pathology. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015; 409-31.
8. Meng Y, Liao YB, Xu P, Wei WR, Wang J. Perineural invasion is an independent predictor of biochemical recurrent of prostate cancer after local treatment: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 13267-74.
9. Saraon P, Drabovich AP, Jarvi KA, Diamandis EP. Mechanism of androgen-independent prostate cancer. J Inter Fed Clin Chem Lab Med. 2014; 25: 42-54.
10. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signalling in prostate cancer development and progression. J Carcinogen. 2011; 10 (20).
11. Huang Y, Chang Y. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Phosphorylation, signalling and trafficking. In: (Spiess PE) Prostate Cancer. Prostate Cancer-From Bench to Bedside. Intech Open Sci. 2011; 1-12
12. Hashmi AA, Hashmi SK, Irfan M, Asif M, Nisar L, Naeem M, *et al*. Prognostic utility of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in prostatic acinar adenocarcinoma. Applied Cancer Res. 2019; 39: 1-8.
13. Weber CD, Tille JC, Combescue C, Egger JF, Laouti M, Hammad K, *et al*. The prognostic value of expression of HIF1 α , EGFR, and VEGF-A in localized prostate cancer for intermediate and high-risk patient treated with radiation therapy with or without androgene deprivation therapy. Radiation Oncol. 2012;7:66
14. Baek KH, Hong ME, Jung YY, Lee CH, Lee TJ, Park ES. *et al*. Correlation of AR, EGFR, and HER2 Expression levels in prostate cancer: immunohistochemical analysis and chromogenic *in situ* hybridization. Cancer Res Treat. 2012;44(1).
15. Sadaoui I, Barres V, Joutei AH, Gnaoui N, Mahfoud W, Benomar H. *et al*. Prostate Adenocarcinoma : Are EGFR-targeted drugs of therapeutic relevance for castrate-resistant patients? Inter Sci Res Pub. 2014; 4 (12).
16. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Prostat. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015.pp 1-36
17. Yang R, Cao K, Han T, Zhang FY, Zhang GT, Xu LF, *et al*. Perineural invasion status, gleason score, and number of positif cores in biopsy pathology are predictors of positive surgical margin following laparoscopic radical prostatectomy. Asian J Androl. 2017; 468-72.
18. Saeter T, Bogaard M, Vlatkovic L, Waaler G, Servoll E, Nesland JM, *et al*. The relationship between perineural invasion, tumor grade, reactive stroma, and prostate cancer-specific mortality: A clinicopathology study on population-based cohort. The Prostate. 2015; 76: 207-14.
19. Cruz JS, Passeroti CC, Reis ST, Guerriero EM, Campos DO, Leite KR, *et al*. Is age an independent factor for prostate cancer?A paired analysis. Curr Urol. 2017; 9; 183-7.
20. Mardiana N, Susilo I. Hubungan ekspresi Her-2/Neu, skor gleason dan metastasis pada adenokarsinoma prostat. Maj Patol Indon. 2013; 22: 45-50.
21. Heo JE, Ahn HK, Kim J, Chung BH, Lee KS. Changes in clinical characteristic of patientswith an initial diagnosis of prostate cancer in Korea : 10-year trends reported by a tertiary center. J Korean Med Sci. 2018; 33(6); e42.
22. Qi M, Yang X, Zhang F, Lin T, Sun X, Li Y, *et al*. ERG rearrangement is associated with prostate cancer-related death in chinese prostate cancer patients. Plos One. 2014; 8(2).
23. Atti LD. Prognostic significance of perineural invasion in patients who underwent radical prostatectomy for localized prostate. J Balkan Union Oncol. 2016; 21: 1219-23.
24. Schlomm T, Kirstein P, Iwers L, Daniel B, Steuber T, Walz J, *et al*. Clinical significance of epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene copy number

- gains in prostate cancer. *Hum Cancer Biol.* 2007; 13: 6579-84.
25. Prichard J. Immunohistochemistry quality management and regulation. In (Lin F, Prichard J) *Handbook of practical immunohistochemistry, frequently Asked Question.* 2nd ed. New York: Springer Sci. 2015; 1-16.
 26. Penticuff JC, Kyprianou N. Pathophysiology of castration-resistant prostate cancer. In: (Balaji KC) *Managing metastatic prostate cancer in your urological oncology practice.* New York: Springer; 2016; 5-20.
 27. Mofid B, Nadoushan J, Rakhsha A, Mirzaei HR, Zeinali. Epidermal growth factor receptor gene in prostate cancer after radical prostatectomy. *Iranian J Cancer Prev.* 2010; 3:174-7.
 28. Fromont G, Godet J, Pires C, Yacoub M, Dore B, Irani J. Biological significance of perineural invasion (PNI) In Prostate Cancer. *The Prostate Wiley Periodical.* 2012;72:542-8.
 29. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerge TA, Finn S. *et al.* Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26: 719-26.