

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) DENGAN P-STAGE PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL TIPE TIDAK SPESIFIK DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Sylvi Diahningrum¹, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi¹, Ni Putu Sriwidnyani¹, I Made Gotra¹, Ni Wayan Winarti¹, I Made Muliarta²

¹ Departemen/KSM Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

² Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.

Email : sahiraanggun29@gmail.com

Correspondence author : mahendradewi@rocketmail.com

ABSTRAK

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) merupakan keluarga reseptor tirosin kinase yang terekspresi pada membran sel yang memiliki peranan penting dalam progresifitas dari KKR. *P-Stage* merupakan faktor prognosis independen pada KKR. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada karsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini merupakan *cross-sectional study*, observasional analitik potong lintang. Sampel adalah penderita adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik yang telah dilakukan operasi dan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti dengan besar sampel 46 pasien. *P-Stage* adalah sistem pengelompokan pasien yang dibuat berdasarkan penggabungan nilai dari 3 faktor prognosis yaitu umur pasien, derajat diferensiasi dan ukuran tumor, dikelompokkan menjadi P0 dan P1. Hasil penelitian dianalisis dengan analisis *Chi square* menganalisis hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Analisis uji rasio risiko prevalensi untuk mengetahui rasio risiko prevalensi dari ekspresi EGFR dengan *P-stage*. Nilai kemaknaan ditetapkan pada $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan rentang usia 81 tahun, median 61,5 tahun dan rerata usia $61,98 \pm 9,824$ tahun, kasus terbanyak pT3 (80,4%), derajat diferensiasi sedang (71,7%), lokasi tumor di kiri (45,7%), laki-laki (67,4%), P0 (67,4%) dan ekspresi EGFR positif (69,6%). Dari analisis *chi-square* didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* ($p = 0,036$). Pada analisis estimasi risiko didapatkan adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik yang memiliki ekspresi EGFR positif memiliki risiko 10 kali lebih besar ditemukan dengan *P-stage* P1 dibandingkan dengan kasus ekspresi EGFR negatif (IK 95% 1,177-86,846).

Kata kunci: Adenokarsinoma kolorektal., Ekspresi EGFR., *P-Stage*, Faktor Prognostik

ABSTRACT

The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a member of the receptor tyrosine kinase family. EGFR plays an important role in the progression of CRC. EGFR overexpression is one of the poor prognostic factors of CRC. P-Stage is an independent prognostic factor in CRC. The aim of this study was to prove the relationship between EGFR expression and P-Stage in non-specific colorectal carcinoma at Sanglah Hospital, Denpasar. This research is an analytic observational study with a cross-sectional study design. The sample is an affordable population from January 1, 2018 to December 31, 2020 that meets the inclusion and exclusion criteria set by the researcher with a sample of 46 patients. P-Stage is a patient grouping system based on 3 prognostic factors, namely patient age, degree of differentiation and tumor size. The results of the study using Chi square analysis analyzed the relationship between EGFR expression and P-Stage in non-specific colorectal adenocarcinoma types at Sanglah Hospital, Denpasar. Prevalence risk ratio analysis to determine the prevalence risk ratio of EGFR expression with P-stage. A significance value of $p < 0.05$. The results of this study were that the age range was 81 years, the median age was 61.5 years and the average was 61.98 ± 9.824 years, pT3 (80.4%), moderate degree of differentiation 71.7%, left

tumor 45.7%, male 67.4% male, 67.4% P-stage negative and 69.6% positive EGFR expression. From the chi-square analysis, p value = 0.036. In the positive risk analysis, the results of EGFR expression have a prevalence risk of 10,111 times greater to be a positive P-Stage case than negative EGFR expression (CI 95% 1.177-86,846).
Keywords: Colorectal adenocarcinoma., EGFR expression, P-Stage., Prognostic factors

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan tipe tersering dari kanker gastrointestinal.¹ Terdapat beberapa sistem pengelompokan stadium yang dipakai untuk menilai prognosis dan penatalaksanaan pasien. Salah satu sistem pengelompokan stadium yang dipakai standar di seluruh dunia adalah *The AJCC staging system*. *The AJCC staging system* memakai dasar parameter ekstensi tumor primer (*T-stage*), status kelenjar getah bening (*N-stage*) dan metastasis jauh (*M-stage*). Meskipun demikian *The TNM staging system* bukanlah sistem yang sempurna untuk menjadi faktor prediksi prognosis dan manajemen klinis pada KKR. Oleh karena itu AJCC menyarankan untuk dikembangkan metode penentuan stadium lainnya.²

P-Stage merupakan salah satu sistem stratifikasi yang dipakai untuk menilai prognosis pasien KKR. *P-Stage* dinilai berdasarkan 3 komponen faktor prognosis yang pada banyak penelitian menunjukkan berhubungan signifikan dengan OS dan DFS yaitu umur, derajat diferensiasi dan ukuran tumor. Penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk, sangat mendukung penggabungan *P-Stage* ke dalam *The AJCC Staging System* sebagai sistem pendekatan yang lebih baik untuk mengetahui prognosis pasien dan penentuan terapi individual dengan risiko minimal pada pasien KKR.²

Epidermal growth factor receptor (EGFR) merupakan keluarga reseptor tirosin kinase yang terekspresi pada membran sel. EGFR berfungsi menjaga keseimbangan dinamis dari fungsi fisiologis sel, meliputi proses pembelahan, *survival*, proliferasi dan apoptosis. Hal tersebut sangat penting dalam pertumbuhan sel normal dan menghambat pertumbuhan tumor.³ Namun, beberapa sel tumor memiliki kemampuan untuk mengaktivasi EGFR. Ekspresi EGFR dapat mengaktivasi berbagai kaskade sinyal yang mengarahkan pada *cell survival*, progresi siklus sel dan angiogenesis. Hal tersebut berhubungan dengan prognosis buruk dan agresifitas tumor.⁴

Epidermal growth factor receptor (EGFR) juga memegang peranan penting dalam progresifitas dari KKR, mulai dari stadium lokal hingga metastasis kelenjar getah bening. Overekspresi EGFR merupakan tanda transformasi maligna. Pasien dengan overekspresi EGFR memiliki peningkatan risiko rekurensi dan secara signifikan mengurangi OS. Angka kumulatif rekurensi 5 tahun pasien KKR dengan ekspresi EGFR positif signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien KKR dengan EGFR negatif. Analisis univariat dan multivariat mengindikasikan EGFR dapat menjadi faktor prognosis independen untuk rekurensi dan OS.^{5,6}

Berdasarkan kajian tersebut diatas maka EGFR dapat sebagai salah satu faktor prognostik pada karsinoma

kolorektal. Di Indonesia, penelitian tentang hubungan antara ekspresi EGFR dengan faktor klinikopatologis adenokarsinoma kolorektal masih sangat terbatas. Sehingga penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal di Bali yang belum pernah diteliti sebelumnya.

BAHAN DAN METODE

Sampel

Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang. Besar sampel penelitian ini adalah 46 blok parafin. Sampel dipilih secara *stratified random sampling*. Sampel penelitian diambil bahan operasi penderita adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik mulai dari 1 Januari 2019 hingga 31 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor surat kelainan etik 101/UN14.2.2.VII.14/LT/2022 dan telah diberikan izin oleh RSUP Sanglah dengan nomor surat LB.02.01/XIV.2.2.1/4191/2022. Kriteria inklusi yang dipakai adalah sediaan blok paraffin dari bahan operasi reseksi tumor kolorektal dengan diagnosis histopatologi adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik. Blok paraffin dalam kondisi baik dan masih mengandung jaringan massa tumor yang cukup untuk dilakukan pemotongan ulang. Data klinis berupa umur, ukuran tumor serta derajat diferensiasi tersedia pada Sistem SIMARS RSUP Sanglah. Sementara kriteria eksklusi yang ditetapkan adalah sediaan banyak mengandung jaringan nekrosis dan perdarahan.

Variabel penelitian

P-Stage adalah sistem pengelompokan pasien yang dibuat berdasarkan penggabungan nilai dari 3 faktor prognosis yaitu umur pasien, derajat diferensiasi dan ukuran tumor.² Data umur dibagi menjadi 4 nilai yakni nilai 0 untuk umur kurang dari atau sama dengan 49 tahun, nilai 1 untuk umur 50 hingga 64 tahun, nilai 2 untuk umur 65 hingga 79 tahun dan nilai 4 untuk lebih dari sama dengan 80 tahun. Derajat diferensiasi dikategorikan menjadi derajat diferensiasi baik, sedang, buruk dan tidak berdiferensiasi. Derajat diferensiasi nilai 0 memiliki bentukan kelenjar lebih dari 95%, nilai 1 memiliki bentukan kelenjar 50% hingga 95%, nilai 2 memiliki bentukan kelenjar kurang dari 50%, nilai 3 adalah tumor epithelial ganas yang tidak menunjukkan bentukan kelenjar, Ukuran tumor dikategorikan menjadi kurang dari sama dengan 2 cm (nilai 0), ukuran 3 hingga 4 cm (nilai 1), ukuran 5 hingga 6 cm (nilai 2) dan lebih dari 6 (nilai 3).² Data derajat diferensiasi dan ukuran tumor diperoleh dari data pada pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP

Sanglah Denpasar yang tercatat pada lembar hasil pemeriksaan histopatologi di SIMARS. Nilai dari ketiga komponen tersebut dijumlahkan. Apabila jumlah nilai 0 hingga 4 dikategorikan sebagai P0 sedangkan nilai 5 hingga 9 dikategorikan sebagai P1.²

Ekspresi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) adalah ekspresi reseptor dari faktor pertumbuhan yang diperiksa dengan penilaian IHK dengan menggunakan antibodi monoclonal clone SP84 (Vantagebio scientific).^{3,4,7} Evaluasi ekspresi EGFR didasarkan pada kontinuitas pewarnaan membran sel dan intensitas pewarnaan. Pembesaran yang digunakan mulai dari 40 kali untuk melihat distribusi sel yang terpulas positif sampai pembesaran 400 kali untuk melihat kontinuitas dan intensitas pulasan pada sel yang terpulas positif ; kontinuitas pewarnaan imunohistokimia diberi skor sebagai berikut: 0, tidak ada pewarnaan; 1, pewarnaan membran sel terputus-putus dan menunjukkan pewarnaan coklat > 10%; 2, pewarnaan membran kontinu dengan bentuk tidak lengkap dan menunjukkan pewarnaan coklat > 10%; dan 3, pewarnaan membran kontinu dan pewarnaan coklat > 10%. Intensitas pewarnaan dinilai sebagai berikut: 1, intensitas lemah; 2, sedang; dan 3, kuat. Derajat pewarnaan dihitung dengan menjumlahkan skor kontinuitas membran sel dan intensitas pewarnaan. Skor total <3 poin didefinisikan sebagai pewarnaan negatif, dan skor total ≥ 3 poin didefinisikan

sebagai pewarnaan positif.⁸ Evaluasi dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Olympus CX23* dengan pembesaran 40-400 kali yang dilakukan oleh peneliti dan 2 orang spesialis patologi anatomi.

Analisis statistik

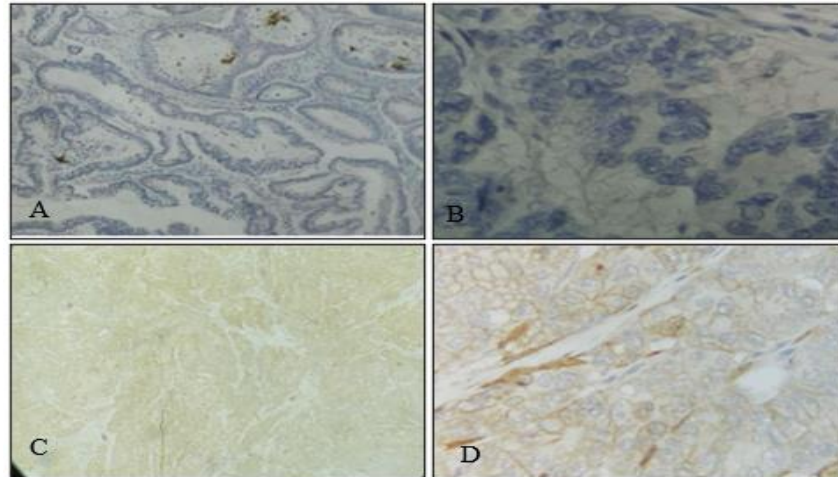
Analisis deskriptif meliputi karakteristik sampel. Analisis *Chi square* menganalisis hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Analisis uji rasio risiko prevalensi untuk mengetahui rasio risiko prevalensi dari ekspresi EGFR dengan *P-stage*. Nilai batas kemaknaan (α) ditentukan pada tingkat kemaknaan $p = 0,05$. Data diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0 untuk Windows.

HASIL

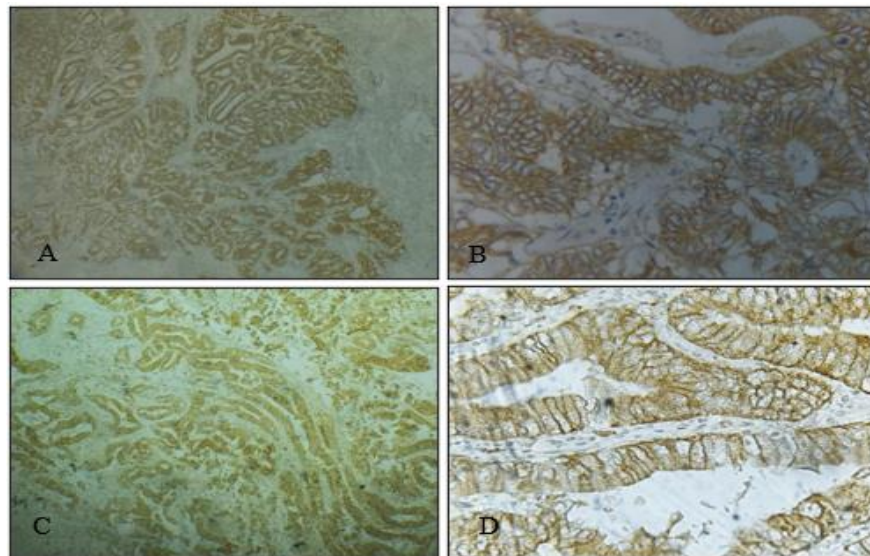
Gambaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia didapatkan usia termuda 40 tahun dan usia tertua 81 tahun, median umur pada usia 61,5 tahun dan rerata usia $61,98 \pm 9,824$ tahun. Jumlah kasus berdasarkan beberapa parameter patologis disajikan pada Tabel 1. Gambar 1 dan Gambar 2 menampilkan gambaran ekspresi EGFR. Sementara pada Tabel 2 ditampilkan hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar.

Tabel 1 Jumlah kasus pada beberapa parameter patologis

| Karakteristik sampel | Frekuensi | Persentase | |
|----------------------|-------------|------------|--------|
| Usia | < 50 tahun | 6 | 13% |
| | 50-64 tahun | 21 | 45,7% |
| | 65-79 tahun | 18 | 39,1% |
| | >79 tahun | 1 | 2,2% |
| Jenis kelamin | Laki-laki | 31 | 67,4% |
| | Perempuan | 15 | 32,6% |
| Lokasi Tumor | Kanan | 15 | 32,6% |
| | Kiri | 31 | 67,4% |
| Ukuran Tumor | ≤ 2 cm | 3 | 6,5% |
| | 3-4 cm | 16 | 34,8% |
| | 5-6 cm | 13 | 28,3% |
| | >6cm | 14 | 30,4% |
| Derajat diferensiasi | Baik | 11 | 23,9% |
| | Sedang | 33 | 71,7% |
| | Buruk | 2 | 4,3% |
| Kedalaman Invasi | T1 | 0 | 0% |
| | T2 | 7 | 15,2 % |
| | T3 | 37 | 80,4% |
| | T4 | 2 | 4,3% |
| EGFR | Negatif | 14 | 30,4% |
| | Positif | 32 | 69,6% |
| <i>P-stage</i> | P0 | 31 | 67,4% |
| | P1 | 15 | 32,6 % |



Gambar 1. Ekspresi EGFR negatif. Tidak ada pewarnaan pada pulasan EGFR (skor 0). A. Pembesaran 40x, B. Pembesaran 400x. Pewarnaan membran sel tidak kontinu (skor 1) dan menunjukkan pewarnaan coklat dengan intensitas lemah (skor 1). C. Pembesaran 40x, D. Pembesaran 400x



Gambar 2. Ekspresi EGFR positif. Pewarnaan membran kontinu dengan bentuk tidak lengkap (skor 2) dan menunjukkan pewarnaan coklat dengan intensitas sedang (skor 2). A. Pembesaran 40x, B. Pembesaran 400x. Pewarnaan membran kontinu (skor 3) dan pewarnaan coklat dengan intensitas kuat (skor 3). A. Pembesaran 40x, B. Pembesaran 400x

Tabel 2 Hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar

| Ekspresi EGFR | P-Stage | | Total | RP | IK95% | p |
|---------------|------------|------------|------------|--------|--------------|-------|
| | P0 | P1 | | | | |
| Negatif | 13 (92,9%) | 1 (7,1%) | 14 (30,4%) | 10,111 | 1,177-86,846 | 0,036 |
| Positif | 18 (56,3%) | 14 (43,8%) | 32 (69,6%) | | | |

Nilai batas kemaknaan pada $p < 0,05$

RP : Risiko Prevalensi

IK 95% : interval kepercayaan 95%

Pada analisis *chi-square* untuk menilai hubungan antara ekspresi EGFR dengan masing-masing komponen dari *P-Stage* yaitu umur, ukuran tumor dan derajat diferensiasi didapatkan hasil tidak ada hubungan yang signifikan secara

statistik antara EGFR dengan ketiga komponen tersebut dengan nilai $p=0,264$ untuk variabel umur, $p=0,634$ untuk variabel ukuran tumor dan $0,705$ untuk variabel derajat diferensiasi. Tabel 3 menunjukkan hasil analisis tersebut.

Tabel 3. Hubungan antara ekspresi EGFR dengan umur, ukuran tumor dan derajat diferensiasi pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar

| Ekspresi EGFR | Ekspresi EGFR | | p |
|-----------------------|---------------|------------|-------|
| | Negatif | Positif | |
| Umur (tahun) | | | 0,264 |
| < 50 | 1 (7,1%) | 5 (15,6%) | |
| 50-64 | 8 (57,1%) | 13 (40,6%) | |
| 65-79 | 4 (28,6%) | 14 (43,8%) | |
| >79 | 1 (7,1%) | 0 (0%) | |
| Ukuran Tumor (cm) | | | 0,634 |
| ≤ 2 | 0 (0%) | 3 (9,4%) | |
| 3-4 | 6 (42,9%) | 10 (31,3%) | |
| 5-6 | 4 (28,6%) | 9 (28,1%) | |
| >6 | 4 (28,6%) | 10 (31,3%) | |
| Derajat Diferensiasi | | | 0,705 |
| Baik | 4 (28,6%) | 7 (21,9%) | |
| Sedang | 9 (64,3%) | 24 (75%) | |
| Buruk | 1 (7,1%) | 1 (3,1%) | |
| Tidak berdiferensiasi | 0 (0%) | 0 (0%) | |

Nilai batas kemaknaan pada $p < 0,05$

RP : Risiko Prevalensi

IK 95% : interval kepercayaan 95%

PEMBAHASAN

Umur merupakan salah satu faktor risiko dari KKR. Di Amerika Serikat, umur lebih dari 65 tahun memiliki kemungkinan 3 kali lebih besar untuk menderita KKR dibandingkan dengan umur 50-64 tahun, 30 kali lebih besar daripada umur 25-49 tahun.^{9,10} Di Asia, risiko KKR meningkat secara dramatis setelah usia 50 tahun. Sebanyak 90% dari seluruh penderita KKR terdiagnosis pada usia lebih dari 50 tahun. Hubungan positif antara insiden KKR dan usia lanjut juga dilaporkan pada publikasi laporan statistik di Cina, Jepang dan Hongkong.¹¹ Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini bahwa usia rata-rata 61,98 tahun serta 87% kasus dengan usia lebih dari 50 tahun. Dengan dominasi kasus pada dekade ke 7.

Berdasarkan anatomi, kolon dibagi menjadi dua besar yaitu sisi kanan (caecum, kolon asenden, fleksura hepatica, kolon transversum) dan sisi kiri (fleksura splenika, kolon desenden, dan kolon sigmoid).^{12,13} Sebagian besar tumor ini terletak di kolon sigmoid dan rektum. Lokasi tumor yang berbeda akan memiliki karakteristik molekuler yang berbeda dimana tumor dengan *high levels of microsatellite instability* (MSI-H) dan tumor *CpG-island methylation microsatellite-stable* sering ditemukan di sekum, kolon asenden dan kolon transversum; tumor dengan karakteristik tumor *CpG-island methylation microsatellite-stable* dapat terjadi pada kolon kanan dan kiri; dan tumor *microsatellite-stable* tanpa *CpG-island methylation* terutama terletak di

kolon kiri.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar tumor berlokasi di kolon kiri (45,7%) dan rektum (21,7%).

Laki-laki memiliki kemungkinan 1,5 kali lebih besar terkena KKR dibandingkan Wanita.^{9,10,15} Etiologi dari faktor tersebut belum diketahui secara pasti. Beberapa teori yang dikemukakan antara lain, perbedaan hormonal antara pria dan wanita dimana hormon estrogen dan progesterin dapat mencegah terjadinya KKR. Selain itu kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol juga berhubungan dengan peningkatan kasus KKR pada laki-laki.^{10,15} Penelitian ini juga menemukan bahwa insiden KKR lebih banyak terjadi pada laki-laki (67,4%) daripada perempuan (32,6%).

Epidermal growth factor receptor (EGFR) yang dikenal juga sebagai HER-1 atau ErbB1 merupakan keluarga reseptor tirosin kinase, *ERBB family*, terekspresi pada membran sel. Ikatan antara EGFR dengan ligan endogen antara lain faktor pertumbuhan dapat mengaktifkan faktor endogen lainnya yang mengarahkan kaskade sinyal yang mampu menjaga fungsi seluler normal.⁴

Ikatan antara ligan endogen dengan domain ekstraseluler dari reseptor EGFR dapat menginduksi homo dan heterodimerisasi dari reseptor ini. Terbentuknya homodimer dan heterodimer dapat mengaktifasi intraseluler tirosin kinase dan memicu autofosforisasi dari *specific tyrosine residues*. Hal tersebut dapat menarik adaptor protein atau enzim yang menginisiasi sinyal kaskade yang mengatur proses seluler. Terdapat dua jalur sinyal kaskade yang ditransduksi, yaitu "*RAF/ERK/MAP kinase pathway*" serta

“PI3K/AKT pathway”. “RAF/ERK/MAP kinase pathway” serta “PI3K/AKT pathway” merupakan dua jalur utama yang diketahui memiliki peran penting dalam proliferasi sel dengan cara menghambat apoptosis sel. Secara keseluruhan proses transduksi sinyal dapat dibagi menjadi 3 bagian : *signal input* (ikatan ligan dan dimerisasi), *signal processing* (rangkainan kaskade sinyal) dan *signal output* (proses seluler).^{3,4,7}

Pada sel normal, kaskade sinyal ini terjadi secara primer pada kompleks endositosis yang dibentuk oleh ikatan EGFR dengan ligan yang sesuai. Terdapat dua fungsi dari reseptor EGFR, yaitu *recycling* permukaan sel dan degradasi beberapa enzim. Berdasarkan proses tersebut, keseimbangan dinamis dari fungsi fisiologis dapat terjaga, meliputi proses pembelahan, *survival*, proliferasi dan apoptosis. Hal tersebut sangat penting dalam pertumbuhan sel normal dan menghambat pertumbuhan tumor.³

Pada sel kanker, terdapat 2 tipe perubahan EGFR, yaitu *kinase-activating EGFR mutation* dan overekspresi EGFR. *Kinase-activating EGFR mutations* dapat menyebabkan meningkatnya aktivitas dari tirosin kinase EGFR, sementara overekspresi EGFR dapat berhubungan dengan ada/tidaknya amplifikasi gen EGFR¹⁶. Goodman dkk., (2020), meneliti status amplifikasi pada pasien dengan malignansi menggunakan metode *clinical-grade next-generation sequencing (NGS) pada blood-derived cfDNA (54- to 73-gene panel)*. Hasil yang didapatkan adalah pada karsinoma kolorektal terdapat amplifikasi EGFR sebanyak 16,3% (458 dari 2.807). Overekspresi EGFR sebagian besar disebabkan oleh amplifikasi gen atau mutasi, paling sering pada ekson 18-21, yang mengkode *tyrosine kinase section* dari protein EGFR.¹⁷ Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara perubahan EGFR dan perilaku agresif dari sel kanker (misalnya dediferensiasi dari sel tumor, tumor stadium lanjut dan tumor metastasis) pada beberapa sel kanker yang berasal dari epitelial termasuk kepala dan leher, payudara, kolon, lambung dan payudara.¹⁸

Secara langsung maupun tidak langsung, EGFR berhubungan dengan prognosis buruk dan agresifitas tumor pada beberapa kanker seperti kanker payudara, kepala leher, paru, prostat dan kolorektal. Hal tersebut disebabkan karena EGFR memiliki kemampuan untuk mengaktifasi berbagai kaskade sinyal yang mengarahkan pada *cell survival*, progresi siklus sel dan angiogenesis. Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan hilangnya kontrol terhadap proses regulasi sinyal EGFR, sehingga terjadi overekspresi EGFR, produksi ligan autokrin, heterodimerisasi, kegagalan mekanisme kontrol negatif dan mutasi pada 3 domain utama EGFR.⁴

Pada karsinoma kolorektal, EGFR merupakan salah satu biomarker dan tumor reseptor yang banyak diteliti. Tujuannya untuk dapat dijadikan terapi target, serta dapat menjadi faktor prediktif, meningkatkan respon klinis serta *survival* pasien.⁵ Beberapa penelitian menampilkan data adanya peningkatan ekspresi dan aktivasi dari EGFR dan <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>
doi:10.24843.MU.2022.V11.i7.P05

anggota keluarga lainnya seperti ErbB-2/ErbB3 pada mukosa usus tikus yang mengalami penuaan. Lebih lanjut, TGF- α yang merupakan ligan utama dari EGFR menunjukkan peningkatan ekspresi pada sel adenokarsinoma dari berbagai organ, termasuk kolon.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Hasil yang didapatkan adalah adanya hubungan yang signifikan secara statistik ($p=0,036$) antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada Adenokarsinoma Kolorektal Tipe Tidak Spesifik. Pada analisis estimasi risiko didapatkan pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik yang memiliki ekspresi EGFR positif memiliki risiko 10 kali lebih besar ditemukan dengan *P-stage* P1 dibandingkan dengan kasus ekspresi EGFR negatif (IK 95% 1,177-86,846).

Pada analisis lebih lanjut untuk menilai hubungan antara ekspresi EGFR dengan masing-masing komponen dari *P-Stage* yaitu umur, ukuran tumor dan derajat diferensiasi didapatkan hasil tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara EGFR dengan ketiga komponen tersebut dengan nilai $p=0,264$ untuk variabel umur, $p=0,634$ untuk variabel ukuran tumor dan 0,705 untuk variabel derajat diferensiasi.

Hubungan yang tidak signifikan antara EGFR dengan masing-masing variabel tersebut dapat disebabkan oleh progresifitas tumor dipengaruhi oleh beberapa jalur sinyal yang mengatur perilaku seluler dari sel tumor, jalur utama yang sering dipakai antara lain *receptors kinase pathway, the G protein-coupled receptors pathways, the JAK/STAT pathway, the WNT-pathway, The Notch pathway, the Hedgehog pathway, the TGF β /SMAD pathwat dan the NF κ β pathway*. Abnormalitas dari jalur tersebut mengimplikasikan perkembangan dan progresifitas dari kanker.¹⁹ Usia yang lebih tua juga bukan merupakan faktor utama yang menyebabkan abnormalitas dari EGFR. Hal lainnya menyatakan, ekspresi EGFR masih perlu dilakukan dengan kombinasi pemeriksaan molekular, karena faktor geografis dan ras dapat mempengaruhi genetik.²⁰ Hal tersebut menandakan evaluasi menggunakan *P-stage* dapat dipakai sebagai faktor prognosis yang lebih kuat.

P-Stage merupakan sistem klasifikasi yang dikembangkan untuk menentukan prognosis pasien. *P-Stage* dinilai berdasarkan 3 komponen faktor prognosis yang pada banyak penelitian menunjukkan berhubungan signifikan dengan OS dan DFS yaitu umur, derajat diferensiasi dan ukuran tumor. Kelebihan dari *P-Stage* adalah lebih mudah diaplikasikan karena hanya memerlukan 3 komponen faktor prognosis yang hampir selalu dapat ditemukan meskipun pada kondisi preoperatif (ukuran tumor dapat diketahui dari hasil kolonoskopi dan derajat diferensiasi berdasarkan hasil biopsi dari bahan kolonoskopi).²

Penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk., bertujuan untuk menilai kombinasi *P-Stage* dengan *TNM staging system* sebagai faktor prediksi prognosis dan manajemen

klinis pada KKR. Kesimpulannya, *P-Stage* merupakan faktor prognosis independen pada KKR sehingga sangat disarankan adanya penggabungan *P-Stage* ke dalam *The AJCC Staging System* sebagai sistem pendekatan yang lebih baik untuk mengetahui prognosis pasien dan penentuan terapi individual dengan risiko minimal pada pasien KKR.²

EGFR memegang peranan penting dalam progresifitas dari karsinoma kolorektal, mulai dari stadium lokal hingga metastasis kelenjar getah bening. Overekspresi EGFR merupakan tanda transformasi maligna.²¹ Terdapat penelitian yang menilai hubungan antara ekspresi EGFR (dengan menggunakan IHK) pada KKR dengan dengan status kelenjar getah bening dan derajat diferensiasi tumor. Penelitian tersebut menunjukkan hasil adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi EGFR dengan status kelenjar getah bening dan derajat diferensiasi tumor. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Lu dkk., menemukan hasil overekspresi EGFR berhubungan signifikan dengan metastasis kelenjar getah bening dan stadium TNM. Namun ekspresi tidak berhubungan dengan jenis kelamin, umur, ukuran tumor, derajat diferensiasi dan lokasi tumor. Pasien dengan overekspresi EGFR memiliki peningkatan risiko rekurensi dan secara signifikan mengurangi OS. Angka kumulatif rekurensi 5 tahun pasien KKR dengan ekspresi EGFR positif signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien KKR dengan EGFR negatif. Analisis univariat dan multivariat mengindikasikan EGFR dapat menjadi faktor prognosis independen untuk rekurensi dan OS.^{5,6}

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Huang dkk., pada pasien dengan stadium III karsinoma kolorektal yang menjalani reseksi radikal dan kemoterapi adjuvant dengan FOLFOX menunjukkan hasil ekspresi EGFR merupakan faktor prognosis OS dan DFS, serta berperan sebagai faktor prediktif untuk kekambuhan post operatif.

Risiko kekambuhan 48 bulan pada pasien dengan EGFR negatif kurang dari 20% sementara pasien dengan EGFR positif memiliki nilai kekambuhan 87%. Pada pasien dengan karsinoma rektum stadium II-III yang menjalani preoperatif radioterapi dan operasi kuratif, lokoregional rekurensi lebih tinggi pada pasien dengan ekspresi EGFR $\geq 25\%$ (sebanyak 20%) dibandingkan ekspresi EGFR $\leq 25\%$ (sebanyak 7%). Ekspresi EGFR $\geq 25\%$ merupakan faktor prognosis independen untuk lokoregional rekurensi.⁶

Hasil dari penelitian tersebut sejalan dengan penelitian ini dimana ekspresi EGFR berhubungan dengan prognosis buruk dari adenokarsinoma kolorektal. Ini merupakan penelitian pertama yang meneliti hubungan antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage*. Diperlukan lebih banyak penelitian yang serupa sehingga dapat diketahui konsistensi hasil dari penelitian tersebut. Salah satu kelemahan dari penelitian ini adalah *p-stage* merupakan variabel yang baru dan belum ditetapkan sebagai faktor prognosis dari KKR sehingga diperlukan lebih banyak

penelitian tentang *P-Stage* sebagai faktor prognosis pada KKR.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi EGFR dengan *P-Stage* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Ekspresi EGFR positif memiliki risiko prevalensi 10,111 kali lebih besar untuk menjadi kasus P1 daripada ekspresi EGFR negatif (IK 95% 1,177-86,846).

Diperlukan penelitian lanjutan tentang peranan *P-stage* dan EGFR sebagai faktor prognosis pada adenokarsinoma kolorektal serta hubungan antara *P-stage* dan EGFR sehingga apabila ditemukan konsistensi hasil maka kedua variabel tersebut dapat dipakai sebagai faktor prognosis dari KKR

DAFTAR PUSTAKA

1. Nagtegaal ID, Arends MJ, Salto-Tellez M. Colorectal Adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon (France): IARC; 2019. p. 177–92.
2. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. P–TNM staging system for colon cancer: Combination of P-stage and AJCC TNM staging system for improving prognostic prediction and clinical management. *Cancer Management and Research*. 2018;10:2303–14.
3. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(10):815-834. doi: 10.2174/1568026620666200303123102. PMID: 32124699.
4. Santos E da S, Nogueira KAB, Fernandes LCC, Martins JRP, Reis AVF, Neto J de BV, et al. EGFR targeting for cancer therapy: Pharmacology and immunoconjugates with drugs and nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics [Internet]*. 2021;592:120082. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120082>
5. Lu Y, Jingyan G, Baorong S, Peng J, Xu Y, Cai S. Expression of EGFR, Her2 predict lymph node metastasis (LNM)-associated metastasis in colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*. 2012;11(5):219–26.
6. Huang CW, Chen YT, Tsai HL, Yeh YS, Su WC, Ma CJ, et al. EGFR expression in patients with stage III colorectal cancer after adjuvant chemotherapy and on cancer cell function. *Oncotarget*. 2017;8(70):114663–76.
7. Nautiyal J, Kanwar SS, Majumdar APN. EGFR (s) in Aging and Carcinogenesis of the Gastrointestinal Tract EGFR (s) in Aging and Carcinogenesis of the Gastrointestinal Tract. 2010;(May 2014).

8. Huang CW, Chen YT, Tsai HL, Yeh YS, Su WC, Ma CJ, et al. EGFR expression in patients with stage III colorectal cancer after adjuvant chemotherapy and on cancer cell function. *Oncotarget*. 2017;8(70):114663–76.
9. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019;14(2):89–103.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017 Jan;67(1):7–30.
11. CS Wong M, Ding H, Wang J, SF Chan P, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intestinal Research*. 2019;17(3):317–29.
12. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart L J, Carter D K, Fitzgibbons P L, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rektum. 1. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;133(10):1539–45.
13. Redston M, Driman DK. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 737–78.
14. Hamilton SR, Bosman F, Boffeta P, Ilyas M, Morreau H. Carcinoma of the colon and rektum. In: Hamilton S R, Bosman F T, Carneiro F, Hruban H R, Theise N D, editors. *World Health Organization Classification of Tumours Carcinoma of the colon and rektum*. 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 134–5.
15. Putranto AS, Julistian J. Risk Factors of Colorectal Carcinoma Incidence in Young Adults: A Meta-analysis. *The New Ropanasuri Journal of Surgery*. 2019;4(1):1–6.
16. Thomas R, Weihua Z. Rethink of EGFR in cancer with its kinase independent function on board. *Frontiers in Oncology*. 2019 Aug 9;1–16.
17. Goodman A, Raymond VM, Lanman RB. Revisiting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification as a Target for Anti-EGFR Therapy : Analysis of Cell-Free Circulating Tumor DNA in Patients With Advanced Malignancies. <https://doi.org/10.1200/PO1800180>. 2020;1–14.
18. Lin G, Sun XJ, Han QBO, Wang Z, Xu YAP, Gu JI, et al. Epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene amplification are associated with aggressive biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma. 2015;901–6.
19. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasia. In: *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Canada: Elsevier; 2018. p. 189–242.
20. Kim A, Jang MH, Lee SJ, Bae YK. Breast Cancer Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Triple-Negative Breast Cancer. 2017;20(2):150–9.
21. Mokhtari M, Ardestani MiM, Movahedipour M. An immunohistochemical Study of EGFR Expression in Colorectal Cancer and its Correlation with Lymph Node Status and Tumor Grade. *Journal of Research in Medical Science*. 2012;17:741–4.