

Hubungan Overekspresi HER-2/neu dengan Derajat Histopatologik dan Kedalaman Invasi Adenokarsinoma Kolorektal

Nurwiyeni, Salmiah Agus

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
 Padang*

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma kolorektal adalah tumor ganas epitel kolon dan rektum, yang merupakan penyebab kematian keempat kanker di seluruh dunia, baik pada wanita maupun pria. Angka ketahanan hidup penderita karsinoma kolorektal rendah namun insiden meningkat dengan cepat dalam beberapa dekade terakhir. HER-2/neu adalah antigen target terapi onkologi. Penelitian ekspresi HER-2/neu pada kedalaman invasi dan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal menunjukkan hasil yang berbeda. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis overekspresi HER-2/neu pada kedalaman invasi dan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal.

Metode

Sampel penelitian sebanyak 46 kasus adenokarsinoma kolorektal yang diperoleh dari hasil pengangkatan jaringan, dan telah didiagnosis di Laboratorium Patologi Anatomi wilayah kota Padang. Pulasan imunohistokimia HER-2/neu dilakukan untuk memeriksa derajat histopatologik dan kedalaman invasi. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan derajat histopatologik menggunakan modifikasi klasifikasi WHO/AJCC dan kedalaman invasi berdasarkan klasifikasi TNM. Overekspresi HER-2/neu dinilai secara imunohistokimia pada membran dan sitoplasma.

Hasil

Pemeriksaan ekspresi HER-2/neu pada kedalaman invasi menunjukkan hasil positif pada 22 kasus (47,8%), yaitu 6 kasus (27,3%) derajat 1, 9 kasus (40,9%) derajat 2, 7 kasus (31,8%) derajat 3. Pemeriksaan ekspresi HER-2/neu pada derajat histopatologik menunjukkan hasil positif pada 22 kasus (47,8%), yaitu 5 kasus (22,7%) pada membran dan 17 kasus (77,3%) pada sitoplasma. Uji *chi-square* antara kedalaman invasi dan derajat histopatologik adenoma kolorektal menunjukkan hubungan tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kesimpulan

Ekspresi HER-2/neu dapat digunakan untuk membedakan kedalaman invasi dan derajat histopatologik pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, kedalaman invasi, derajat histopatologik, overekspresi HER-2/neu.

ABSTRACT

Background

Colorectal carcinoma is the malignant epithelial tumour of colon and rectum, which is the fourth leading cause death cancer in the world among man and female. There is low survival rate of colorectal adenocarcinoma, but the incidence is increasing rapidly in recent decades. HER-2/neu as is antigen for targeted oncology therapy. Research HER-2/neu expression of staging and grading colorectal adenocarcinoma showed different result. This study aims to analyzed HER-2/neu on staging and grading colorectal adenocarcinoma.

Methods

Samples are 46 cases colorectal adenocarcinoma from surgical excision and had been diagnosed in the Pathology Laboratory in Padang. Immunohistochemistry HER-2/neu was done to examined staging dan grading.

Results

Expression HER-2/neu staining of staging showed positivity on 22 cases (47.8%) are 6 cases (27.3%) of grade 1, 9 cases (40.9%) of grade 2, 7 cases (31.8%) grade 3. Expression HER-2/neu staining of grading showed positivity on 22 cases (47.8%) are 5 cases (22.7%) on membrane and 17 cases (77.3%) on cytoplasm. Chi-square test between staging and grading of colorectal adenoma showed no significant differences ($p > 0.05$).

Conclusion

HER-2/neu expression could be use to idfferentiate between staging and grading colorectal adenocarcinoma.

Key words: colorectal adenocarcinoma, depth of invasion, HER-2/neu overexpression, histopathological grading.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan kanker urutan ketiga terbanyak dan penyebab kematian nomor empat karena kanker di seluruh dunia, baik pada laki-laki maupun perempuan^{1,2}. Permasalahan yang sering ditemukan pada karsinoma kolorektal adalah *survival rate* yang masih rendah walaupun sudah banyak perkembangan dalam strategi pengobatan. Prognosis pasien karsinoma kolorektal sangat tergantung pada kemungkinan rekurensi dan metastasis.^{2,3} Prediksi prognosis juga sangat penting dalam menentukan pilihan terapi.⁴

Prognosis karsinoma kolorektal telah diteliti secara luas selama beberapa dekade. Prediksi prognosis dalam karsinoma kolorektal sangat penting untuk pilihan terapi.⁴ Faktor klinikopatologik seperti usia, jenis kelamin, lokasi tumor, ukuran tumor, tipe histologi, adanya morfologi *signet ring*, kedalaman invasi, derajat diferensiasi, adanya invasi limfovaskuler dan perineural serta keterlibatan kelenjar getah bening merupakan faktor-faktor yang diketahui mempengaruhi *outcome*.^{2,4,5}

Insiden karsinoma kolorektal meningkat seiring dengan usia. Karsinoma jarang terjadi di bawah usia 40 tahun kecuali pada individu dengan predisposisi genetik atau kondisi seperti penyakit radang kronis pada usus.³ Kedalaman invasi tumor merupakan salah satu faktor prognostik yang paling penting pada tumor yang lebih besar.⁴ Penyebaran invasi tumor melewati lapisan muskularis sangat mempengaruhi prognosis.⁶

HER-2/neu adalah anggota dari keluarga *epidermal growth factor*. Aktivasi HER-2/neu akan memicu kaskade respon selular, yang akan memberikan dampak pada aktivitas proliferasi, angiogenesis dan metastasis.⁷

Strategi terapi dengan menggunakan antibodi monoklonal telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir. Keberhasilan pengobatan kanker payudara dengan Trastuzumab (Herceptin), suatu antibodi monoklonal anti HER-2/neu menyebabkan peningkatan evaluasi ekspresi HER-2/neu pada berbagai tumor lainnya, salah satunya adalah kanker kolorektal.^{8,9} Sementara itu, penggunaan terapi Trastuzumab menurunkan risiko rekurensi sebesar 40% dan tingkat mortalitas sebesar 30%.^{1,10} Penderita kanker kolorektal yang mengalami overekspresi HER-2/neu tidak semuanya merespon terhadap terapi trastuzumab. Trastuzumab

hanya mampu berikatan dengan domain ekstraseluler HER-2 (membran).

Data yang konsisten mengenai proporsi overekspresi HER-2/neu pada kanker kolorektal masih belum didapatkan sampai saat ini. Beberapa studi melaporkan terdapat overekspresi HER-2/neu pada membran dengan nilai yang bervariasi antara 0% dan 15% dan pada sitoplasma dengan nilai antara 0% dan 66%; karena protokol analisa overekspresi HER-2/neu belum ada. Jika overekspresi HER-2 pada sitoplasma memang terlibat secara aktif dalam karsinogenesis kolorektal, maka penggunaan lapatinib atau agen target HER-2/neu intraseluler lainnya bisa menjadi terobosan dalam terapi kanker kolorektal.¹⁰ Namun masih terdapat keraguan sehubungan dengan hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan agresivitas kanker kolorektal.¹¹

Tipe histopatologi dari kanker kolorektal yang paling sering ditemukan adalah adenokarsinoma.³ Laporan penelitian ekspresi HER-2/neu pada stadium dan derajat histopatologik masih kurang jelas. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis overekspresi HER-2/neu pada kedalaman invasi dan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang sejak Mei sampai dengan November 2015.

Populasi penelitian adalah semua kasus adenokarsinoma kolorektal yang telah didiagnosis secara histopatologik pada empat laboratorium di kota Padang, yaitu Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, RSI Ibnu Sina, dan RS Siti Rahmah periode 1 Januari 2011-31 Desember 2013. Sampel penelitian adalah bagian populasi yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah kasus adenokarsinoma kolorektal yang diperoleh melalui tindakan operasi dan blok parafinnya lengkap. Kriteria eksklusi adalah kasus adenokarsinoma kolorektal yang telah mendapatkan terapi, blok parafin yang rusak dan tidak cukup untuk pemeriksaan imunohistokimia HER-2/neu. Sampel didapatkan sebanyak 46 kasus dengan cara *simple random*

sampling.

Kasus adenokarsinoma kolorektal dilakukan pemeriksaan ulang mikroskopik slaid (review) untuk menilai derajat histopatologik dan kedalaman invasi. Derajat histopatologik dikelompokkan berdasarkan klasifikasi WHO/AJCC yaitu derajat histopatologik baik (*grade* 1), sedang (*grade* 2), dan buruk (*grade* 3). Kedalaman invasi dikelompokkan berdasarkan klasifikasi TNM, yaitu T1 jika sel-sel tumor menginvasi sampai ke lapisan submukosa; T2 sel-sel tumor menginvasi sampai ke lapisan muskularis propria; T3 jika sel-sel tumor menginvasi melalui muskularis propria mencapai subserosa atau mengenai jaringan perikolik atau perirektal non-peritoneal; dan T4 jika sel-sel tumor menginvasi organ lain dan atau menembus paravisceralis peritoneum.

Setelah itu dilakukan pemotongan ulang blok parafin untuk pewarnaan imunohistokimia HER-2/neu. Antibodi primer yang digunakan adalah *Hercep TestTM* (Dako, Glostrup, Denmark) dengan pengenceran 1:100. Kontrol positif adalah karsinoma invasif payudara, sedangkan kontrol negatif adalah adenokarsinoma kolorektal dengan antibodi primernya diganti dengan PBS. Overekspresi HER-2/neu didapatkan berupa intensitas dan persentase warna coklat pada membran sel dan sitoplasma. Overekspresi HER-2/neu pada membran sel dinilai berdasarkan kriteria skor HER-2/neu (Hofmann *et al.*, 2008) yaitu skor 0 jika tidak ada membran sel yang terwarnai atau sangat lemah <10% sel tumor; skor +1 jika membran sel terwarnai ≥10%, tetapi hanya sebagian membran sel yang terwarnai; skor +2 jika membran sel terwarnai ≥10%, seluruh membran sel, basolateral atau lateral terwarnai lemah sampai sedang; dan skor +3 jika membran sel terwarnai ≥10%, seluruh membran sel, basolateral atau lateral terwarnai kuat. Sedangkan overekspresi HER-2/neu pada sitoplasma adalah berdasarkan intensitas (lemah/+1, sedang/+2, dan kuat/+3) dan minimal 10% sel tumor yang terwarnai.

Analisis univariat berupa karakteristik sampel penelitian, yaitu kelompok usia, derajat histopatologik, kedalaman invasi, dan overekspresi HER-2/neu. Analisis bivariat untuk menilai hubungan overekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologik dan hubungan overekspresi HER-2/neu dengan kedalaman invasi dilakukan dengan uji *chi-square*.

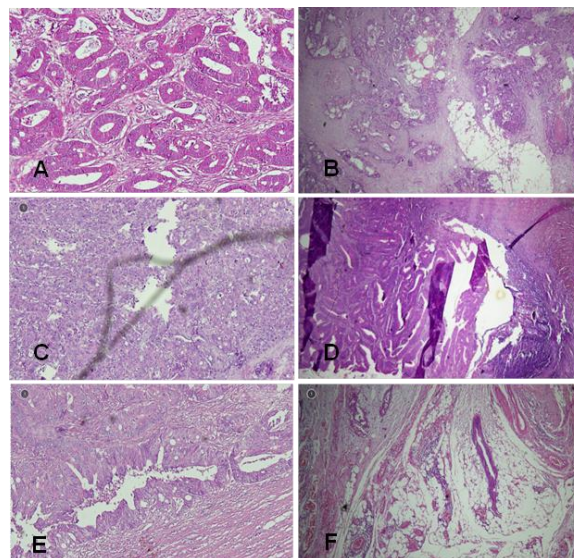
HASIL

Populasi pada penelitian didapatkan sebanyak 294 kasus adenokarsinoma kolorektal. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 46 sampel. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

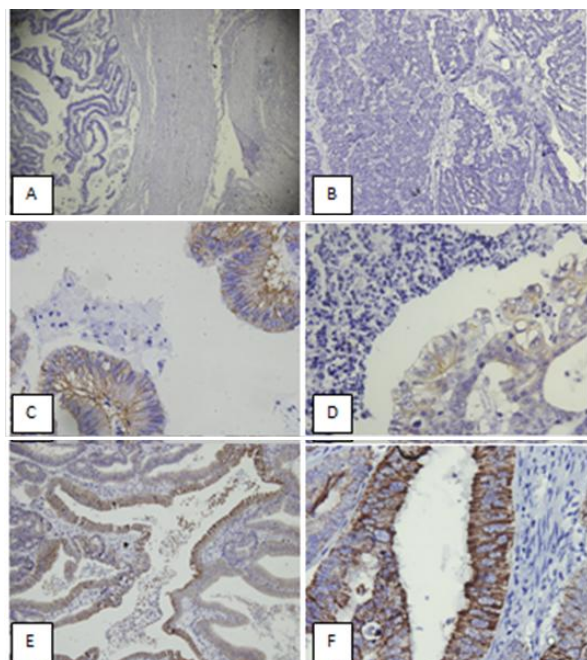
Tabel 1. Karakteristik adenokarsinoma kolorektal.

Karakteristik	f	%
Kelompok usia		
≤ 50 tahun	21	45,7
> 50 tahun	25	54,3
Derajat histopatologik		
Grade 1	14	30,4
Grade 2	20	43,5
Grade 3	12	26,1
Kedalaman invasi		
T1-T2	18	39,1
T3-T4	28	60,9
Overekspresi HER-2		
Positif	22	47,8
Negatif	24	52,2

Tabel 1, frekuensi distribusi penderita adenokarsinoma kolorektal menunjukkan penderita berusia >50 tahun sebanyak 54,3%; derajat histopatologik sedang (*grade* 2) sebanyak 43,5%; invasi ke lapisan T3-T4 sebanyak 60,9%; overekspresi HER-2/neu positif sebanyak 47,8%; dan HER-2/neu negatif sebanyak 52,2%.



Gambar 1. Pulasan hematoksilin & eosin. A. Adenokarsinoma kolorektal *grade* 1 (100x); B. *Grade* 2 (40x); C. *Grade* 3 (100x); D. Kedalaman invasi T1 (40x); E. Kedalaman invasi T2 (100x); F. Kedalaman invasi T3 (40x).



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia HER-2/neu. A. Adenokarsinoma kolorektal *grade* 1, T2, overekspresi HER-2 negatif (x40); B. Adenokarsinoma kolorektal *grade* 3, T3, overekspresi HER-2 negatif (x100); C. Overekspresi HER-2 positif (+3) pada membran (x200); D. Overekspresi HER-2 positif(+2) pada membran (x400); E. OverekspresiHER-2 positif (+2) pada sitoplasma (x100); F. Overekspresi HER-2 positif (+3) pada sitoplasma (x400).

Overekspresi HER-2/neu negatif dapat dilihat pada Gambar 2 (A dan B). Pulasan imunohistokimia overekspresi HER-2/neu negatif menunjukkan membran sel atau sitoplasma yang berwarna coklat (Gambar 2A dan 2B). Overekspresi HER-2/neu menunjukkan membran sel yang berwarna coklat dengan intensitas kuat (skor +3) dan intensitas sedang (skor +2) (Gambar 2C dan 2D). Sedangkan overekspresi HER-2/neu positif menunjukkan sitoplasma berwarna coklat dengan intensitas kuat (skor +3) dan intensitas sedang (skor +2) (Gambar 2E dan 2F).

Tabel 2. Hubungan overekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal.

Overekspresi HER-2/neu	Derajat histopatologik			f (%)
	Grade 1 f (%)	Grade 2 f (%)	Grade 3 f (%)	
Positif	6 (27,3)	9 (40,9)	7 (31,8)	22 (100)
Negatif	8 (33,3)	11 (45,8)	5 (20,8)	24 (100)
Total	14 (30,4)	20 (43,5)	12 (26,1)	46 (100)

p = 0,693

Tabel 2, hubungan overekspresi HER-2/neu dengan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal menunjukkan overekspresi HER-2/neu positif tinggi pada *grade* 2 (40,9%), dan overekspresi HER-2/neu negatif juga pada *grade* 2 (45,8%). Analisa statistik antara *grade* 2 positif dan negatif menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 3. Hubungan overekspresi HER-2/neu dengan kedalaman invasi adenokarsinoma kolorektal.

Overekspresi HER-2/neu	Kedalaman invasi		f (%)
	T1-T2 f (%)	T3-T4 f (%)	
Positif	5 (22,7)	17 (77,3)	22 (100)
Negatif	13 (54,2)	11 (45,8)	24 (100)
Total	18 (39,1)	28 (60,9)	46 (100)

p = 0,060

Tabel 3, hubungan overekspresi HER-2/neu dengan kedalaman invasi adenokarsinoma kolorektal menunjukkan overekspresi HER-2/neu positif tertinggi pada T3-T4 (77,3%); sedangkan HER-2/neu negatif tertinggi pada T1-T2 (54,2%). Analisa statistik antara kelompok positif dan negatif menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$).

DISKUSI

Tabel 1 menunjukkan bahwa insiden adenokarsinoma kolorektal di kota Padang lebih dari separuhnya terjadi pada kelompok usia tua (>50 tahun). Penderita termuda berusia 22 tahun dan tertua 81 tahun. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa usia penderita adenokarsinoma kolorektal berkisar antara 20 sampai 84 tahun dengan usia rata-rata 47,5 tahun.¹² Insiden karsinoma kolorektal berdasarkan umur terdapat variasi yang nyata di mana terdapat hampir 20 kali lipat perbedaan antara negara berisiko tinggi (negara maju) dan risiko rendah (Afrika dan Asia). Perbedaan yang signifikan secara global juga ditemukan terkait usia permulaan karsinoma kolorektal adalah usia rata-rata 50 tahun pada negara sedang berkembang,⁶ hal ini diduga disebabkan kasus karsinoma kolorektal jarang terdiagnosis pada stadium dini, yang biasanya asimtomatis.

Kasus adenokarsinoma kolorektal sering ditemukan pada derajat diferensiasi sedang (*grade* 2) sebanyak 43,5%; dan kedalaman invasi, mencapai lapisan muskularis dan serosa; di mana invasi tumor yang melewati

lapisan muskularis sangat mempengaruhi prognosis.⁶ Jika tumor sudah menginvasi melewati lapisan muskularis, diduga dapat terjadi perforasi peritoneum atau struktur sekitarnya. Pada penelitian ini, overekspresi HER-2/neu positif didapatkan sebanyak 47,8% (Tabel 1).

Pada penelitian ini, analisis statistik nilai positif overekspresi HER-2/neu adenokarsinoma kolorektal antara derajat histopatologik dan kedalaman invasi menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna. Hasil tersebut sesuai dengan peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa nilai positif HER-2/neu rendah dan tidak terdapat hubungan antara ekspresi HER-2/neu dan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal.¹⁰ Namun peneliti lain melaporkan hubungan yang bermakna antara overekspresi HER-2/neu dan kedalaman invasi adenokarsinoma kolorektal.^{11,13}

Pada penelitian ini, pola pewarnaan positif HER-2/neu ditemukan pada sitoplasma sebanyak 77,3% dan pada membran sebanyak 22,7%. Penelitian sebelumnya melaporkan proporsi overekspresi HER-2 pada sitoplasma yang signifikan, yaitu sekitar 30-50%; dan adanya hubungan bermakna antara amplifikasi gen dan overekspresi HER-2 pada membrane; namun pada overekspresi HER-2 pada sitoplasma tidak ditemukan adanya amplifikasi gen.¹⁰ Studi lainnya melaporkan hampir sebagian pasien menunjukkan overekspresi HER-2/neu pada sitoplasma,¹⁵ dan pewarnaan HER-2/neu positif pada sitoplasma berhubungan dengan survival.¹⁴

Perbedaan pada hasil penelitian diduga disebabkan karena belum adanya ketetapan dalam penilaian overekspresi HER-2/neu pada kanker kolorektal. Hal ini menyebabkan perbedaan dalam penetapan skor overekspresi HER-2/neu baik pada membran sel atau sitoplasma. Peneliti terdahulu menilai hanya pewarnaan pada membran sebanyak >20% sel tumor yang dianggap positif. Pencantuman hasil positif sitoplasma pada beberapa kepustakaan juga mempengaruhi hasil penelitian karena adanya hasil positif persentase tinggi pada sitoplasma pada karsinoma kolorektal.⁸ Hal ini diduga overekspresi HER-2/neu karsinoma kolorektal tidak berhubungan dengan amplifikasi gen HER-2/neu; melainkan berhubungan dengan peningkatan jumlah transkripsi HER-2/neu atau peristiwa *post-translasi*. Jika domain sitoplasmik HER-2/neu memang aktif dalam karsinogenesis

kolorektal, maka pemberian terapi target HER-2/neu intraseluler bisa menjadi perkembangan terapi penting khususnya untuk kanker jenis tersebut.¹⁵

Deteksi HER-2/neu sangatlah tergantung pada fiksasi jaringan dan pilihan antibodi primer. Durasi antigen retrieval, pengenceran antigen dan durasi reaksi peroksidase juga merupakan tahapan penting dalam pewarnaan HER-2/neu,^{9,14} yang bersifat semikuantitatif dan mudah dipengaruhi oleh persepsi subjektif peneliti.⁸

Pada penelitian ini didapatkan nilai overekspresi HER-2/neu positif lebih rendah dibanding nilai negatif. Hal ini diduga karena fiksasi jaringan belum menggunakan larutan formalin buffer 10%. Peneliti terdahulu melaporkan penggunaan larutan formalin buffer 10% dengan lamanya fiksasi 8-48 jam; sebab durasi fiksasi yang singkat akan menyebabkan pulasan imunohistokimia memberikan hasil positif palsu.¹⁶ Tahap dehidrasi dalam etanol/xylene bertingkat dan ditanam dalam parafin pada suhu 55-60°C. Paparan sampel pada suhu yang lebih tinggi bisa mendegradasi epitop. Oleh karena itu, inkubasi yang terlalu lama dalam lilin parafin harus dihindari. Sediaan dideparafinisasi dan direhidrasi dalam larutan xylene/etanol bertingkat pada suhu ruang. Penting untuk memastikan pelepasan komplis lilin parafin selama proses ini. Penggunaan metode antigen retrieval yang tidak sesuai mengaktifkan biotin endogen, menyebabkan tingginya pewarnaan latar belakang dengan deteksi berbasis reaksi avidin-biotin.¹⁶

Keterbatasan dalam penelitian ini hanya fokus pada penilaian overekspresi HER-2/neu secara imunohistokimia. Penelitian ini tidak membedakan overekspresi HER-2/neu pada membran atau sitoplasma. Pemeriksaan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) disarankan sebagai pemeriksaan tambahan untuk mengevaluasi HER-2/neu. Pemeriksaan FISH memiliki sistem skoring yang lebih objektif, namun membutuhkan waktu yang lama, biaya yang mahal, membutuhkan mikroskop elektron serta sulit membedakan antara sel tumor dari sel mukosa normal.¹⁷ Hasil penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar tumor sudah menginvasi sampai ke lapisan serosa dan peritoneal. Hal ini disebabkan karena pada tahap awal karsinoma kolorektal tidak memberikan gejala dan tanda yang khas dan pasien umumnya datang setelah

timbul penyulit.^{17,18} Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa overekspresi HER-2/neu ditemukan paling banyak positif pada kasus adenokarsinoma kolorektal dengan kedalaman invasi T3-T4. Overekspresi HER-2/neu yang negatif paling banyak ditemukan pada kedalaman invasi T1-T2. Analisis bivariat antara kedalaman invasi dan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal menunjukkan hubungan tidak bermakna ($p>0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa invasi tumor ke lapisan muskularis (T2) sangat mempengaruhi prognosis; sedangkan interpretasi status kedalaman invasi terutama T3 dan T4 sering menimbulkan kesalahan terkait status permukaan peritoneal. Oleh karena itu, patolog harus berhati-hati untuk menggambarkan tingkat invasi dan status permukaan peritoneal pada semua pasien kanker kolorektal.^{6,19}

KESIMPULAN

Eksresi HER-2/neu dapat digunakan untuk membedakan kedalaman invasi dan derajat histopatologik pada adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elwy DA, El-Aziz AM, El-Sheikh SA, Ebrahim HA. Immunohistochemical expression of HER-2/neu in colorectal carcinoma. *Med J Cairo Univ.* 2012; 80: 467-77.
2. Dehkordi BM, Safaee A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia. *World J Gastrointest Oncol.* 2012; 4: 71-5.
3. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, *et al.* Carcinoma of the colon and rectum. In : Hamilton SR & Aaltonen LA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000.
4. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers.* 2011; 3: 2767-810.
5. Lopes R, Junior S, Koch K. Incidence of angiolymphatic invasion in colorectal cancer. *J Coloproctol.* 2011; 3: 240-5.
6. Redston M. Epithelial neoplasms of the large intestine. In Odze RD & Goldblum JR, editors. *Surgical Pathology of The GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*, 2nded. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
7. Seo AN, Kwak Y, Kim DW, Kang SB, Choe G, Kim WH, *et al.* HER-2 status in colorectal cancer : its clinical significance and the relationship between HER-2 gen amplification and expression. *PLoS ONE.* 2014; 9: 1-9.
8. Li Q, Wang D, Li J, Chen P. Clinico-pathological and prognostic significance of HER-2/neu and VEGF expression in colon carcinomas. *BMC Cancer.* 2011; 11: 1-6.
9. Pappas A, Lagoudianakis E, Seretis C, Tsiambas E, Koronakis N, Toutouzas K, *et al.* Clinical role of HER-2/neu expression in colorectal cancer. *J Buon.* 2013; 18: 98-104.
10. Blok EJ, Kuppen PJ, van Leeuwen JE, Sier CF. Cytoplasmic overexpression of HER-2 : a key factor in colorectal cancer. *Clinical Medicine Insight: Oncol.* 2013; 7: 41-51.
11. Kruszewski WJ, Rzepko R, Ciesielski M, Szefer J, Zieliński J, Szajewski M, *et al.* Expression of HER-2 in colorectal cancer does not correlate with prognosis. *Disease Markers.* 2010; 29: 207-12.
12. Laishram RS, Kaiho N, Shimray R, Devi SB, Punyabati P, Sharma DC. Histopathological evaluation of colorectal carcinomas status in Manipur. *India Int J Pathol.* 2010; 8: 5-8.
13. Farzand S, Siddique T, Saba K, Bukhari MH. Frequency of HER2/neu overexpression in adenocarcinoma of gastrointestinal system. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 5889-96.
14. Song Z, Deng Y, Zhuang K, Li A, Liu S. Immunohistochemical results of HER-2/neu protein expression assessed by rabbit monoclonal antibodies SP3 and 4B5 in colorectal carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7: 4454-60.
15. Ilie B, Ladislau S. The role of HER-2 cytoplasmic receptor overexpression in colorectal cancer. *University of Oradea.* 2014; XIII A.
16. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, *et al.* HER-2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol.* 2012; 25: 637-50.
17. Desen W, Japaries W. *Onkologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
18. Rustam R. Analisis ketahanan hidup 2 tahun penderita karsinoma kolorektal di RS dr. M.

Hubungan Overekspresi HER-2/neu dengan Derajat Histopatologik
Nurwiyeni, Salmiah Agus

- Djamil tahun 2002-2008[Tesis]. Universitas Andalas; 2009.
19. Abdulghafour KH. Immunohistochemical expression of HER-2/neu receptor in human

colorectal carcinoma. Iraqi Postgraduate Med J. 2014; 13: 424-9.