



Artikel Penelitian

**EKSPRESI VEGF DAN ENDOGLIN SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK PADA BERBAGAI  
DERAJAT HISTOPATOLOGIK DAN KLASIFIKASI  
MOLEKULER PADA *INVASIVE BREAST CARCINOMA  
OF NO SPECIAL TYPE***

***EXPRESSION OF VEGF AND ENDOGLIN AS A PROGNOSTIC FACTOR IN VARIOUS  
HISTOPATHOLOGICAL DEGREE AND MOLECULAR  
CLASSIFICATION IN INVASIVE BREAST CARCINOMA  
OF NO SPECIAL TYPE***

**Adi Arianto<sup>a,b</sup>, Siti Amarwati<sup>c</sup>, Ika Pawitra Miranti<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Residen PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

<sup>b</sup>Dosen Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Batam, Kepulauan Riau, Indonesia

<sup>c</sup>Konsultan PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

<sup>d</sup>Dosen pengajar PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

#### Histori Artikel

Diterima: 16 Juli 2020

Revisi: 28 Juli 2020

Terbit:

#### ABSTRAK

*Invasive carcinoma of no special type* adalah tipe karsinoma invasif payudara yang paling umum. Angiogenesis merupakan faktor prognostik pada kanker payudara karena berpengaruh pada faktor pertumbuhan, invasi dan metastasis tumor, dapat dideteksi dengan ekspresi VEGF dan Endoglin. Desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel adalah blok parafin didiagnosis sebagai *Invasive carcinoma of no special type* derajat 1, 2 dan 3 serta klasifikasi molekuler Luminal A, Luminal B, Her-2 (+) dan *triple-negative* di laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi, dilanjutkan pengecatan VEGF dan Endoglin. Ekspresi VEGF skor 0-2 (negatif), 3-4 (positif), 5-6 (positif kuat). Ekspresi endoglin positif sebagai endapan linear tipis di membran dan sitoplasma sel endotel di pembuluh mikro. Korelasi antar variabel dianalisis dengan uji korelasi Spearman. Terdapat korelasi bermakna antara ekspresi VEGF dengan klasifikasi molekuler,  $p = 0,042$  ( $p < 0,05$ ),  $r = 0,373$ . Terdapat korelasi, tapi tidak bermakna antara ekspresi VEGF dengan derajat histopatologik,  $p = 0,749$  ( $p > 0,05$ ),  $r = -0,061$ , ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler,  $p = 0,543$  ( $p > 0,05$ ),  $r = 0,116$ , ekspresi Endoglin dengan derajat histopatogik,  $p = 0,965$  ( $p > 0,05$ ),  $r = -0,008$ . VEGF dan Endoglin memiliki peran sebagai faktor prognostik pada *Invasive breast carcinoma of no special type*.

#### Kata Kunci

NST, VEGF, Endoglin, histopatologik, klasifikasi.

#### ABSTRACT

*Invasive carcinoma of no special type* is the most common type of breast carcinoma. Angiogenesis is a prognostic factor in breast cancer because effects growth, invasion and metastasis, detected by VEGF and Endoglin. Observational analytic research design with *cross-sectional* approach. Samples were paraffin blocks diagnosed as *Invasive carcinoma of no special type* grade 1, 2 and 3 with molecular classifications of Luminal A, Luminal B, Her-2 (+) and *triple-negative* in the Laboratory of Anatomical Pathology dr. Kariadi, continued by VEGF and Endoglin staining.

**Korespondensi**

Tel. 081364523377

Email:  
adiarianto78@yahoo.com

*VEGF expression scores 0-2 (negative), 3-4 (positive), 5-6 (strong positive). Endoglin expression as thin linear deposits in the membrane and cytoplasm of endothelial cells in micro vessels. Correlation between variables analyzed by Spearman correlation. There was a significant correlation between VEGF expression and molecular classification,  $p = 0.042$  ( $p < 0.05$ ),  $r = 0.373$ . There is a correlation, but not significant between VEGF expressions and histopathological grading,  $p = 0.749$  ( $p > 0.05$ ),  $r = -0.061$ , Endoglin expressions and molecular classification,  $p = 0.543$  ( $p > 0.05$ ),  $r = 0.116$ , Endoglin expression and histopathological grading,  $p = 0.965$  ( $p > 0.05$ ),  $r = -0.008$ . VEGF and Endoglin have a role as prognostic factors in Invasive breast carcinoma of no special type.*

---

## PENDAHULUAN

Insidensi kanker pada wanita, berdasarkan data dari GLOBOCAN 2018 meliputi: kanker payudara (24,2 %), kanker kolorektum (9,5 %), kanker paru-paru (8,4 %), kanker cervix uteri (6,6 %) dan kanker thyroid (5,1 %). Pada tahun 2018, diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara, yaitu sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan wanita.<sup>1</sup> *International Agency for Research on Cancer* (IARC) melaporkan pada tahun 2018, insiden kanker pada perempuan di Indonesia tertinggi adalah kanker payudara sebesar 42.1 per 100 ribu penduduk diikuti kanker serviks sebesar 23 per 100 ribu penduduk. Untuk angka kematian, IARC mengeluarkan estimasi sebesar 17 per 100 ribu penduduk untuk kanker payudara.<sup>2</sup> Berdasarkan data dari dinas propinsi Jawa Tengah ditemukan kasus penyakit kanker sebanyak 11.341 kasus pada tahun 2012, yang terdiri atas karsinoma mammae 4.206 kasus (37,09%), karsinoma hepar 2.755 (24,29%), karsinoma servik 2.259 kasus (19,92%) dan karsinoma paru 2.121 kasus (18,70%).<sup>3</sup> Penderita kanker payudara kota Semarang mencapai 3.590 kasus, dengan rincian 16 kasus pada laki-laki dan 3.574 kasus pada perempuan.<sup>4</sup>

Tumor payudara yang paling sering didapat adalah jenis *invasive breast carcinoma of no special type*, meliputi 75% dari keseluruhan karsinoma invasif pada

payudara. *Invasive breast carcinoma of no special type* adalah keganasan yang terjadi pada sel-sel epitel duktus payudara yang ditandai adanya invasi ke jaringan sekitar dan kecenderungan metastasis ke tempat lain.<sup>5</sup> Menurut klasifikasi St. Gallen, peneliti membagi klasifikasi molekular kanker payudara menjadi kelompok Luminal A, Luminal B, HER-2 overekspresi dan *Triple negative*.<sup>6</sup> Berdasarkan referensi yang ada menyebutkan subtipe luminal A terjadi pada 50%-60% kanker payudara, subtipe luminal B terjadi pada 10%-20% kasus, subtipe HER-2 overekspresi terjadi pada 5%-20% kasus, dan *Triple-negative* pada 10%-20% kasus.<sup>7</sup>

Pertumbuhan suatu tumor memerlukan proses angiogenesis. Angiogenesis adalah proses yang mengarah pada pembentukan pembuluh darah baru dari jaringan pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya, yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor, invasi, dan metastasis.<sup>8</sup> Angiogenesis telah terbukti menjadi aspek yang penting dalam pertumbuhan suatu tumor dan metastasis. Proses induksi angiogenesis oleh tumor merupakan proses yang dikendalikan, dipengaruhi oleh faktor angiogenik dan angiostatik yang melibatkan interaksi kompleks antara tumor dan sel endotelial. Diantara banyak faktor angiogenik yang ditemukan, *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah mitogen spesifik sel endotel yang paling

kuat yang memainkan peran kunci dalam proses angiogenesis yang kompleks. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) menjadi mediator angiogenesis yang kuat, memainkan peran utama dalam pertumbuhan lokal serta metastasis dari banyak tumor padat termasuk kanker payudara.<sup>1</sup> Sekitar 72-98% kanker payudara positif untuk ekspresi VEGF (imunohistokimia).<sup>9</sup> Penelitian lain telah menunjukkan korelasi antara ekspresi VEGF dan kepadatan vaskular. VEGF diproduksi oleh banyak sel tumor termasuk sel kanker payudara dan beberapa data menunjukkan bahwa konten VEGF sel tumor berkorelasi dengan prognosis pasien dengan kanker payudara.<sup>10</sup>

*Microvascular density* (MVD) telah menjadi standar emas morfologis untuk menilai neovaskularisasi pada tumor manusia. Endoglin telah terbukti lebih unggul dari CD34 dan CD31 dalam evaluasi neovaskularisasi karena memiliki afinitas yang lebih besar untuk sel endotel pada jaringan angiogenik yang berhubungan dengan tumor, sedangkan CD34 dan CD31 bereaksi tidak spesifik dengan pembuluh normal dan patologi. Endoglin memiliki potensi untuk digunakan sebagai penanda prediktif untuk agen anti-angiogenik; penargetan Endoglin juga bisa menjadi strategi antikanker yang potensial.<sup>11</sup> Kepadatan *microvessel* Endoglin yang tinggi berkorelasi dengan prognosis yang

buruk dalam studi klinis kanker payudara. Berbagai studi penelitian menyatakan, peran dari antibodi monoklonal Endoglin akan semakin meningkat ketika terjadi resistensi dalam pemberian anti-VEGF, apabila jalur VEGF terjadi hambatan maka akan menginduksi faktor *inducible hypoxia* yang akan meningkatkan ekspresi Endoglin, oleh karenanya menggabungkan terapi antibodi anti-Endoglin dengan pengobatan anti-VEGF adalah pendekatan yang menarik.<sup>12</sup>

Suatu penelitian menyimpulkan bahwa VEGF berperan pada angiogenesis dan metastasis kelenjar getah bening aksila pada *invasive carcinoma NST grade 3*. Terdapat korelasi antara ekspresi VEGF dengan kepadatan mikro-vaskuler (CD31) dan metastasis kelenjar getah bening aksila. Peningkatan ekspresi VEGF seiring dengan peningkatan kepadatan mikrovaskuler dan metastasis kelenjar getah bening aksila.<sup>13</sup> Penelitian lain menyimpulkan bahwa Endoglin (CD105) tidak dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada pasien dengan kanker payudara stadium lanjut, pasien CD105 yang tinggi memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien CD105 yang rendah atau negatif, dan ekspresi CD105 berkorelasi dengan usia dan PR.<sup>14</sup> Penelitian lain menyimpulkan bahwa kombinasi penggunaan anti Endoglin dan terapi antibodi monoklonal VEGF pada kanker terjadi peningkatan respons pada pasien

dengan ditandai dengan pengurangan tumor yang signifikan dibandingkan dengan pada kanker yang hanya diterapi dengan antibodi monoklonal VEGF saja.<sup>15</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan ekspresi VEGF dan Endoglin sebagai faktor prognostik pada berbagai derajat histopatologik dan klasifikasi molekuler *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2018.

#### **METODE**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskripsi analitik, dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi dengan menggunakan blok parafin yang telah didiagnosis secara histopatologik sebagai *invasive carcinoma of no special type (invasive carcinoma NST)* derajat 1, 2 dan 3 di RSUP dr. Kariadi pada tahun 2018. Blok parafin tersebut juga telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia ER, PR, HER2 dan Ki-67, lalu dikelompokkan berdasarkan klasifikasi molekuler menjadi kelompok Luminal A, Luminal B, Her-2 (+) dan *Triple negative*.

Penelitian ini menggunakan 30 sediaan histopatologi *invasive carcinoma of no special type (invasive carcinoma NST)* dalam bentuk slide HE, slide

imunohistokimia ER, PR, HER-2 dan Ki-67 serta blok parafin.

Penelitian ini menggunakan pulasan imunohistokimia VEGF dengan antibodi *monoclonal* VEGF, Merk ABClonal. Catalog No. A17877 dan terpulas positif pada sitoplasma sel tumor. Pewarnaan sitoplasma sel tumor VEGF dinilai dengan menggabungkan persentase dan intensitas sel-sel tumor yang diwarnai di antara sel-sel ganas total. Persentase sel-sel terwarnai dinilai menggunakan skala 4 point, yaitu: 0 jika kurang dari 10% sel-sel tumor terwarnai, 1 jika 10-25% sel-sel tumor terwarnai, 2 jika 25-50% diwarnai dan 3 jika lebih banyak dari 50% terwarnai. Intensitas pewarnaan juga dinilai menggunakan skala 4 poin, yaitu: 0: Tanpa pewarnaan, 1: Kuning muda, 2: Cokelat dan 3: Cokelat gelap. Skor gabungan dihitung dengan menambahkan skala individu dari persentase sel positif dan intensitas sel yang diwarnai (kisaran 0-6). Skor gabungan dinilai sebagai berikut: 0-2: Pewarnaan negatif (-), 3 dan 4: Pewarnaan positif (+) dan 5 dan 6: Pewarnaan positif yang kuat (++)

Pulasan Endoglin dengan antibodi *monoclonal*, Merck KGaA, Darmstadt. Anti-Endoglin, clone P3D1 terpulas pada membran endotel pembuluh darah. Ekspresi Endoglin biasanya ditentukan sebagai Endoglin positif diamati sebagai endapan linear tipis pada membran dan sitoplasma sel endotel dalam pembuluh

mikro. Median jumlah *microvessel* dipilih sebagai nilai *cut-off* untuk mendefinisikan kelompok rendah dan tinggi. Rendah bila <nilai *cut-off* nilai median jumlah *microvessel* yang terwarnai. Tinggi bila  $\geq$ nilai *cut-off* median jumlah *microvessel* yang terwarnai. Jumlah pembuluh darah dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler dengan pembesaran 400x pada 5 area *hot spot* intra tumoral. Kepadatan mikrovaskuler dinyatakan dalam rata-rata jumlah pembuluh darah dari kelima area *hot spot* tersebut. Ekspresi VEGF dan Endoglin dibaca oleh 2 orang ahli patologi anatomi yang independen.

Uji korelasi Spearman dilakukan untuk menguji korelasi skor VEGF dan Endoglin dengan derajat histopatologik dan klasifikasi molekular.

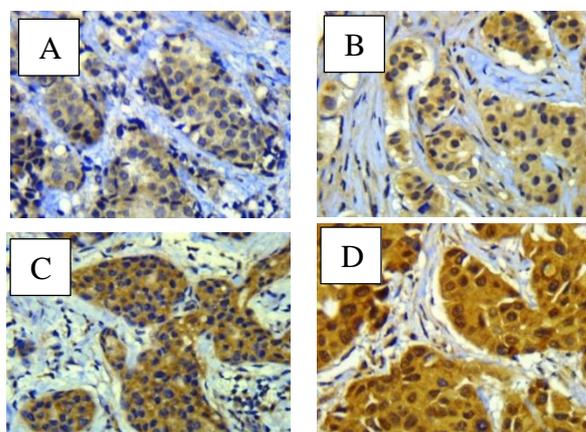
Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP dr. Kariadi Semarang.

## HASIL

Berdasarkan tabel 1 didapatkan gambaran ekspresi VEGF kelompok Positif kuat, tertinggi pada Triple negative (26,67%), lalu diikuti dengan HER-2 (+) positif (23,33%), Luminal A (16,67%) dan Luminal B (16,67 %).

**Tabel 1. Hasil ekspresi VEGF dari total penderita yang diteliti dengan *Invasive carcinoma of no special type* berdasarkan klasifikasi molekular.**

Klasifikasi molekular	Negatif (%)	Positif (%)	Positif kuat (%)	Total (%)
Luminal A	0 (0)	2 (6,67)	5 (16,67)	7 (23,33)
Luminal B	0 (0)	3 (10,00)	5 (16,67)	8 (26,67)
HER-2 (+) positif	0 (0)	0 (0)	7 (23,33)	7 (23,33)
Triple negatif	0 (0)	0 (0)	8 (26,67)	8 (26,67)
Total	0 (0)	5 (16,67)	25 (83,3)	30 (100)



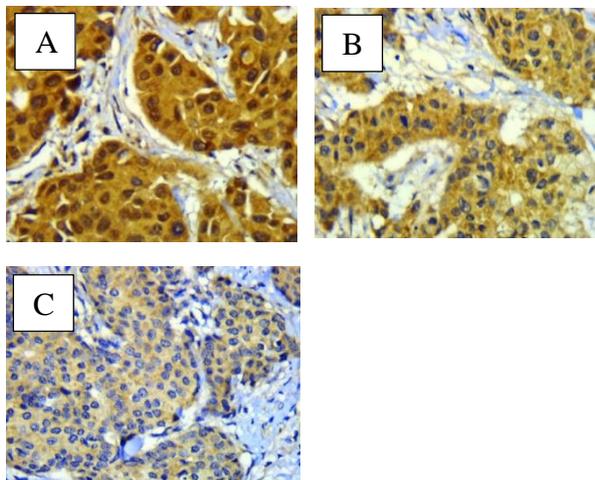
A. Ekspresi VEGF pada Luminal A.  
B. Ekspresi VEGF pada Luminal B.  
C. Ekspresi VEGF pada HER-2 (+).  
D. Ekspresi VEGF pada *Triple negative*

**Gambar 1. Ekspresi VEGF pada sel tumor payudara (Immunohistokimia, pembesaran 400X).**

Berdasarkan tabel 2 didapatkan hasil ekspresi VEGF kelompok Positif kuat, tertinggi pada Derajat 2 (36,67%), diikuti dengan Derajat 3 (26,67%) dan derajat 1 (20%).

**Tabel 2. Hasil ekspresi VEGF dari total penderita yang diteliti dengan *Invasive carcinoma of no special type* berdasarkan derajat histopatologik.**

Derajat histopatologik	Negatif (%)	Positif (%)	Positif kuat (%)	Total (%)
Derajat 1	0 (0)	1 (3,33)	6 (20,00)	7 (23,33)
Derajat 2	0 (0)	2 (6,67)	11 (36,67)	13 (43,33)
Derajat 3	0 (0)	2 (6,67)	8 (26,67)	10 (33,33)
Total	0 (0)	5 (16,7)	25 (83,3)	30 (100)



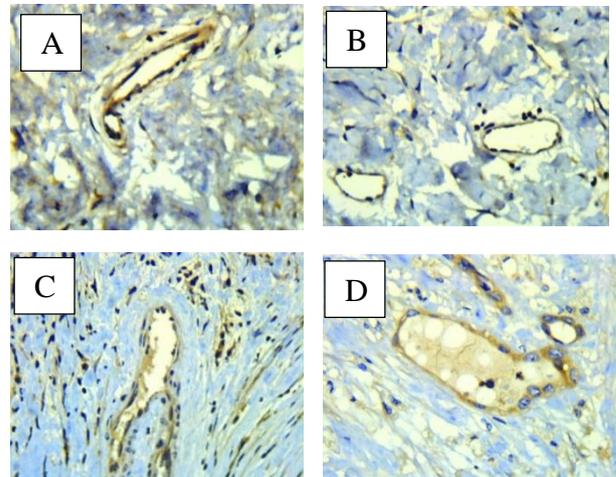
A. Ekspresi VEGF pada Derajat 1.  
B. Ekspresi VEGF pada Derajat 2.  
C. Ekspresi VEGF pada Derajat 3.

**Gambar 2. Ekspresi VEGF pada sel tumor payudara (Immunohistokimia, pembesaran 400X).**

Berdasarkan tabel 3 didapatkan gambaran ekspresi Endoglin, kelompok ekspresi Tinggi pada Luminal A (16,67%), diikuti HER-2 (+) positif (16,67%), Triple negative (16,67%) dan Luminal B (13,33%), sedangkan hasil ekspresi Rendah pada Luminal B (13,33%).

**Tabel 3. Hasil ekspresi Endoglin dari total penderita yang diteliti dengan *Invasive carcinoma of no special type* berdasarkan klasifikasi molekuler.**

Klasifikasi molekuler	Rendah (%)	Tinggi (%)	Total (%)
Luminal A	2 (6,67)	5 (16,67)	7 (23,33)
Luminal B	4 (13,33)	4 (13,33)	8 (26,67)
HER-2 (+) positif	2 (6,67)	5 (16,67)	7 (23,33)
Triple Negatif	3 (10,00)	5 (16,67)	8 (26,67)
Total	11 (36,7)	19 (63,3)	30 (100)



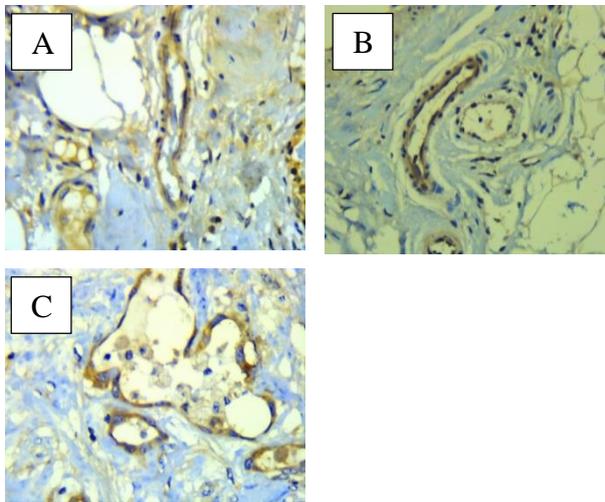
A. Ekspresi Endoglin pada Luminal A.  
B. Ekspresi Endoglin pada Luminal B.  
C. Ekspresi Endoglin pada HER-2 (+).  
D. Ekspresi Endoglin pada *Triple negative*

**Gambar 3. Ekspresi Endoglin pada sel endotel pembuluh darah (Immunohistokimia, pembesaran 400X).**

Berdasarkan tabel 4 di atas didapatkan gambaran ekspresi Endoglin, hasil ekspresi Tinggi pada Derajat 3 (26,67%), diikuti dengan Derajat 2 (20,00%) dan Derajat 1 (16,67%), sedangkan hasil ekspresi Rendah pada derajat 2 (23,33%), diikuti dengan derajat 1 (6,67%) dan derajat 3 (6,67%).

**Tabel 4. Hasil ekspresi Endoglin dari total penderita yang diteliti dengan *Invasive carcinoma of no special type* berdasarkan derajat histopatologik.**

Derajat histopatologik	Rendah (%)	Tinggi (%)	Total (%)
Derajat 1	2 (6,67)	5 (16,67)	7 (23,33)
Derajat 2	7 (23,33)	6 (20,00)	13 (43,33)
Derajat 3	2 (6,67)	8 (26,67)	10 (33,33)
Total	11(36,67)	19 (63,33)	30 (100)



A. Ekspresi Endoglin pada Derajat 1.  
B. Ekspresi Endoglin pada Derajat 2.  
C. Ekspresi Endoglin pada Derajat 3

**Gambar 4. Ekspresi Endoglin pada sel endotel pembuluh darah (Immunohistokimia, pembesaran 400X).**

Pada tabel 5, didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat histopatologik pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan melakukan uji statistik dengan uji korelasi Spearman's; didapatkan hasil nilai  $p = 0,749$  ( $p > 0,05$ ) dan  $r = -0,061$ . Hasil ini dapat menyimpulkan bahwa terdapat hubungan,

namun tidak bermakna antara ekspresi VEGF dengan derajat histopatologik.

Pada tabel 6, didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF dengan klasifikasi molekuler pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan melakukan uji statistik dengan uji korelasi Spearman's; didapatkan hasil nilai  $p = 0,042$  ( $p < 0,05$ ) dan  $r = 0,373$ . Hasil ini dapat menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan positif dengan kekuatan hubungan sedang antara ekspresi VEGF dengan klasifikasi molekuler.

Pada tabel 7, didapatkan hubungan antara ekspresi Endoglin dengan derajat histopatologik pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan melakukan uji statistik dengan uji korelasi Spearman's; didapatkan hasil nilai  $p = 0,543$  ( $p > 0,05$ ) dan  $r = 0,116$ . Hasil ini dapat menyimpulkan bahwa terdapat hubungan, namun tidak bermakna antara ekspresi Endoglin dengan derajat histopatologik.

Pada tabel 8, didapatkan hubungan antara ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan melakukan uji statistik dengan uji korelasi Spearman's; didapatkan hasil nilai  $p = 0,965$  ( $p > 0,05$ ) dan  $r = -0,008$ . Hasil ini dapat menyimpulkan bahwa terdapat hubungan, namun tidak bermakna antara ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler.

**Tabel 5. Hasil uji korelasi skor VEGF terhadap derajat histopatologik**

Skor VEGF	Derajat Histopatologik						p	r
	Derajat 1		Derajat 2		Derajat 3			
	n	%	n	%	n	%		
Positif	1	3,33	1	3,33	2	6,67	0,749	-0,061
Positif kuat	6	20,00	12	40,00	8	26,67		

Keterangan : Korelasi spearman's;  $p = 0,749$  ( $p > 0,05$ ) dan  $r = -0,061$ . Terdapat korelasi tapi tidak bermakna.

**Tabel 6. Hasil uji korelasi skor VEGF terhadap klasifikasi molekular**

Skor VEGF	Klasifikasi Molekular								p	r
	Luminal A		Luminal B		HER-2 (+) Positif		Triple Negatif			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Positif	1	33,33	2	6,67	0	0	0	0	0,042	0,373
Positif kuat	6	20,00	6	20	7	23,33	8	26,67		

Keterangan : Korelasi spearman's;  $p = 0,042$  ( $p < 0,05$ ) dan  $r = 0,373$ . Terdapat korelasi bermakna, kekuatan korelasi sedang.

**Tabel 7. Hasil uji korelasi skor Endoglin terhadap derajat histopatologik**

Skor Endoglin	Derajat Histopatologik						p	r
	Derajat 1		Derajat 2		Derajat 3			
	n	%	n	%	n	%		
Rendah	2	10,00	7	23,33	2	6,67	0,965	-0,008
Tinggi	5	13,33	6	20,00	8	26,67		

Keterangan : Korelasi spearman's;  $p = 0,965$  ( $p > 0,05$ ) dan  $r = -0,008$ . Terdapat korelasi tapi tidak bermakna.

**Tabel 8. Hasil uji korelasi skor Endoglin terhadap klasifikasi molekular**

Skor Endoglin	Klasifikasi Molekular								p	r
	Luminal A		Luminal B		HER-2 (+) Positif		Triple Negatif			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Rendah	2	6,67	4	13,33	2	6,67	3	10,00	0,543	0,116
Tinggi	5	16,67	4	13,33	5	16,67	5	16,67		

Keterangan : Korelasi spearman's;  $p = 0,543$  ( $p > 0,05$ ) dan  $r = 0,116$ . Terdapat korelasi tapi tidak bermakna.

## DISKUSI

Berdasarkan hasil penelitian di atas didapatkan gambaran ekspresi VEGF kelompok Positif kuat, tertinggi pada *Triple negative* (26,67%), lalu diikuti dengan HER-2 (+) positif (23,33%), Luminal A (16,67%) dan Luminal B (16,67 %). Adapun hubungan antara ekspresi VEGF dengan klasifikasi molekuler pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan uji korelasi Spearman's; didapatkan hasil hubungan yang signifikan positif dengan kekuatan hubungan sedang.

Hasil penelitian ini sesuai dengan studi yang meneliti 1.788 pasien yang telah didiagnosis *invasive breast carcinoma*. Studi ini menjelaskan bahwa hasil Ekspresi VEGF overekspresi pada Luminal B, HER-2 dan *triple negative* dibandingkan dengan Luminal A.<sup>10</sup> Studi tersebut menyimpulkan bahwa meningkatnya ekspresi VEGF dalam sel kanker payudara *triple negative* karena kandungan *serum amyloid A activating factor-1* (SAF-1) yang tinggi yang menempati promotor VEGF. Berkurangnya ekspresi VEGF dalam sel kanker payudara disebabkan karena inhibisi SAF-1 endogen oleh *shRNA mediated gene silencing* yang selanjutnya akan merusak fungsi angiogenesis dari VEGF.<sup>16</sup>

Pada penelitian lain didapatkan hasil yang berbeda, penelitian tersebut meneliti 96 pasien yang telah didiagnosis karsinoma payudara, menjelaskan bahwa terdapat

perbedaan ekspresi dari VEGF-C, VEGFR-3 dan D2-40 pada berbagai tipe molekuler dari karsinoma payudara.<sup>17</sup> Ekspresi tertinggi dari marker tersebut dijumpai pada sub tipe HER-2 dan Luminal B, sedangkan yang terendah pada tipe *triple negative/basal-like subtype*.<sup>17</sup> Luminal A memiliki prognosis yang baik dan biasanya pada grade rendah dan ER positif. Prognosis Luminal B lebih buruk daripada Luminal A dan respons terhadap terapi endokrin dan kemoterapi bervariasi. Ekspresi berlebihan HER2 menyiratkan prognosis yang buruk dan menunjukkan sensitivitas tertinggi terhadap terapi trastuzumab (Herceptin). *Triple negative* umumnya memiliki prognosis yang buruk dan tidak memiliki respons terhadap terapi endokrin atau trastuzumab, tetapi tampaknya merupakan kemoterapi berbasis platinum yang sensitif dan inhibitor polimerase poli (*adenosin difosfat-ribosa*).<sup>18</sup>

### Hubungan ekspresi VEGF dengan derajat histopatologik

Berdasarkan hasil penelitian di atas didapatkan hasil ekspresi VEGF kelompok Positif kuat, tertinggi pada Derajat 2 (36,67%), diikuti dengan Derajat 3 (26,67%) dan derajat 1 (20%). Hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat histopatologik pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan melakukan uji statistik dengan uji korelasi

Spearman's; didapatkan hasil terdapat hubungan, namun tidak bermakna.

Hasil studi ini sesuai dengan penelitian pada 50 blok parafin pasien yang telah didiagnosis *breast carcinoma* yang menyimpulkan bahwa hasil ekspresi VEGF overekspresi pada derajat 2 (62,85%).<sup>19</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian kepada 34 pasien yang menderita *carcinoma mammae* yang menyimpulkan bahwa ekspresi VEGF overekspresi pada derajat 2 (47,05%), diikuti dengan derajat 3 (44,11%) dan derajat 1 (8,82%).<sup>20</sup> Hasil penelitian ini juga didukung dengan studi yang meneliti 30 pasien yang telah didiagnosis karsinoma payudara. Studi tersebut menyimpulkan bahwa ekspresi VEGF positif kuat pada derajat 2 (100%), diikuti dengan derajat 3 (61,9%) dan derajat 1 (50%) dan secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi VEGF dengan derajat tumor.<sup>21</sup>

Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian pada 20 blok *parafin-embedded* dari pasien dengan diagnosis karsinoma payudara, dimana hasil penelitian tersebut menyimpulkan ekspresi VEGF tertinggi pada derajat I (80%), diikuti derajat II (71%) dan derajat III (50%).

Penelitian ini menjelaskan bahwa secara immunohistokimia terdapat hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat tumor, dimana ekspresi VEGF tinggi pada tumor grade rendah dan menurun pada

grade yang lebih tinggi. Koceny *et al.* pada tahun 2004 juga mendapatkan hal yang sama, dimana mereka menyimpulkan bahwa ekspresi VEGF rendah pada derajat yang tinggi. Hal ini menjelaskan bahwa VEGF memiliki peran yang penting pada tahap awal dari tumor, dimana proses angiogenesis sangat penting pada awal perkembangan tumor, lalu ekspresi VEGF menurun sehubungan dengan munculnya faktor angiogenik lainnya seperti *Platelet-Derived Endothelial Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor* (TGF), ekspresi keduanya lebih tinggi pada karsinoma payudara tahap lanjut dan keduanya memiliki aktivitas angiogenik yang penting. Penelitian tersebut juga menyimpulkan ekspresi dari VEGF dapat digunakan sebagai marker prediksi sebagai prognosis, dimana terjadi penurunan ekspresi VEGF terjadi pada derajat tumor yang lebih lanjut.<sup>22</sup>

Hasil dari penelitian ini berbeda dengan penelitian lainnya yang menyimpulkan 52 dari 57 kasus (91,2%) memiliki hasil VEGF positif. Ekspresi VEGF berkorelasi positif dengan tingkat tumor, ukuran tumor dan berkorelasi negatif dengan ER ( $p < 0,005$ ) dan HER-2/neu. Korelasi yang signifikan juga ditemukan pada korelasi berdasarkan tipe tumor ( $p < 0,005$ ). *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang kuat, tercatat di antara persentase yang lebih tinggi (53%) dari

karsinoma payudara (grade 3), dimana memiliki diferensiasi yang buruk dan berkorelasi positif. Dalam kasus stadium tumor, 21,7% tumor yang memiliki stadium III atau lebih menunjukkan ekspresi VEGF yang kuat, sedangkan hanya 9% dari tumor stadium II yang terdeteksi sangat positif. Meskipun stadium tumor berkorelasi positif dengan ekspresi VEGF tetapi secara statistik tidak signifikan.<sup>1</sup>

### **Hubungan Ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, didapatkan gambaran ekspresi Endoglin, kelompok ekspresi Tinggi pada Luminal A (16,67%), diikuti HER-2 (+) positif (16,67%), *Triple negative* (16,67%) dan Luminal B (13,33%), sedangkan hasil ekspresi Rendah pada Luminal B (13,33%), diikuti *Triple negative* (10%), Luminal A (6,67%), HER-2 (+) positif (6,67%). Adapun hubungan antara ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler pada *invasive breast carcinoma of no special type* dengan melakukan uji statistik dengan uji korelasi Spearman's; didapatkan hasil terdapat hubungan, namun tidak bermakna antara ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler.

Hasil penelitian ini sesuai dengan studi yang meneliti 142 pasien dengan karsinoma payudara yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi endoglin dengan berbagai klasifikasi molekuler dari

klasifikasi molekuler, studi ini juga mendapatkan hasil ekspresi endoglin tertinggi pada klasifikasi molekuler *triple negative*, dibandingkan klasifikasi molekuler lainnya.<sup>23</sup> Studi lain yang meneliti 161 pasien dengan karsinoma payudara juga menyimpulkan bahwa studi ini tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam tumor angiogenesis pada berbagai sub tipe molekuler pada kanker payudara. Studi ini juga menyimpulkan bahwa ekspresi endoglin tertinggi pada klasifikasi molekuler *triple negative*, dibandingkan klasifikasi molekuler lainnya.<sup>24</sup>

Hasil penelitian ini berbeda dengan studi pada 34 pasien dengan diagnosis karsinoma payudara, dimana berdasarkan hasil pewarnaan endoglin disimpulkan Endoglin berkorelasi positif dengan ekspresi HER-2, dan negatif dengan kelompok ekspresi reseptor hormon. Dikarenakan ekspresi endoglin tinggi berkorelasi dengan proliferasi sel tumor yang cepat, maka kemoterapi sangat efektif untuk menghambat pertumbuhan sel tumor yang berkembang biak dengan cepat. Oleh karena itu, endoglin telah disarankan sebagai penanda yang tepat untuk neovaskularisasi tumor. Selain itu, endoglin telah terbukti sebagai penanda potensial untuk diagnosis dan prognosis tumor dalam penelitian sebelumnya.<sup>25</sup> Studi lain yang meneliti 32 pasien yang didiagnosis *breast carcinoma*, didapatkan berupa hasil ekspresi Endoglin

pada Luminal A positif pada 9 kasus (27,3%), negatif pada 24 kasus (72,7%) dibandingkan pada Non Luminal A positif pada 7 kasus (43,8%) dan negatif pada 9 kasus (56,2%). Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa ekspresi Endoglin tertinggi pada kelompok Non Luminal A dibandingkan dengan kelompok Luminal A, sehingga penelitian tersebut berbanding terbalik dengan hasil penelitian ini yang mendapatkan hasil bahwa ekspresi Endoglin justru tertinggi pada kelompok Luminal A. Penelitian tersebut juga menjelaskan, pasien karsinoma payudara kelompok Luminal A, dengan ekspresi Endoglin positif memiliki resiko kematian 1,475 kali dibandingkan dengan pasien karsinoma payudara Luminal A dengan ekspresi Endoglin negatif. Sementara pasien karsinoma payudara kelompok Non Luminal A dengan ekspresi Endoglin positif memiliki resiko kematian 2,306 kali dibandingkan dengan pasien karsinoma payudara payudara kelompok Non Luminal dengan ekspresi Endoglin negatif. Hal ini berhubungan karena Luminal A, memiliki ekspresi reseptor hormonal positif, sehingga pasien dengan Non Luminal A dengan positif ekspresi Endoglin memiliki resiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok Luminal A dengan positif ekspresi Endoglin.<sup>14</sup>

### **Hubungan Ekspresi Endoglin dengan derajat histopatologik**

Berdasarkan gambaran ekspresi Endoglin, hasil ekspresi Tinggi pada Derajat 3 (26,67%), diikuti dengan Derajat 2 (20,00%) dan Derajat 1 (16,67%), sedangkan hasil ekspresi Rendah pada derajat 2 (23,33%), diikuti dengan derajat 1 (6,67%) dan derajat 3 (6,67%). Adapun hubungan antara ekspresi Endoglin dengan derajat histopatologik pada *invasive breast carcinoma of no special type* didapatkan hasil berupa terdapat hubungan, namun tidak bermakna antara ekspresi Endoglin dengan derajat histopatologik.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang menyimpulkan Ekspresi Endoglin positif tertinggi terdapat pada Derajat 3, dengan rincian sebagai berikut : endoglin pada derajat 1 didapatkan hasil positif pada 3 kasus (27,3%), negatif pada 8 kasus (72,7%). Ekspresi pada derajat 2 didapatkan hasil positif pada 7 kasus (31,8%), negatif pada 15 kasus (68,2%). Ekspresi pada derajat 3 positif pada 6 kasus (37,5%) dan negatif pada 10 kasus (62,5%).<sup>14</sup>

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian tentang ekspresi Endoglin sebagai faktor prognosis pada 128 pasien yang didiagnosis *breast carcinoma*, dimana penelitian tersebut menyimpulkan bahwa ekspresi endoglin tinggi pada derajat 1 dan 2 dan menurun pada derajat 3. Studi

menunjukkan bahwa angiogenesis berkontribusi terhadap patogenesis berbagai kanker, dan kepadatan pembuluh mikro dapat meningkatkan kemampuan kita untuk memprediksi perluasan kanker payudara. Kepadatan mikrovessel secara signifikan lebih besar pada tumor primer pasien dengan penyakit metastasis dibandingkan pada mereka yang tidak metastasis. Selain itu, hubungan antara *microvessel density peripheral area* yang berdekatan dengan lesi dan daerah pusat dalam lesi disetiap kelompok telah diamati, jaringan *microvessel density peripheral area* yang berdekatan dengan lesi secara signifikan lebih tinggi daripada daerah pusat dalam lesi pada kanker payudara.

Berbagai studi penelitian telah menunjukkan penggunaan anti-VEGF dan anti-Endoglin memiliki dampak dan mengurangi pertumbuhan tumor payudara ganas.<sup>24</sup> Beberapa studi juga menunjukkan bahwa melanjutkan pengobatan lini kedua dengan anti-VEGF (bevacizumab) plus kemoterapi secara signifikan meningkatkan *progression-free survival* (PFS) dibandingkan dengan bevacizumab saja. Bevacizumab telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan kanker kolorektal, *Non-small-cell lung carcinoma* (NSCLC), glioblastoma, *Renal cell carcinoma* (RCC), kanker serviks, kanker ovarium, kanker tuba fallopi, dan kanker peritoneal.<sup>25</sup> Berbagai

data penelitian juga menunjukkan terapi target dengan pemberian anti-Endoglin (TRC105) dapat menghambat penyebaran metastasis pada model pra-klinis untuk payudara dan kanker kolorektal.<sup>26</sup> Di Indonesia penggunaan anti-VEGF dan anti-Endoglin memang belum termasuk dalam panduan penatalaksanaan kanker payudara oleh komite penanggulangan kanker nasional dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Berdasarkan hasil dari berbagai penelitian tentang VEGF dan Endoglin dalam terapi kanker payudara, dapat menjadi saran atau masukan dalam terapi alternatif dalam penanganan kanker payudara dalam praktek sehari-hari.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan klasifikasi molekuler, dengan kekuatan hubungan sedang pada *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP dr. Kariadi Semarang. Terdapat hubungan, tapi tidak bermakna antara ekspresi VEGF dengan berbagai derajat histopatologik, ekspresi Endoglin dengan berbagai derajat histopatologik dan ekspresi Endoglin dengan klasifikasi molekuler pada *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP dr. Kariadi Semarang. Berdasarkan analisis dari penelitian ini ini dapat diambil kesimpulan akhir bahwa VEGF dan Endoglin memiliki peran sebagai faktor prognostik pada *Invasive breast carcinoma of no special type*.

## DAFTAR REFERENSI

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Globacon. International Agency for Research On Cancer (IARC). <https://gco.iarc.fr>. Published 2018. Accessed June 9, 2019.
3. Dinas Kesehatan Jawa Tengah. Buku Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. <http://dinkesjatengprov.go.id/v2018/dokumen/Profil2017/mobile/index.html>. Published 2018. Accessed July 7, 2019.
4. Anonim. Peringatan hari kanker sedunia, jumlah penderita kanker payudara di kota semarang mencapai 3.590 kasus pada tahun 2018. <http://dinkes.semarangkota.go.id>. Published 2018. Accessed February 4, 2018.
5. Ellis I, Collins L, Ichihara S. Invasive carcinoma of no special type. In: Lakhani S., Ellis I, Schnitt S., Tan P., Van de Vijver M., eds. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research On Cancer (IARC); 2012:34-38.
6. Lester S. The Breast. In: Kumar V, Abbas A., Aster J., eds. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2014:1074-1075.
7. Kondov B, Milenkovic Z, Kondov G, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):961-967. doi:10.3889/oamjms.2018.231
8. Eroles P, Bosch A, Alejandro Pérez-Fidalgo J, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):698-707. doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.005
9. Castañeda-Gill J., Vishwanatha J. Antiangiogenic mechanisms and factors in breast cancer treatment. *J Carcinog.* 2016;15(1-14). doi:10.4103/1477-3163.176223
10. Liu Y, Tamimi R., Colins L., et al. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: results from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):175-184. doi:10.1038/jid.2014.371
11. Raica M, Mogoantă L, Cîmpean A., et al. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in intestinal type gastric carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(1):37-42.
12. El-Gohary YM, Silverman JF, Olson PR, et al. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(4):572-579. doi:10.1309/X6NXYE57DLUE2NQ8
13. Niasari M, Hoesin F. Analisis Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Kepadatan Mikrovaskuler pada Invasive Breast Carcinoma of No Special Type Grade 3 dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Aksila. *Maj Patol.* 2016;25(1):42-49.
14. Hermansyah D, Albar ZA, Purwanto DJ, Sari L, Putri RI. CD 105 As Prognostic Factors in Advanced Stage Breast Cancer Patients. *Bali Med J.* 2017;6(1):227-235. doi:10.15562/bmj.v6i1.554
15. Dias S. Combined Endoglin and VEGF Monoclonal Antibody Therapy in Cancer – Subasinghe Nissanga A Dias, Contributor. <http://blogs.shu.edu/cancer/2016/05/25>. Published 2016. Accessed June 10, 2019.
16. Ray A, Dhar S, Ray BK. Control of VEGF expression in triple-negative breast carcinoma cells by suppression of SAF-1 transcription factor activity. *Mol Cancer Res.* 2011;9(8):1030-1041. doi:10.1158/1541-7786.MCR-10-0598
17. Raica M, Cimpean AM, Ceausu R, Ribatti D. Lymphatic microvessel density, VEGF-C, and VEGFR-3 expression in different molecular types of breast cancer. *Anticancer Res.* 2011;31(5):1757-1764.
18. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol.*

- 2015;8:23-31.  
doi:10.4137/CPath.s31563
19. Widodo I, Dwianingsih EK, Anwar SL, et al. Prognostic value of clinicopathological factors for Indonesian breast carcinomas of different molecular subtypes. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(5):1251-1256. doi:10.22034/APJCP.2017.18.5.1251
20. Comşa Ş, Cîmpean AM, Raica M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 Years of experience in research. *Anticancer Res.* 2015;35:3147-3154.
21. Ali Jabir Neima A, Liwaa HA-K, Esraa AALD. HER-2/neu overexpression in correlation to Vascular Endothelial Growth Factor ,grade and stage of Non other wised specified Invasive ductal carcinoma. *Al-Qadisiah Med J.* 2010;6(10):27-37.
22. Al-bassam SS., Kadhim H., Khashman B. Possible association of vascular endothelial growth factor with grades of breast cancer. *New Iraqi J Med.* 2013;9(3):82-84.
23. Lopes N, Sousa B, Vieira D, Milanezi F, Schmitt F. Vessel density assessed by endoglin expression in breast carcinomas with different expression profiles. *Histopathology.* 2009;55(5):594-599. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03417.x
24. Qin LL, Huang HL, Ping JL, Xu W, Li J, Dai LC. Expression of midkine and endoglin in breast carcinomas with different immunohistochemical profiles. *APMIS.* 2011;119(2):103-110. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02699.x
25. Rau KM, Su YL, Li SH, et al. High expression of endoglin in primary breast cancer may predict response to neoadjuvant chemotherapy. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7185-7190. doi:10.3892/mmr.2017.7555
26. Wang G, Liang Y, Zhang H, Wang L, Xu J. Microvessel density recognized by Endoglin as prognostic markers in breast carcinoma. *J Mater Appl.* 2014;3(2):41-46.