

Perbedaan Ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* pada Karsinoma Tiroid Papilari dan Folikular

Syaugi¹, Henny Sulastri¹, Aida Farida¹, Ya'kub Rahadiyanto²

1. Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang
2. Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

Email: syaugi74@yahoo.com

Abstrak

Karsinoma tiroid merupakan kanker endokrin terbanyak yang berasal dari sel-sel folikel tiroid. Secara umum terbagi menjadi karsinoma tiroid papilari, folikular, anaplastik dan medulari. Karsinoma tiroid papilari dan folikular selanjutnya digolongkan kedalam karsinoma tiroid berdiferensiasi. Karsinoma tiroid berdiferensiasi mempunyai prognosis yang baik, walaupun masih dijumpai 20-40% rekurensi atau metastasis. Beberapa penelitian menyatakan bahwa *epidermal growth factor receptor* berperan didalam karsinogenesis karsinoma tiroid. Ekspresi EGFR masih menjadi kontroversi pada karsinoma tiroid papilari dan folikular. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang. Pengambilan sampel menggunakan tehnik acak sederhana. Sebanyak 55 slaid kasus karsinoma tiroid papilari dan folikular diambil dari arsip patologi anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dari Januari 2011 sampai Desember 2013. Dilakukan pulasan menggunakan antibodi EGFR dan diteliti perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dan folikular. Pada kedua subtype karsinoma tiroid, jenis kelamin perempuan (78,2%) lebih banyak dibanding laki-laki (21,8%) dengan perbandingan 4:1. Umur termuda dijumpai pada usia 16 tahun, tertua usia 72 tahun dengan rata-rata usia 44 tahun. Sebanyak 65,5% karsinoma tiroid papilari dan 16,4% karsinoma tiroid folikular menunjukkan ekspresi positif EGFR. Tidak terdapat perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dan folikular ($p = 0,649$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak terdapat perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dan folikular

Kata kunci: Karsinoma tiroid papilari, karsinoma tiroid folikular, EGFR

Abstract

Differential expression epidermal growth factor receptor in papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinoma. Thyroid carcinoma is the largest endocrine cancers originating from thyroid follicular cells. Generally divided into papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. Papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinomas are further classified into differentiated thyroid carcinoma. Differentiated thyroid carcinoma it has a good prognosis, Although still found 20-40% of recurrences or metastases. Some studies suggest that the epidermal growth factor receptor plays a role in the carcinogenesis of thyroid carcinoma. This study aims to determine whether there are differences in EGFR expression in papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinomas using immunohistochemistry. This study is an observational study with cross sectional approach using simple random sampling techniques. 55 slides cases of papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinoma from the department of anatomical pathology archives dr. Mohammad Hoesin Palembang had been taken from January 2011 until December 2013. Attractions outward using EGFR antibodies and difference EGFR expression observed between papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinoma. In both carcinoma subtypes women (78.2%) is more than men (21.8%) with a ratio of 4:1. Youngest age found at the age of 16, the oldest 72 years of age. Mean age of 44 years. 65.5% papillary thyroid carcinoma and 16.4% follicular thyroid carcinoma showed positive expression of EGFR. There were no differences EGFR expression between papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinomas ($p = 0.649$). The conclusion is no differences EGFR expression between papillary and follicular thyroid carcinoma.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, EGFR

1. Pendahuluan

Kanker tiroid merupakan kanker endokrin yang paling banyak dijumpai. Diperkirakan terdapat 44,670 diagnosis baru kanker tiroid (10,740 pria dan 33,930 wanita) yang terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2010. Orang yang meninggal karena kanker tiroid pada tahun 2010 diperkirakan sebanyak 1.690. Prognosis karsinoma tiroid sangat erat kaitannya dengan stadium pada saat didiagnosis. Daya tahan hidup 5 tahun menjadi 99% untuk pasien tanpa metastasis dan menjadi 58% untuk pasien dengan kanker metastasis jauh¹.

Karsinoma tiroid merupakan penyakit heterogen yang diklasifikasikan menjadi karsinoma tiroid berdiferensiasi, karsinoma tiroid anaplastik dan karsinoma tiroid medulari. Karsinoma tiroid berdiferensiasi dan karsinoma tiroid anaplastik bersama-sama diklasifikasikan menjadi karsinoma tiroid non medulari. Karsinoma tiroid berdiferensiasi merupakan karsinoma yang paling umum dijumpai, yang berasal dari sel-sel folikel tiroid termasuk jenis papilari dan folikular.^{2,3,4}

Epidermal growth factor receptor (EGFR) adalah tirosin kinase keluarga ErbB yang meregulasi jalur sinyal untuk proliferasi sel dan kelangsungan hidup.^{5,6,7} Aktivasi EGFR akan merangsang proses pertumbuhan dan progresi kanker termasuk proliferasi, apoptosis, angiogenesis, invasi dan metastasis. Mutasi pada reseptor tirosin kinase keluarga ErbB atau pada jalur sinyal yang berfungsi dalam proses pertumbuhan dan proliferasi sel akan meningkatkan aktivasi dan ekspresi EGFR. Ekspresi yang tinggi EGFR sangat erat berhubungan dengan faktor prognosis yang buruk pada beberapa jenis tumor termasuk karsinoma tiroid.⁸

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Yu Mi Lee dan Jae Bok Lee tentang ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid menyimpulkan bahwa terdapat hasil yang signifikan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid ($P < 0,05$)⁹. Hal yang sama juga diperlihatkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Younes MN et al yang menyatakan adanya ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid ($p < 0,05$).¹⁰ Namun hasil yang berbeda diperlihatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Daniella D. et al yang menyatakan bahwa EGFR tidak terekspresi pada karsinoma tiroid tipe papilari ($P < 0,01$)¹¹ dan juga penelitian yang dilakukan oleh Schiff BA ($p < 0,007$).¹²

Penelitian ini dirancang untuk melihat apakah ada perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dan folikular di RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini berupa penelitian observasional dari 55 sampel preparat Haematoksilin-Eosin (HE) dan blok parafin kasus karsinoma tiroid papilari dan folikular dari arsip preparat

bagian Patologi Anatomi RSUP.dr. Mohammad Hoesin Palembang dari Januari 2011 sampai Desember 2013 diambil sebagai populasi penelitian. Sampel diambil dengan menggunakan tehnik acak sederhana. Selanjutnya sampel dievaluasi ulang oleh 2 orang patolog untuk menentukan sub tipe karsinoma tiroid papilari dan folikular. Sampel selanjutnya dilakukan pulasan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi primer EGFR (Dako). Interpretasi hasil pulasan imunohistokimia dilakukan oleh 2 orang patolog menggunakan mikroskop cahaya jenis olympus BX51, perbedaan pendapat dari kedua patolog diselesaikan oleh patolog ketiga.

Penilaian ekspresi EGFR dilakukan secara semi-kuantitatif berdasarkan luas tampilan pulasan dengan cara menghitung sel-sel yang terpulas dalam 500-1000 sel dengan pembesaran 400x. Intensitas pulasan lemah apabila terpulas warna kuning samar, intensitas sedang apabila terpulas warna coklat muda dan intensitas kuat apabila terpulas warna coklat gelap / coklat kehitaman. Kriteria yang dipakai adalah skor 0 apabila sel tumor tidak terwarnai atau membran terwarnai $< 10\%$. Skor 1+ apabila membran sel tumor terwarnai kuning samar $> 10\%$. Skor 2+ apabila membran sel tumor terwarnai dengan intensitas lemah-sedang komplit terwarnai $> 10\%$. Skor 3+ apabila membran sel tumor terwarnai dengan intensitas kuat komplit $> 10\%$. Sel tumor dianggap positif ketika didapatkan skor 2+ atau 3+.

Data disajikan dalam bentuk tabel. Semua data dianalisis menggunakan program SPSS 16.0 untuk menilai distribusi dan frekuensi jenis kelamin, usia dan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular. Perhitungan menggunakan tabel 2x2 dan selanjutnya dianalisis menggunakan uji *fisher's exact test* untuk melihat perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular.

3. Hasil

Karsinoma tiroid papilari dan folikular terbanyak dijumpai pada jenis kelamin perempuan sebanyak 43 penderita (78,2%) dan laki-laki sebanyak 12 penderita (21,8%). Distribusi karsinoma tiroid papilari pada laki-laki sebanyak 10 penderita dan perempuan 34 penderita. Distribusi karsinoma tiroid folikular sebanyak 2 penderita pada laki-laki dan 9 penderita pada perempuan. Persentase ini menunjukkan rasio penderita karsinoma tiroid antara perempuan dan laki-laki adalah 4:1. Baik pada kelompok perempuan maupun laki-laki jenis terbanyak adalah karsinoma tiroid tipe papilari.

Umur subjek termuda adalah 16 tahun, tertua adalah 72 tahun dengan rata-rata umur adalah 44 tahun. Hasil penelitian ini juga memperlihatkan bahwa baik karsinoma tiroid tipe papilari maupun folikular terbanyak dijumpai pada usia diatas 40 tahun sebanyak 32 kasus diikuti kelompok umur 20-40 tahun sebanyak 21 kasus.

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin pada karsinoma tiroid papilari dan folikular (n=55)

Kelompok jenis kelamin	Papilari		Folikular	
	Papilari	(%)	Folikular	%
Laki-laki	10	18,2%	2	3,6%
Perempuan	34	61,8%	9	16,4%
Total	44	80%	11	55(100%)

Tabel 2. Distribusi umur pada karsinoma tiroid papilari dan folikular (n=55)

Kelompok umur	Papilari		Folikular	
	Papilari	(%)	Folikular	%
< 20	2	3,6%	0	0%
20-40	19	34,5%	2	3,6%
> 40	23	41,8%	9	16,4%
Total	44	80%	11	20%

Ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari terbanyak adalah ekspresi kuat yaitu 25 kasus (56,8%), sedangkan untuk ekspresi sedang sebanyak 11 kasus (25%) dan ekspresi lemah 8 kasus (18,2%). Pada karsinoma tiroid folikular dari 11 kasus, didapatkan ekspresi kuat sebanyak 5 kasus (45,5%), ekspresi sedang 4 kasus (36,4%) dan ekspresi lemah 2 kasus (18,2%).

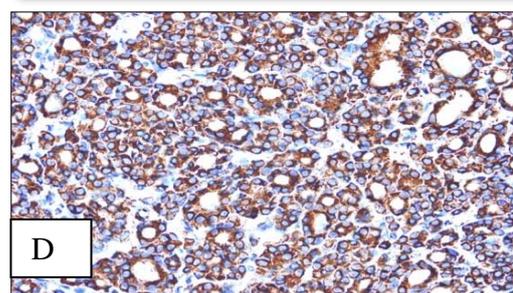
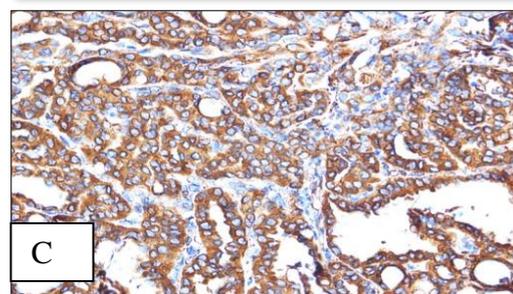
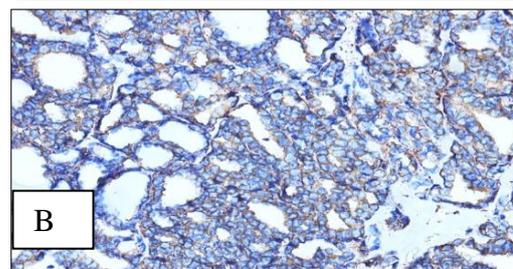
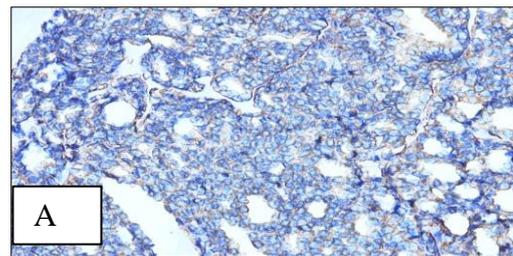
Tabel 3. Distribusi karsinoma tiroid papilari dan folikular berdasarkan ekspresi EGFR

Ekspresi EGFR	Frekuensi (%)	
	Papilari	Folikular
Lemah	8 (18,2%)	2 (18,2%)
Sedang	11 (25%)	4 (36,4%)
Kuat	25 (56,8%)	5 (45,5%)
Total	44	11

Ekspresi EGFR dengan nilai positivitas skor 1+ pada karsinoma tiroid papilari didapatkan sebanyak 12 kasus (21,8%) dan karsinoma tiroid folikular 5 kasus (9,1%). Skor 2+ pada karsinoma tiroid papilari dijumpai sebanyak 24 kasus (43,6%) dan karsinoma tiroid folikular 6 kasus (10,9%), sedangkan nilai skor 3+ pada karsinoma tiroid papilari dijumpai sebanyak 8 kasus (14,5%). Tidak terlihat nilai 3+ pada karsinoma tiroid folikular.

Tabel 4. Distribusi karsinoma tiroid papilari dan folikular berdasarkan penilaian positivitas

Positivitas EGFR	Frekuensi (%)	
	Papilari	Folikular
1+	12 (21,8%)	5 (9,1%)
2+	24 (43,6%)	6 (10,9%)
3+	8 (14,5%)	0 (0%)
Total	44	11



Gambar (A) menunjukkan ekspresi nilai positivitas EGFR 0. (B) menunjukkan ekspresi nilai positivitas EGFR 1+. (C) menunjukkan ekspresi nilai positivitas EGFR 2+ dan (D) menunjukkan ekspresi nilai positivitas EGFR 3+

Analisis perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular dinyatakan pada Tabel 5. Dari 44 kasus karsinoma tiroid papilari didapatkan ekspresi negatif sebanyak 8 kasus (14,5%) dan ekspresi

positif sebanyak 36 kasus (65,5%), sedangkan untuk karsinoma tiroid folikular didapatkan ekspresi negatif sebanyak 2 kasus (3,6%) dan ekspresi positif sebanyak 9 kasus (16,4%) dari 11 kasus karsinoma tiroid folikular. Setelah dianalisis dengan menggunakan uji *fisher's exact* didapatkan nilai $p = 0,649$. Hasil nilai p ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dan folikular.

Tabel 5. Perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular

Subtipe	Ekspresi EGFR		P value
	Negatif (skor 0/1+)	Positif (skor 2+/-3+)	
Papilari	8 (14,5%)	36 (65,5%)	0,649*
Folikular	2 (3,6%)	9 (16,4%)	
Total	10(18,2%)	45 (81,8%)	

*uji fisher's exact

4. Pembahasan

Pada hasil penelitian ini, distribusi jenis kelamin dari karsinoma tiroid papilari dan folikular sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kelompok perempuan lebih banyak dijumpai dibanding laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yu Mi Lee dan Jae Bok Lee.⁹ Rasio perbandingan antara perempuan dan laki-laki adalah 4:1. Hasil distribusi jenis kelamin ini sejalan dengan kepastakaan WHO yang menyatakan bahwa karsinoma tiroid baik tipe papilari maupun folikular terbanyak pada kelompok perempuan dengan rasio 2 sampai 4 kali dibanding laki-laki.¹³ Hasil penelitian lain juga menyatakan hasil yang sama dalam hal bahwa perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, tetapi berbeda dalam proporsi perempuan. Seperti hasil penelitian yang dilakukan oleh Min HS et al yang mendapatkan rasio perempuan dan laki-laki adalah 5,5:1.¹⁴ Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Lee et al yang menyatakan bahwa karsinoma tiroid lebih banyak pada kelompok perempuan dengan rasio 6,7:1.⁹

Beberapa penelitian sebelumnya hanya membagi kepada dua kelompok usia yaitu ≤ 45 tahun dan > 45 tahun.^{9,14} Pada penelitian ini, peneliti membagi menjadi tiga kelompok yaitu < 20 tahun, 20-40 tahun dan > 40 tahun karena menurut kepastakaan WHO karsinoma tiroid umum terjadi pada usia dewasa 20 sampai 50 tahun.¹⁰ Hasil pengolahan data penelitian ini memperlihatkan bahwa baik karsinoma tiroid tipe papilari maupun folikular terbanyak pada usia diatas 40 tahun sebanyak 32 kasus diikuti kelompok umur 20-40 tahun sebanyak 21 kasus. Hal ini juga sesuai dengan kepastakaan WHO yang menyatakan bahwa rata-rata penderita

karsinoma tiroid tipe papilari terjadi pada pertengahan usia 40 tahun sampai awal 50 tahun dan dekade ke lima untuk karsinoma tiroid tipe folikular. Walaupun karsinoma tiroid papilari jarang terjadi sebelum usia 15 tahun, namun pada penelitian ini didapatkan satu kasus karsinoma tiroid papilari dibawah usia 20. Hal ini juga dijumpai pada penelitian yang dilakukan oleh Iraeta et al yang menjumpai karsinoma tiroid papilari pada usia yang lebih muda.

Nilai skor EGFR terbanyak dijumpai pada nilai skor 2+ baik pada karsinoma tiroid papilari maupun folikular masing-masing sebesar 43,6% dan 10,9%. Tidak dijumpai nilai skor 3+ pada karsinoma tiroid folikular. EGFR positif apabila nilai skor 2+ atau 3+. Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa EGFR positif sebanyak 32 kasus dari 44 kasus karsinoma tiroid papilari dan 6 kasus dari 11 kasus karsinoma tiroid folikular. Hal ini sesuai dengan disertasi yang disampaikan oleh Annukka Heikkila yang menyimpulkan bahwa anti bodi EGFR lebih banyak dijumpai dengan positif sedang (2+).

Hasil perhitungan statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dan folikular ($p= 0,649$). Sedikit penelitian yang membandingkan ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular. Beberapa penelitian hanya menunjukkan perbedaan ekspresi EGFR antara karsinoma tiroid papilari dengan subtipe karsinoma tiroid yang lain, seperti penelitian yang dilakukan oleh Elliott D et al.¹¹ Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi EGFR karsinoma tiroid papilari dengan positivitas 2+ atau 3+ sangat kecil. Hal berbeda ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Gong L et al¹⁵ yang menyatakan bahwa ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid mempunyai hasil yang bermakna ($p=0,05$). Informasi untuk ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid folikular masih terbatas. Penelitian yang dilakukan oleh Younes MN et al¹⁰ membandingkan ekspresi EGFR dengan antibodi yang lain yaitu VEGF, menunjukkan bahwa ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari memberikan hasil yang bermakna ($p= 0,05$). Dari hasil penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi EGFR pada karsinoma tiroid papilari dan folikular. Hal ini sesuai dengan teori-teori sebelumnya yang menyatakan bahwa kedua subtipe ini termasuk kedalam karsinoma tiroid yang berdiferensiasi dengan tingkat prognosis yang bagus, sehingga tidak berbeda dalam ekspresi EGFR.

5. Kesimpulan

Karsinoma tiroid papilari maupun folikular tetap lebih banyak dijumpai pada kelompok perempuan dibanding laki-laki dengan rasio 4:1. Usia rata-rata karsinoma tiroid papilari dan folikular adalah 44 tahun, namun dapat juga terjadi pada usia dibawah 20 tahun atau lebih tua. Tidak terdapat perbedaan ekspresi EGFR antara

karsinoma tiroid papilari dan folikular. Diperlukan penelitian lebih lanjut atau lebih mendalam seperti penelitian kelainan genetik atau dengan menggunakan anti bodi yang lain, sehingga dapat lebih membantu didalam penanganan kasus-kasus karsinoma tiroid papilari maupun folikular khususnya kasus rekurensi atau metastasis.

Daftar Acuan

1. David AL, Manisha HS. Thyroid cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Ther adv Endocrinology and Metabolism* 2011;2(5):173-195
2. Francesca G, Alberto F, Francesco F, Francesca M, Annalisa T, Maria LB. Review thyroid cancer: current molecular perspectives. *Journal of Oncology* 2010;p 1-17
3. Meghan D, Rosen, Martin LP. Review thyroid hormone receptor mutations in cancer and resistance to thyroid hormone: Perspective and prognosis. *Journal Thyroid Research* 2011. 1-20
4. Dario G, Angela P, Alessia S, Daniela M, Stefania M. Review new treatment in advanced thyroid cancer. *Journal of Oncology* 2012.1-10
5. Ogechukwu P, Lee FS, Tobias C. Review the role of epigenetic alterations in papillary thyroid carcinogenesis. *Journal of Thyroid research* 2011;1-7
6. Normano N, De luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello M. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*.2005;2-16
7. Hester VC, Giuseppe G, Klaas H. Epidermal growth factor receptor and angiogenesis: opportunities for combined anticancer strategies. *J. Cancer* 2006; 118: 883-888
8. Maher NY, Orhan GY, Young WP, Sun JK, Samar AJ, Valerie SH et al. Antivascular therapy of human follicular thyroid cancer experimental bone metastasis by blockade of epidermal growth factor receptor and vascular growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Research* 2005; 65: 4716-4727
9. Lee YM, Lee JB. Prognostic value of epidermal growth factor receptor, p53 and galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma. *Journal of international medical research* 2013;1-10
10. Younes MN, Yazici YD, Kim S et al. Dual epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor inhibition with NVP-AEE788 for the treatment of aggressive follicular thyroid cancer. *Clinical cancer research* 2006;12:3425-3343
11. Elliot D, Sherman S, Busaidy NL, William M, Santarpia L, Gary I. Growth factor receptor expression in anaplastic thyroid carcinoma: potential markers for therapeutic stratification. *Human Pathology* 2008;39:15-20
12. Bradley A, Andrea BM, Samar AJ. Epidermal growth factor receptor is overexpressed in anaplastic thyroid cancer and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 8594-8602
13. DeLillis RA, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumours. In: DeLillis RA, Ricardo VL, Phillip UH, Charis E, editors WHO Classification of tumours pathology and genetics tumours of endocrine organs. Lyons France: IARC Press;2004: 50-80
14. Min HS, Lee C, Jung KC. Correlation of immunohistochemical markers and BRAF mutation status with histological variant of papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *The Korean academy of medical sciences*; 28:534-541
15. Lei G, Ping C, Ying H, Yangping Z, Weidong Z. Expression of D2-40, CK19, VEGF and EGFR in papillary thyroid carcinoma. 2013. Available in <http://www.glandsurgery.org> (Accessed March14,2013)