

Hubungan Ekspresi CD117 dan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap *Grading* Histopatologi Adenoid Cystic Carcinoma pada Kelenjar Liur

Ren Astrid Allail Siregar, T. Ibnu Alferraly, Delyuzar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Medan

Penulis korespondensi: dr. Ibnu Alferraly, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Jl. Universitas No. 1, Medan 20155

e-mail: pausu@yahoo.com; tia_mdn2004@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang

Adenoid cystic carcinoma (AdCC) merupakan salah satu keganasan epitel kelenjar liur yang cenderung memiliki prognosis buruk, rekurensi lokal dan metastasis. Sistem *grading* histopatologi AdCC berdasarkan Weert, *et al.* dinilai dengan menentukan ada atau tidaknya komponen solid. CD117 adalah suatu reseptor tirosin kinase transmembran yang sering dilaporkan tereksresi kuat pada AdCC. EGFR merupakan salah satu anggota keluarga reseptor tirosin kinase yang terkait pada proliferasi sel, angiogenesis dan metastasis. Pasien AdCC dengan stadium lanjut memiliki keuntungan dari manfaat *targeted therapy* selain dengan penatalaksanaan konvensional. Ekspresi CD117 dan EGFR diharapkan dapat memberikan bantuan saran terapi melalui berbagai pola histologi AdCC yang dinilai berdasarkan *grading* histopatologi.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini dari 35 blok parafin dengan diagnosis adenoid cystic carcinoma yang ditentukan *grading* histopatologinya dan dipulas menggunakan CD117 dan EGFR. Penilaian dilihat berdasarkan intensitas pulasan dan persentase sel yang terwarnai pada membran dan/atau sitoplasma dan dikelompokkan berdasarkan *Allred scoring system*.

Hasil

CD117 tereksresi kuat pada AdCC 15/35 (42,9%) dan EGFR tereksresi kuat pada AdCC 21/35 (60%). Uji *chi-square* antara ekspresi CD117, EGFR dan *grading* histopatologi AdCC menunjukkan hubungan tidak bermakna, sedangkan uji McNemar antara ekspresi CD117, EGFR dan *grading* histopatologi AdCC menunjukkan hubungan bermakna $p\text{-value}=0,031$ ($p<0,05$).

Kesimpulan

Ekspresi CD117 dan EGFR memiliki proporsi yang sama pada AdCC kelenjar liur. CD117 dan EGFR dapat digunakan untuk deteksi AdCC kelenjar liur. Namun, ekspresi CD117 dan EGFR tidak berhubungan secara bermakna dengan *grading* histopatologi AdCC.

Kata kunci: adenoid cystic carcinoma, CD117, EGFR

Relationship of CD117 Expression and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) to Histopathological Grading of Adenoid Cystic Carcinoma in Salivary Glands

ABSTRACT

Background

Tend to have adenoid cystic carcinoma (AdCC) is one of malignant epithelial tumor of the salivary gland poor prognosis, local recurrence and metastases. Histopathological grading system according Weert, *et al.* observed from presence or absence solid component of AdCC. CD117 is a transmembrane tyrosine kinase receptor usually strong expression in AdCC. EGFR belongs to the ErbB family of receptor tyrosine kinases associated with cell proliferation, angiogenesis and metastases. Patients with advanced disease may benefit from targeted therapy besides conventional management. Expression of CD117 and EGFR may give proposal therapy through difference histology pattern of AdCC based on histopathological grading.

Methods

This is an analytical descriptive study with cross sectional approach. Formalin-fixed paraffin-embedded sections from 35 adenoid cystic carcinomas were obtained for histopathological grading and for immunostained of CD117 and EGFR using monoclonal antibodies. The staining intensity and percentage of cells with membranous and cytoplasmic of CD117 and EGFR expression were scored and then grouped according to the parameters of the Allred scoring system.

Results

Chi-square test between CD117, EGFR expression and histopathological grading of AdCC showed no significant differences. Besides, McNemar test between CD117 and EGFR expression and histopathological grading AdCC showed significant differences, $p\text{-value}=0.03$ ($p<0.05$).

Conclusions

CD117 and EGFR could be used to detected salivary gland AdCC.

Key words: adenoid cystic carcinoma, CD117, EGFR

PENDAHULUAN

Tumor kelenjar liur merupakan salah satu bagian dari keganasan yang terhitung kurang dari 1% dari seluruh tumor dan 3-10% dari seluruh tumor kepala dan leher. Di seluruh dunia, angka kejadian tumor kelenjar liur diperkirakan bervariasi dari 0,4-13,5 kasus per 100.000 populasi. Di Amerika Serikat, tumor ganas kelenjar liur terhitung sekitar 6% dari tumor kepala dan leher dan 0,3% dari seluruh keganasan tumor.^{1,2}

Di Indonesia, data penelitian mengenai tumor kelenjar liur sangat sedikit ditemukan. Pada periode 1 Januari 2001-31 Desember 2005, telah dilakukan penelitian insidensi tumor kepala leher di Laboratorium Patologi Anatomi RS Dr. Kariadi Semarang dan hanya ditemukan 7 kasus tumor ganas kelenjar liur. Badan Registrasi Kanker (BRK) Indonesia mencatat dijumpai 120 kasus tumor kelenjar liur pada tahun 2005 dari 13 pusat Patologi Anatomi di Sumatera, Jawa, Bali, dan Kalimantan. Badan Registrasi Kanker Indonesia juga melaporkan sepanjang tahun 2003-2007, di RS Kanker Dharmas Jakarta, dijumpai jumlah keseluruhan 82 kasus tumor ganas kelenjar liur. Pada tahun 2015, penelitian di RSUP Dr. Kandao Manado oleh Iman menemukan 37 kasus tumor kelenjar liur. Penelitian Lisnawati, *et al.* pada tahun 2012, menemukan 65 kasus tumor kelenjar liur di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM.³⁻⁵

Tumor kelenjar liur terdiri atas tumor epitel kelenjar liur dan non epitelial kelenjar liur. Tumor epitel kelenjar liur dibagi menjadi kelompok tumor jinak dan ganas dengan berbagai sifat klinis dan gambaran histopatologinya. Tumor-tumor ini menunjukkan morfologi yang berbeda-beda dan gambaran histologi yang tumpang tindih. Klasifikasi WHO tahun 2005 membagi tumor epitelial ganas kelenjar liur menjadi 24 subtipe histopatologi yang salah satu diantaranya adalah adenoid cystic carcinoma. Meskipun dengan pulasan Hematoxylin-Eosin diagnosis tumor kelenjar liur dapat ditegakkan, pemeriksaan imunohistokimia dapat menjadi alat bantuan bagi ahli patologi untuk mengidentifikasi diferensiasi sel dan menetapkan identifikasi klasifikasi pada kasus tumor yang sulit.^{1,2,6,7}

Adenoid cystic carcinoma (AdCC) adalah suatu tumor epitelial ganas kelenjar liur yang pertumbuhannya lambat, tingkat metastasis yang tinggi dengan kecenderungan untuk menginvasi jaringan saraf dan angka ketahanan

hidup yang rendah. Tumor AdCC tersusun atas sel mioepitel dan sel duktus dengan inti hiperkromatik, kecil, *angulated* dan sitoplasma sedikit. Tumor ini mempunyai berbagai pola histopatologi seperti tubular, cribriform dan solid, yang diperkirakan dapat menjadi suatu *grading* histopatologi AdCC. Banyak penelitian yang telah melaporkan berbagai sistem *grading* untuk AdCC, salah satunya adalah Weert, *et al.*^{7,8}

CD117 (c-kit) adalah suatu reseptor tirosin kinase transmembran tipe III yang berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan jaringan normal dan beberapa jenis neoplasma.⁷⁻¹⁰ Ekspresi berlebih pada CD117 telah diaplikasikan sebagai penanganan terapi terutama pada tumor gastrointestinal.¹¹ Pada tumor kelenjar liur, ekspresi kuat dari CD117 terlihat sering tertampil pada AdCC, tetapi sangat sedikit informasi mengenai nilai prognostik dan kesuksesan terapi oleh imatinib inhibitor tirosin kinase.^{9,10} Cros J, *et al.* melaporkan bahwa CD117 terekspresi kuat pada lebih dari 50% kasus AdCC, sedangkan Salehinejad, *et al.* melaporkan 90% kasus pada AdCC.¹¹

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) merupakan salah satu bagian dari reseptor ErbB yang dikenal juga sebagai reseptor tirosin kinase tipe I (RTKs). Aktivasi berlebih dari EGFR dapat mengubah sel normal menjadi ganas dengan memberikan sinyal untuk anti apoptosis, proliferasi sel, angiogenesis dan metastasis. Vered M, *et al.* melaporkan sebesar 85% EGFR terekspresi positif pada AdCC.¹²

Pada penelitian Ettl T, *et al.* tahun 2008, *overexpression* dari EGFR dan tidak tertampalnya ekspresi CD117 dihubungkan dengan nilai prognostik yang buruk dan pengaruh negatif pada angka kelangsungan hidup pada penderita tumor epitelial ganas kelenjar liur.⁹ Berbagai hasil ekspresi kedua petanda tersebut saat ini masih menjadi kontroversial bagi penanganan pasien AdCC. Manajemen tumor stadium lanjut atau metastasis sangat sulit dilakukan oleh karena kemoterapi konvensional memiliki sedikit keuntungan. *Targeting therapy* menawarkan manfaat yang berarti bagi setiap penderita. Namun sampai saat ini, tidak ada panduan atau prosedur tetap yang berkaitan dengan hal tersebut.^{10,11,13} Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan ekspresi CD117 dan EGFR pada berbagai pola histologi AdCC yang dinilai berdasarkan *grading* histopatologi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan. Sampel penelitian berasal dari 35 sediaan blok parafin dari jaringan kelenjar liur yang didiagnosis sebagai AdCC yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sediaan slide ditinjau ulang oleh peneliti dan ahli patologi anatomik untuk melihat pola histologi dan menentukan *grading* histopatologi. Kemudian dilakukan pemotongan ulang blok parafin untuk pulasan imunohistokimia CD117 (*Lyophilized Mouse Monoclonal Antibody c-kit oncoprotein, Clone T595, NovocastraTM*) dengan pengenceran 1:20-1:40 dan EGFR (*Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone E30, Dako*) dengan pengenceran 1:25 - 1:50. Hasil pulasan CD117 dan EGFR dievaluasi dan dinilai ekspresinya secara statistik. Untuk menganalisis hubungan ekspresi CD117 dan EGFR terhadap *grading* histopatologi AdCC digunakan uji statistik *chi-square*, sedangkan untuk kesesuaian ekspresi CD117 dan EGFR pada AdCC digunakan uji statistik McNemar.

Grading histopatologi AdCC dapat dinilai berdasarkan tiga pola pertumbuhan yang dijumpai yaitu tubular, cribriform dan solid. Weert, *et al.* mengajukan *grading* histopatologi AdCC ditentukan dengan menilai ada atau tidaknya komponen solid (S+/- *grading system*).¹⁴ Hasil pulasan CD117 dan EGFR dinilai dari terpulasnya pada membran dan/atau sitoplasma sel yang berwarna coklat dilihat dengan menggunakan mikroskop Olympus BX 51. Penilaian ekspresi dari CD117 dan EGFR memakai *Allred scoring system* yang telah digunakan untuk menentukan ekspresi dari reseptor hormon pada kanker payudara. Interpretasi imunohistokimia ditentukan berdasarkan skor proporsi sel yang terpulas (Proportion Score/PS) dan skor intensitas sel yang terpulas (Intensity Score/IS). Skor PS diklasifikasikan sebagai PS0 (0%), PS1 (>0%-1%), PS2 (≥1%-10%), PS3 (>10%-33%), PS4 (>33%-66%) dan PS5 (>66%-100%). Skor IS diklasifikasikan sebagai 0 (negatif), 1+ (lemah), 2+ (moderate) atau 3+ (kuat). Total dari keseluruhan skor adalah dengan menjumlahkan skor PS dan skor IS yang kemudian dibuat suatu rentang skor dengan skor ≤4 didefinisikan sebagai *low*

expression dan skor >4 didefinisikan sebagai *high expression*.¹⁵

HASIL

Penelitian ini dilakukan terhadap 35 sampel AdCC kelenjar liur untuk menganalisa ekspresi CD117 dan EGFR terhadap *grading* histopatologi AdCC kelenjar liur.

Karakteristik penderita AdCC kelenjar liur

Usia termuda penderita AdCC kelenjar liur yang ditemukan pada penelitian ini adalah usia 17 tahun dan penderita tertua adalah usia 72 tahun. Usia rerata penderita AdCC adalah 46,3 tahun, dengan simpangan baku 12,7 tahun. Penderita AdCC ditemukan yang terbanyak pada perempuan (60%). Berdasarkan *grading* histopatologi menurut Weert, *et al.*, diketahui bahwa 24 kasus AdCC kelenjar liur termasuk kategori *low grade tumor* (mempunyai pola tubular dan cribriform, tanpa ada komponen solid) dan 11 kasus AdCC kelenjar liur termasuk kategori *high grade tumor* (mempunyai komponen solid). Karakteristik penderita AdCC kelenjar liur dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik penderita AdCC kelenjar liur.

Karakteristik	n	%
Usia (tahun)		
46,3 ± 12,7		
Kelompok umur >45	20	57,1
Kelompok umur ≤45	15	42,9
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	40,0
Perempuan	21	60,0
<i>Grading</i> histopatologi AdCC kelenjar liur		
<i>Low grade tumor</i>	24	68,6
<i>High grade tumor</i>	11	31,4
Total	35	100

Distribusi penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan ekspresi CD117 dan EGFR

Pada penelitian ini, distribusi penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan ekspresi CD117, diketahui bahwa sebanyak 20 kasus (57,1%) penderita AdCC tereksresi lemah (*low expression*) dan sebanyak 15 kasus (42,9%) penderita AdCC tereksresi kuat (*high expression*). Berdasarkan ekspresi EGFR, bahwa sebanyak 14 kasus (40%) penderita AdCC tereksresi lemah (*low expression*) dan sebanyak 21 kasus (60%) penderita AdCC tereksresi kuat (*high expression*). Distribusi penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan ekspresi CD117 dan EGFR dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan ekspresi CD117 dan EGFR.

Ekspresi imunohistokimia	n (%)	Ekspresi imunohistokimia	n (%)
Ekspresi CD117		Ekspresi EGFR	
Low expression	20 (57,1)	Low expression	14 (40,0)
High expression	15 (42,9)	High expression	21 (60,0)
Total	35 (100)	Total	35 (100)

Hubungan ekspresi CD117 dan EGFR terhadap grading histopatologi AdCC kelenjar liur.

Pada penelitian ini, dari 20 kasus penderita AdCC kelenjar liur yang terekspresi lemah CD117, dijumpai sebanyak 8 kasus (60%) dengan kategori *high grade tumor* dan 12 kasus (40%) dengan kategori *low grade tumor*. Dari 15 kasus penderita AdCC kelenjar liur yang terekspresi kuat CD117, dijumpai sebanyak 3 kasus (20%) dengan kategori *high grade tumor* dan 12 kasus (80%) dengan kategori *low grade tumor*. Setelah dilakukan uji statistika dengan *chi-square* untuk menguji hubungan antara ekspresi CD117 pada penderita AdCC terhadap *grading* histopatologi, maka diperoleh *p-value*=0,281 (*p*>0,05), yang menunjukkan bahwa tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara ekspresi CD117 terhadap *grading* histopatologi AdCC (Tabel 3). Dari 14 kasus penderita AdCC kelenjar liur yang terekspresi lemah EGFR dijumpai sebanyak 6 kasus (42,9%) dengan kategori *high grade tumor* dan 8 kasus (57,1%) dengan kategori *low grade tumor*. Dari 21 kasus penderita AdCC kelenjar liur yang terekspresi kuat EGFR dijumpai sebanyak 5 kasus (23,8%) dengan kategori *high grade tumor* dan 16 kasus (76,2%) dengan kategori *low grade tumor*. Setelah dilakukan uji statistika dengan *Chi Square* untuk menguji hubungan antara ekspresi EGFR pada penderita AdCC terhadap *grading* histopatologi, maka diperoleh *p-value*=0,283 (*p*>0,05), yang menunjukkan bahwa tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR terhadap *grading* histopatologi AdCC (Tabel 4).

Tabel 3. Distribusi ekspresi CD117 penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan grading histopatologi.

Ekspresi CD117	Grading histopatologi		Total	<i>p-value</i> *
	Low grade n (%)	High grade n (%)		
Low expression	12 (60)	8 (40)	20	0,281
High expression	12 (80)	3 (20)	15	
Total	24	11	35	

Tabel 4. Distribusi ekspresi EGFR penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan grading histopatologi.

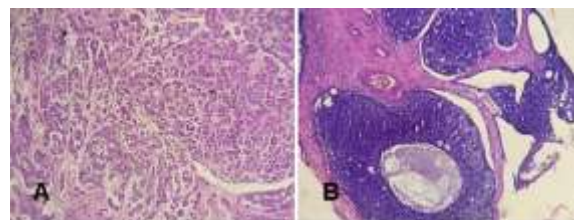
Ekspresi EGFR	Grading histopatologi		Total	<i>p-value</i> *
	Low grade N (%)	High grade N (%)		
Low expression	8 (57,1)	6 (42,9)	14	0,283
High expression	16 (76,2)	5 (23,8)	21	
Total	24	11	35	

Tabulasi silang antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR pada penderita AdCC kelenjar liur.

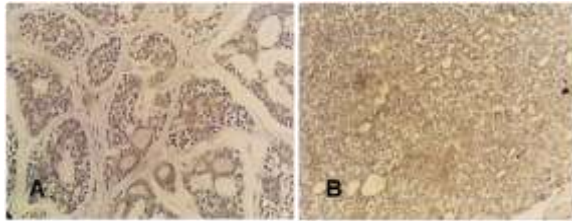
Pada penelitian ini, dilakukan tabulasi silang antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR pada penderita AdCC, dari 20 kasus penderita AdCC kelenjar liur dijumpai sebanyak 14 kasus (70%) dengan CD117 dan EGFR terekspresi lemah/*low expression*, dan sebanyak 6 kasus (30%) dengan ekspresi lemah CD117 dan ekspresi kuat EGFR. Dari 15 kasus penderita AdCC kelenjar liur, seluruhnya terekspresi kuat/*high expression* CD117 dan juga EGFR (100%) dan tidak ada satu pun kasus yang terekspresi kuat CD117 dan dengan ekspresi lemah EGFR. Setelah dilakukan uji statistika McNemar untuk menilai kesesuaian antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR terhadap AdCC kelenjar liur, maka diperoleh *p-value*=0,031 (*p*<0,05), yang menunjukkan adanya kesesuaian yang bermakna antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR terhadap AdCC kelenjar liur (Tabel 5). Adanya kesesuaian tersebut mengartikan bahwa proporsi ekspresi CD117 dan EGFR berbanding lurus pada kasus AdCC di penelitian ini.

Tabel 5. Tabulasi silang antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR pada penderita AdCC kelenjar liur.

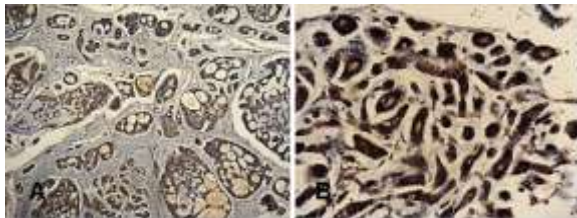
Ekspresi CD117	Ekspresi EGFR		Total	<i>p-value</i> *
	Low expression n (%)	High expression n (%)		
Low expression	14 (70)	6 (30)	20	0,031
High expression	0 (0)	15 (100)	15	
Total	14	21	35	



Gambar 1. A. Histopatologi AdCC dengan pola tubular dan cribriform (H&E, 200X); B. Pola solid (H&E, 100X).



Gambar 2. A. Ekspresi kuat dengan imunohistokimia CD117 pada membran dan/atau sitoplasma sel AdCC yang mempunyai pola tubular dan cribriform yang dikategorikan sebagai *low grade tumor* (200X); B. Pola solid AdCC (*high grade tumor*) yang terekspresi kuat CD117 (200X).



Gambar 3. A dan B. Ekspresi kuat dengan imunohistokimia EGFR pada membran dan/atau sitoplasma sel AdCC pada pola tubular dan cribriform (A. 200X; B. 400X).

DISKUSI

Pada penelitian ini penderita AdCC kelenjar liur yang tercatat dalam rekam medik Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan yang digunakan sebagai sampel adalah sebanyak 35 kasus. Distribusi penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan usia penderita diketahui usia termuda adalah 17 tahun dan usia tertua adalah 72 tahun dengan usia rerata penderita AdCC adalah 46,3 tahun dan simpangan baku 12,7 tahun. Pada Tabel 1, diketahui bahwa kelompok usia >45 tahun dijumpai sebanyak 20 kasus (57,1%) dan kelompok usia ≤45 tahun dijumpai sebanyak 15 kasus (42,9%). Penderita AdCC kelenjar liur dapat dijumpai pada segala usia, dengan frekuensi tinggi pada usia dewasa muda dan tua, khususnya pada dekade ke-5 dan ke-6 kehidupan.^{2,11,16,17} Peneliti terdahulu melaporkan penderita AdCC paling sering dijumpai pada kelompok usia 40-60 tahun sebesar 16/29 kasus (55,2%). Sedang peneliti lain melaporkan berdasarkan usia penderita AdCC bervariasi antara 24-78 tahun, dengan usia rerata 66,3 tahun.¹¹ Adanya variasi berbagai usia ini diperkirakan karena adanya perbedaan faktor etiologi seperti paparan radiasi, merokok dan

defisiensi vitamin A, walaupun faktor-faktor tersebut belumlah jelas.¹ Pada penelitian ini, distribusi penderita AdCC kelenjar liur berdasarkan jenis kelamin terbanyak dijumpai pada perempuan yaitu 21 (60%) kasus dan laki-laki sebanyak 14 kasus (40%). Hal ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa penderita AdCC dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dijumpai.^{1,8} Temuan ini diperkirakan karena salah satu faktor etiologi histogenesis tumor kelenjar liur adalah hormon, dan juga diyakini bahwa perempuan lebih memberi perhatian pada kesehatannya sehingga lebih banyak memeriksakan diri dibandingkan laki-laki.¹ Namun, WHO menyatakan bahwa tidak ada perbedaan predileksi jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada penderita AdCC.^{2,17}

Grading histopatologi AdCC kelenjar liur ditentukan berdasarkan gambaran pola pertumbuhan dari tumor yaitu pola tubular, cribriform dan solid. Pada penelitian ini, menggunakan sistem *grading* Weert S, *et al.* dengan menilai kehadiran komponen solid jaringan AdCC (*S+/-grading system*). Dimana jika dijumpai adanya komponen solid AdCC didefinisikan sebagai *high grade tumor* dan jika dijumpai adanya komponen tubular serta cribriform didefinisikan sebagai *low grade tumor*. Keberadaan berbagai pola histologi AdCC dan hubungannya dengan prognosis buruk masih belum dapat ditetapkan; sedangkan tipe solid AdCC memiliki risiko metastasis limfe lebih tinggi dibandingkan dengan tipe lainnya.^{14,17} Dari 35 sampel penelitian ini, sebanyak 11 kasus AdCC kelenjar liur dikategorikan sebagai *high grade tumor* dan sebanyak 24 kasus AdCC kelenjar liur dikategorikan sebagai *low grade tumor*.

Pada Tabel 2, diketahui jumlah sampel yang terekspresi kuat (*high expression*) CD117 sebanyak 15 kasus dan terekspresi lemah (*low expression*) CD117 sebanyak 20 kasus, dengan rasio perbandingan 1:1,3. Hasil ini berbeda dengan beberapa peneliti sebelumnya melaporkan CD117 terekspresi kuat sebanyak 8 kasus (88,9%) dan terekspresi lemah hanya 1 kasus (11,1%); 34 kasus (91,9%) dari 37 kasus (91,9%).^{10,18} Pada penelitian ini, jumlah sampel yang terekspresi kuat (*high expression*) EGFR sebanyak 21 kasus dan terekspresi lemah (*low expression*) EGFR sebanyak 14 kasus, dengan rasio perbandingan 1,5:1. Beberapa penelitian terdahulu melaporkan pada 23 kasus (85%)

EGFR terekspresi lemah dan 3 kasus EGFR terekspresi kuat; pada 9 kasus EGFR terekspresi kuat dan sebanyak 16 kasus EGFR terekspresi lemah.^{9,12}

Berdasarkan *grading* histopatologi AdCC pada Tabel 3, dari 20 kasus yang terekspresi lemah CD117 dijumpai 12 kasus (60%) *low grade tumor* dan 8 kasus (40%) *high grade tumor*. Dari 15 kasus AdCC yang terekspresi kuat CD117, dijumpai 12 kasus (80%) *low grade tumor* dan 3 kasus (20%) *high grade tumor*. Hasil tersebut memperlihatkan pola histologi AdCC yang dikategorikan *low grade tumor* yaitu pola tubular dan *high grade tumor* pada cribriform. Pola tubular dan cribriform pada AdCC dikaitkan dengan tingkat agresifitas tumor yang lebih rendah daripada pola solid. Hal ini tidak sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang melaporkan berbagai perbedaan ekspresi antara pola tubular, cribriform dan solid; ekspresi CD117 pada AdCC rendah pada pola cribriform dan tinggi pada pola tubular dan solid;¹⁹ tidak terekspresinya CD117 pada pola cribriform (tumor *high grade*) serta adanya metastasis dan usia penderita yang lebih dari 70 tahun;⁹ 25/35 kasus AdCC yang terekspresi CD117 kuat pada pola solid.¹⁸ Setelah dilakukan uji statistik *chi-square*, diperoleh nilai $p=0,281$ ($p>0,05$), yang menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi CD117 dengan *grading* histopatologi AdCC.

Pada Tabel 4, dari 14 kasus yang terekspresi lemah EGFR dijumpai 6 kasus (42,9%) *high grade tumor* dan 8 kasus (57,1%) *low grade tumor*, sedangkan 21 kasus yang terekspresi kuat EGFR dijumpai sebanyak 5 kasus (23,8%) *high grade tumor* dan 16 kasus (76,2%) *low grade tumor*. Hal ini menunjukkan bahwa pada pola tubular dan cribriform lebih terekspresi dengan imunohistokimia EGFR dibandingkan pola solid. Peneliti terdahulu melaporkan sebesar 85% AdCC terekspresi oleh EGFR, tanpa melihat pola histologi AdCC, dan menyarankan penggunaan anti EGFR pada penanganan AdCC.¹² Hasil ini mungkin dapat disarankan untuk melihat pola histologi AdCC sebelum pemberian terapi. Setelah dilakukan uji statistik *chi-square*, diperoleh nilai $p=0,283$ ($p>0,05$), yang menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan *grading* histopatologi AdCC.

Pada Tabel 5, dilakukan tabulasi silang antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR pada AdCC, dari 20 kasus penderita AdCC kelenjar liur dijumpai sebanyak 14 kasus (70%) dengan ekspresi lemah (*low expression*) CD117 dan EGFR dan sebanyak 6 kasus (30%) dengan ekspresi lemah CD117 dan ekspresi kuat EGFR. Dari 15 kasus penderita AdCC kelenjar liur, seluruhnya terekspresi kuat (*high expression*) CD117 dan EGFR (100%). Tidak ada kasus yang dijumpai dengan ekspresi kuat CD117 dengan ekspresi lemah EGFR. Setelah dilakukan uji statistika McNemar, diperoleh $p=0,031$ ($p<0,05$), yang menunjukkan adanya nilai yang bermakna untuk kesesuaian antara ekspresi CD117 dan ekspresi EGFR terhadap AdCC kelenjar liur. Artinya dijumpai proporsi yang sama pada ekspresi CD117 dan juga EGFR pada kasus AdCC, ketika dijumpai ekspresi kuat pada CD117 maka diharapkan tampilan ekspresi yang serupa dengan imunohistokimia EGFR. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa *overexpression* dari EGFR dan tidak terekspresinya CD117 berhubungan dengan *high grade tumor* AdCC.⁹

KESIMPULAN

Ekspresi CD117 dan EGFR memiliki proporsi yang sama pada AdCC kelenjar liur. Namun, ekspresi CD117 dan EGFR tidak berhubungan secara bermakna dengan *grading* histopatologi AdCC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tabatabai SH, Tafti MA, Rafiei B. Primary malignant epithelial salivary gland tumors in an Iranian population: A retrospective study of 81 cases. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015; 19: 47-52.
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumor: Tumors of the Salivary Glands*. Lyon: IARC Press, 2005. Chapter 5. p. 209-253.
3. Merung MPJ. *Gambaran Histopatologi Tumor Kelenjar Liur di Manado*. 2014.
4. Iman W. *Profil Penderita Tumor Kelenjar Liur di RSUP Prof Dr. Kandou Manado*. 2016.
5. Lisnawati, Stephanie M, Hamdani C. *Diagnostic accuracy and cytomorphology*

- analysis of fine-needle aspiration of salivary glands. *Med J Indones.* 2012; 21: 92-96.
6. Zhu S, Schuerch C, Hunt J. Review and Updates of Immunohistochemistry in Selected Salivary Gland and Head and Neck Tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139:55-66.
 7. Jaso J, Malhotra R. Adenoid Cystic Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135: 511-5.
 8. Andreadis D, Epivatianos A, Pouloupoulos A, Nomikos A, Papazoglou G, Antoniadis D, *et al.* Detection of C-KIT (CD117) molecule in benign and malignant salivary gland tumours. *Oral Oncol.* 2006; 42: 57-65.
 9. Ettl T, Schwarz S, Kleinsasser N, Hartmann A, Reichert TE, Driemel O. Overexpression of EGFR and absence of C-KIT expression correlate with poor prognosis in salivary gland carcinomas. *Histopathol.* 2008; 53: 567-77.
 10. Cros J, Sbidian E, Hans S, Roussel H, Scotte F, Tartour E, *et al.* Expression and mutational status of treatment-relevant targets and key oncogenes in 123 malignant salivary gland tumours. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2624-9.
 11. Salehinejad J, Mohtasham N, Bagherpour A. Evaluation of c-kit protein (CD117) expression in common salivary gland neoplasms. *J Oral Max Path.* 2014; 18: 177-82.
 12. Vered M, Braunstein E, Buchner A. Immunohistochemical study of epidermal growth factor receptor in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Head Neck.* 2002; 24: 632-6.
 13. Bell D, Roberts D, Kies M, Rao P, Weber RS, El-Naggar AK. Cell-type dependent biomarkers expression in adenoid cystic carcinoma (ACC): biological and therapeutic implications. *Cancer.* 2011; 116: 5749-56.
 14. Weert S, Waal I, Witte BI, Leemans RC, Bloemena E. Histopathological grading of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Analysis of currently used grading systems and proposal for a simplified grading scheme. *Oral Oncol.* 2015; 51: 71-6.
 15. Rokita M, Stec R, Bodnar L, Charkiewicz R, Korniluk J, Smoter M, *et al.* Overexpression of epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in colorectal cancer on the basis of the Allred scoring system. *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 967-76.
 16. Luukkaa H. Salivary Gland Cancer in Finland. *Med Odontologica.* 2010
 17. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, *et al.* Adenoid cystic carcinoma of the head and neck-An update. *Oral Oncol.* 2015; 51: 652-61
 18. Ahmed MM, Abo-Hager EA. Differential expression of c-kit and CD43 in histological subtypes of adenoid cystic carcinoma of salivary gland. 2010: 27-34.
 19. Mino M, Pilch BZ, Paquin WC. Expression of KIT (CD117) in neoplasms of the head and neck: An ancillary marker for adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol.* 2003; 16: 1224-31.