

## Hubungan antara overekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* dengan Er, Pr, Her-2, Ki67 pada sub tipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik

Ellyzar<sup>1</sup>, Henny Sulastri<sup>2</sup>, Krisna Murti<sup>2</sup>, Theodorus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang

<sup>3</sup>Program Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang  
rhasya\_zar@yahoo.com

---

### Abstrak

Kanker payudara memiliki perilaku biologik yang sangat heterogen sehingga diperlukan banyak parameter untuk menentukan faktor prognosis, salah satunya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). VEGF merupakan mitogen pada sel endotel. Overekspresi VEGF pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik berhubungan dengan agresivitas sel tumor, metastasis, angka kekambuhan lebih besar serta rendahnya angka kelangsungan hidup secara keseluruhan. Overekspresi VEGF pada tumor payudara juga berkorelasi dengan ekspresi reseptor hormonal, status HER2 dan indeks Ki67. Tujuan penelitian ini mengetahui korelasi antara overekspresi VEGF dengan ER, PR, HER-2 dan Ki67 pada sub tipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Desain penelitian ini adalah serial kasus, menggunakan sampel 40 penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik, stadium I-IIB yang telah dilakukan pulasan imunohistokimia ER, PR, HER-2, Ki67 dan dikelompokkan berdasarkan sub tipe molekular luminal A, B, HER-2 (+) dan *basal-like* (EGFR +) periode 2014-2015 di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI)/RSMH periode 1 januari 2014 hingga 31 desember 2015, kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi anti VEGF-A. Pada hasil ekspresi VEGF  $\geq 10\%$  terdapat pada kelompok reseptor estrogen, progesteron dan status Ki67 yang positif yaitu masing-masing sebesar 26%, 24% dan 52,5%, sedangkan pada status HER-2, overekspresi VEGF terdapat pada kelompok HER-2 yang negatif yaitu 62,5%. hasil yang berhubungan dengan overekspresi VEGF adalah reseptor progesteron pada sub tipe lumial A ( $p = 0,035$ ) serta Ki67 ( $p = 0,006$ ) pada tipe *basal-like*. Ada kecenderungan perbedaan parameter prognosis karsinoma payudara invasif antara overekspresi VEGF dengan ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki67 pada masing-masing sub tipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

**Kata Kunci :** VEGF, angiogenesis, ER, PR, HER-2, Ki67, karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

### Abstract

**Association Between Overexpression Vascular Endothelial Growth Factor with Estrogen-Progesteron Receptor, HER-2 Status and Ki67 Index of Molecular Subtypes Invasive Carcinoma of No Special Types of the Breast. Background.** Breast Carcinoma is one kind of heterogeneous disease, so needs a lot of necessary parameters to determine prognostic factors. Several molecular markers have been detected that are important in clinical aspect of malignancies. More recently, the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), the most potent endothelial cell mitogen. The Overexpression of VEGF is specifically associated with the aggressiveness of the tumor cells, metastasis, and the recurrence rates. VEGF overexpression in breast tumors also correlates with the expression of hormonal receptors, HER2 status and Ki67 index. A serial cases has been conducted from RSMH General Hospital Palembang Januari 1<sup>th</sup> 2014 until december 31<sup>th</sup> 2015. There were 40 patient who fulfilled criteria inclusion. Immunohistochemical staining was carried out using anti ER, PR, Her-2, Ki-67 antibody to classify molecular subtype of breast and Immunohistochemical staining of VEGF was performed in each of the 40 samples invasive breast carcinoma of no special type. In the results of VEGF expression  $\geq 10\%$  are those of the estrogen, progesterone and Ki67 positive status is respectively 26%, 24% and 52.5%, while the status of HER-2 overexpression of VEGF are those of HER-2 in 62.5% negative. The outcomes associated with overexpression of VEGF is at the progesterone receptor subtype lumial A ( $p = 0.035$ ) and Ki67 ( $p = 0.006$ ) in basal-like type. There are a tendency differences prognostic parameter between overexpression of VEGF by expression of ER, PR, HER-2 and Ki67 in each molecular subtype of invasive carcinoma of no special type.

**Keywords :** VEGF, angiogenesis, ER, PR, HER-2, Ki67, invasive carcinoma of no special type

## 1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan pada wanita dengan angka kematian yang tinggi di dunia. Berdasarkan estimasi GLOBACAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, kanker payudara memiliki persentase kasus baru tertinggi, yaitu 43,3% dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%.<sup>1</sup> Di Indonesia penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi pada tahun 2013, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara adalah 0,5%.<sup>2</sup> Data di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari tahun 2010 sampai dengan 2015 memperlihatkan peningkatan kasus rata-rata 9,2% pertahun dan menduduki peringkat pertama dari 10 penyakit terbanyak.<sup>3</sup>

Kanker payudara memiliki perilaku biologik yang sangat heterogen, sehingga diperlukan banyak parameter untuk menentukan faktor prognosis. Beberapa parameter faktor prognostik yang berhubungan terhadap panjang waktu bebas tumor (*disease free survival*) dan panjang ketahanan hidup (*overall survival*) yang akan dicapai pasien adalah *Estrogen Receptor* (ER), *Progesterone Receptor* (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2), Ki67 serta overekspresi VEGF.<sup>4,5</sup> Berdasarkan variasi ekspresi gen (ER, PR, dan HER2), kanker payudara dapat diklasifikasikan ke dalam 4 sub tipe molekuler utama, yaitu luminal A (ER+, PR+, HER2-, Ki-67  $\leq$ 14%), luminal B (ER+, PR+, HER2-, Ki-67 >14% atau ER+, PR+, HER2+, Ki-67 >14%), HER2+ (ER-, PR-, HER2+), dan *Triple Negative* (ER-, PR-, HER2-).<sup>4,5</sup>

Seperti tumor padat lainnya karsinoma ini dapat tumbuh dan bermetastasis bila memperoleh oksigen dan nutrisi yang cukup. Tanpa adanya suplai darah yang menyediakan oksigen dan nutrisi maka tumor akan diam/*dormant*. Suplai darah bisa terjadi apabila sel tumor mampu membentuk pembuluh darah baru, yang disebut

angiogenesis. Angiogenesis merupakan faktor yang penting untuk pertumbuhan, invasi dan metastasis tumor serta diregulasi secara ketat oleh faktor-faktor proangiogenik dan antiangiogenik. Salah satu faktor angiogenik yang utama adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Protein VEGF ini memperlihatkan peningkatan ekspresinya sebagai respon terhadap keadaan hipoksia pada ekspansi tumor yang berdiameter >2 mm melalui faktor transkripsi *Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ).<sup>6,7</sup>

Terdapat bukti yang menyatakan bahwa ekspresi yang berlebihan pada VEGF berkorelasi terhadap prognosis buruk.<sup>8</sup> Dalam studi retrospektif sebelumnya Taneja *et al* dan Ali *et al* telah meneliti tingginya ekspresi VEGF mempunyai nilai prognostik buruk yang berpengaruh terhadap panjang waktu bebas tumor (*disease free survival*) terutama pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.<sup>9,10</sup> Begitu juga pada penelitian Zhang *et al* yang meneliti bahwa VEGF mempunyai peranan terhadap perkembangan dan metastasis kanker payudara sedangkan ekspresi dari ER dan PR yang negatif memiliki karakteristik invasi tumor yang kuat, angka kekambuhan yang tinggi serta memiliki kemampuan untuk bermetastasis.<sup>11</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Dujaily *et al* meneliti bahwa terdapat hubungan antara overekspresi HER-2 dengan tingginya ekspresi VEGF pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.<sup>12</sup> Pada penelitian Sa-guanraksa *et al* memperlihatkan bahwa tingkat ekspresi VEGF yang tinggi berhubungan dengan sub tipe molekuler non-luminal A yang menyebabkan kurangnya respon terhadap terapi pada karsinoma stadium lanjut.<sup>13</sup> Sebaliknya pada penelitian Liu *et al* menyatakan ekspresi VEGF merupakan faktor prognostik tetapi tidak sebagai faktor prediktif.<sup>14</sup>

Sampai saat ini belum banyak penelitian yang menghubungkan antara overekspresi VEGF dengan ER, PR, HER-2 dan Ki67 pada sub tipe molekuler karsinoma payudara invasif tidak spesifik dan belum bisa menjelaskan apakah hubungan tersebut dapat menambah informasi tentang nilai-nilai faktor prognostik. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk

mengetahui hubungan antara overekspresi VEGF dengan ER, PR, HER2 dan Ki67 pada subtipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik di bagian Patologi Anatomi RSMH Palembang.

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dalam bentuk serial kasus untuk mengetahui korelasi antara ekspresi VEGF dengan ER, PR, HER-2 dan Ki 67 pada subtipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Subjek penelitian berjumlah 40 kasus, meliputi semua kasus yang telah didiagnosis secara histopatologis sebagai karsinoma payudara invasif tidak spesifik dengan stadium klinis IA hingga IIB dan tidak pernah mendapatkan kemoterapi neoadjuvant dari data *medical record* RSMH di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi FK UNSRI/RSMH Palembang, periode 1 Januari 2014 - 31 Desember 2015. Sampel dilakukan pembacaan ulang oleh dua orang patolog untuk menentukan tipe, derajat diferensiasi histologis dan persentase ekspresi dari ER, PR, HER-2 dan Ki67 dari tiap-tiap subtipe molekular pada kasus. Setelah itu dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi primer VEGF pada tumor primer. Ekspresi VEGF adalah nilai semikuantitatif dinyatakan dalam persentase distribusi dengan intensitas warna coklat pada sitoplasma dan/ atau membran sel per lapang pandang mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali. Pemeriksaan mula-mula dilakukan dengan perbesaran lemah (40x) untuk memilih 5 daerah dengan densitas yang tinggi. Selanjutnya masing-masing daerah tersebut diperiksa dengan perbesaran kuat (400x). Setiap daerah diperiksa sebanyak 200 sel sehingga total ada 1000 sel yang diperiksa. Ekspresi VEGF memiliki nilai *cut-off point* adalah >10% (overekspresi)

Pengolahan data dilakukan secara deskriptif dan analisis dengan uji "Pearson", interpretasi hasil uji korelasi didasarkan pada nilai *p*, kekuatan korelasi, serta arah korelasi. Linearitas hubungan dinilai dengan diagram tebar atau "scatter plot". Semua analisis data menggunakan alat bantu SPSS versi 18.0.

## 3. Hasil

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian pada usia <50 tahun (65%) lebih banyak dibandingkan  $\geq 50$  tahun (35%). Dan tidak didapatkan sampel tumor dengan ukuran tumor  $\leq 2$  cm, tetapi sekitar 87,5% dari 40 sampel memiliki ukuran tumor >2-<5 cm selebihnya adalah dengan ukuran tumor >5 cm. Derajat differensiasi histologi terbanyak dijumpai pada derajat histologi sedang (60%). Sebanyak 30 sampel (75%) mengalami metastasis kelenjar getah bening. Pada penelitian ini, berdasarkan klasifikasi kanker payudara secara molekular didominasi oleh subtipe luminal B yaitu 21 (52,5%) sampel dari 40 yang diteliti, diikuti oleh subtipe luminal A dengan persentasi sebesar 22,5%, kemudian subtipe HER2(+) dan *triple negative* yaitu 12,5 %, dapat dilihat pada Tabel 1.

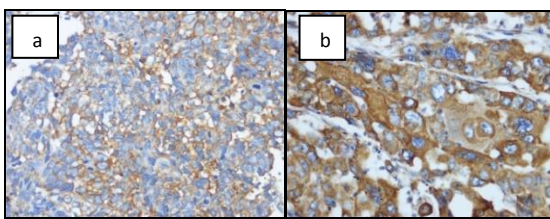
**Tabel 1.** Karakteristik klinikopatologi sampel penelitian berdasarkan kelompok umur, derajat histopatologi, ukuran tumor, metastasis KGB dan subtipe molecular

Karakteristik	N	%
Usia		
<50 thn	25	6,5 %
$\geq 50$ thn	15	3,7 %
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>
Diferensiasi histopatologi		
Diferensiasi baik / <i>grade</i> I	0	0
Diferensiasi sedang/ <i>grade</i> II	22	55 %
Diferensiasi buruk/ <i>grade</i> III	18	45 %
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>
Ukuran tumor		
pT1 ( $\leq 2$ cm)	0	0
pT2 (>2-<5 cm)	35	87,5%
pT3 (>5cm)	5	22,5%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>
Metastasis KGB		
Positif	10	25 %
Negatif	30	75%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>
Subtipe molekular		
Luminal A	9	22,5%
Luminal B	21	52,5%
HER-2 (+)	5	12,5%
<i>Triple Negative</i>	5	12,5 %
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

Pada tabel 2 didapatkan sub tipe molekular luminal A sebanyak 8 sampel (88,8%) yang memiliki overekspresi VEGF, begitu juga pada luminal B yaitu 19 sampel (90,4%) dengan overekspresi VEGF, HER-2 (+) terdapat 3 sampel (60%) dan pada *triple negative* semua sampelnya tidak menunjukkan overekspresi pada VEGF.

**Tabel 2.** Karakteristik sub tipe molekular terhadap ekspresi VEGF

Karakteristik	< 10%	>10%	n
Luminal A	1 (11,1 %)	8 (88,8%)	9
Luminal B	2 (9,5%)	19 (90,4%)	21
HER2(+)	2 (40%)	3 (60 %)	5
Triple Negative	5 (100%)	0	5



**Gambar 1.** Overekspresi VEGF(>10%). (a) sel tumor terekspresi VEGF>10% dengan intensitas lemah sampai sedang. (b) sitoplasma terpulas coklat gelap.

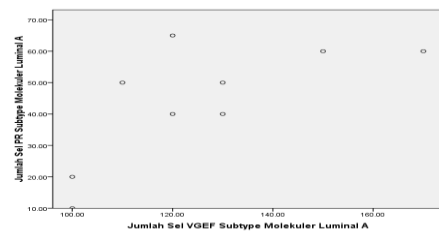
### 3.1 Korelasi Ekspresi VEGF dengan ER, PR dan Ki67 pada Sub tipe Molekular Luminal A

Dari analisis korelasi pada Tabel 3, 4 dan 5 dan gambar 2, 3, 4 didapatkan korelasi negatif yang tidak bermakna antara ekspresi VEGF dan ER pada sub tipe luminal A ( $r = -0,326$ ;  $p = 0,391$ ;  $n = 9$ ), korelasi positif yang bermakna antara ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe luminal A ( $r = 0,701$ ;  $p = 0,035$ ;  $n = 9$ ) dan korelasi negatif yang tidak bermakna antara ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe luminal A ( $r = -0,296$ ;  $p = 0,441$ ;  $n = 9$ ). Secara analisa deskriptif, HER2 negatif pada sub tipe luminal A terdapat 8 sampel (38,8%) yang mengekspresikan VEGF.

**Tabel 3.** Analisis korelasi ekspresi VEGF dan ER pada sub tipe luminal A

Korelasi	Rerata ± St. deviasi	r	P	N
Ekspresi VEGF	125,56±22,97	-0,326*	0,391*	9
Ekspresi ER	60,00 ± 15,00			9

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$

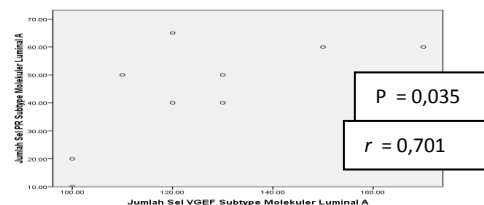


**Gambar 2.** Korelasi ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe luminal A

**Tabel 4.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe luminal A

Korelasi	Rerata ± St. deviasi	r	p	n
Ekspresi VEGF	125,56 ± 22,97	0,701*	0,035*	9
Ekspresi R	4,3889 ± 18,67			9

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$

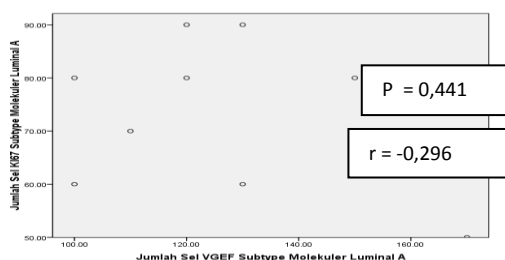


**Gambar 3.** Korelasi ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe luminal A

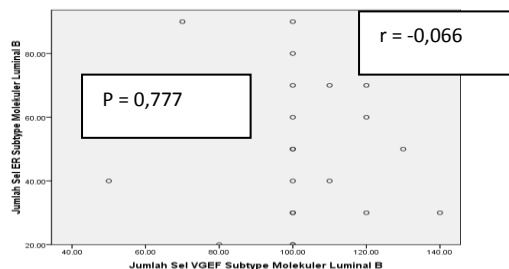
**Tabel 5.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe luminal A

Korelasi	Rerata ± St. deviasi	r	p	N
Ekspresi VEGF	125,56 ± 22,97	-0,295*	0,441*	9
Ekspresi KI67	7,33 ± 14,14			9

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$



**Gambar 4.** Korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe Luminal A



**Gambar 5.** Korelasi ekspresi VEGF dan ER pada sub tipe Luminal B

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa sel dengan ekspresi ER (ER+) dan sel dengan ekspresi Ki67 menunjukkan rendahnya ekspresi VEGF yang terlihat dalam hubungan korelasi negatif tidak bermakna, hasil ini tidak sama dengan korelasi VEGF terhadap PR, terlihat bahwa PR memiliki hubungan positif bermakna terhadap VEGF, yang artinya sel dengan ekspresi PR (PR+) menunjukkan peningkatan dari ekspresi VEGF.

**Tabel 7.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe luminal B

Korelasi	Rerata ± St. deviasi	r	p	n
Ekspresi VEGF	102,38 ± 19,46	-0,218*	0,342*	21
Ekspresi PR	38,57 ± 16,81			21

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$

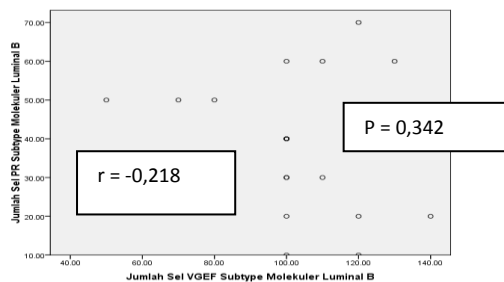
### 3.2 Korelasi Ekspresi VEGF dengan ER, PR, HER (+), Ki67 pada Sub tipe Molekuler Luminal B

Dari analisis korelasi pada tabel 6, 7, 8 dan gambar 5, 6, 7 didapatkan korelasi negatif yang tidak bermakna antara ekspresi VEGF dan ER pada sub tipe luminal B ( $r = -0,066$ ;  $p = 0,777$ ;  $n = 21$ ), korelasi negatif yang tidak bermakna antara ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe luminal B ( $r = -0,218$ ;  $p = 0,342$ ;  $n = 21$ ) dan korelasi negatif yang tidak bermakna antara ekspresi VEGF dan KI67 pada sub tipe luminal B ( $r = -0,116$ ;  $p = 0,616$ ;  $n = 21$ ). Dan secara analisa deskriptif, dijumpai 5 sampel (23 %) dari 21 pasien dengan tipe luminal B yang memiliki ekspresi HER2 (+). 3 sampel (30%) yang mengekspresikan VEGF dan 2 sampel (40%) tidak mengekspresikan VEGF.

**Tabel 6.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan ER pada sub tipe luminal B

Korelasi	Rerata ± St. deviasi	r	P	n
Ekspresi VEGF	102,38 ± 19,46	-0,066*	0,777*	21
Ekspresi ER	49,52 ± 22,46			21

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$

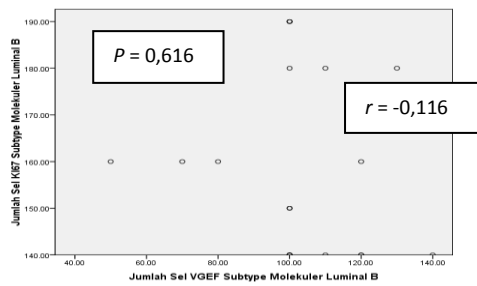


**Gambar 6.** Korelasi ekspresi VEGF dan PR pada sub tipe Luminal B.

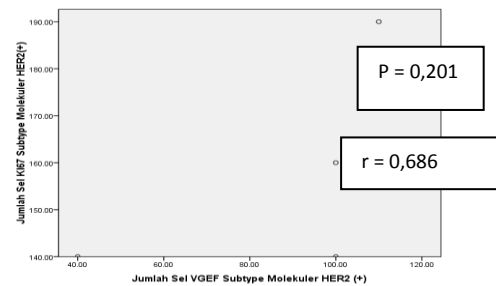
**Tabel 8.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe luminal B

Korelasi	Rerata ± St. deviasi	R	P	n
Ekspresi VEGF	102,38 ± 19,46	-0,116*	0,616*	21
Ekspresi KI67	157,62 ± 19,46			21

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$



**Gambar 7.** Korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe Luminal B



**Gambar 8.** Korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe HER2+

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa sel dengan ekspresi ER (ER+), PR (PR+) dan sel dengan ekspresi Ki67 menunjukkan ekspresi VEGF yang cenderung rendah, terlihat dalam hubungan korelasi negatif tidak bermakna.

### 3.3 Korelasi Ekspresi VEGF dengan Ki67 Pada Sub tipe Molekular HER2

Secara analisa deskriptif, dijumpai 5(100%) sampel dengan ekspresi HER2 (+) pada sub tipe molecular HER-2(+), 4 sampel (80%) diantaranya terekspresi VEGF  $\geq 10\%$  dan 1 sampel (20%)  $< 10\%$  (Tabel 9).

**Tabel 9.** Ekspresi HER-2 terhadap ekspresi VEGF pada sub tipe molekular HER-2(+)

Ekspresi HER-2	low<10 %	High/overekspresi ( $\geq 10\%$ )	Total
HER-2 (+)	1	4	5

Sedangkan dari analisis korelasi didapatkan korelasi positif yang tidak bermakna antara ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe HER2+ ( $r = 0,686$ ;  $p = 0,201$ ;  $n = 5$ ) (Tabel 10).

**Tabel 10.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe HER2+

Korelasi	Rerata $\pm$ St. deviasi	r	p	n
Ekspresi VEGF	94,00 $\pm$ 31,30	0,686*	0,201*	5
Ekspresi KI67	162,00 $\pm$ 22,80			5

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa peningkatan sel dengan ekspresi Ki67 terjadi kecenderungan peningkatan ekspresi VEGF namun tidak bermakna.

### 3.4 Korelasi ekspresi VEGF dengan ekspresi Ki67 pada sub tipe *triple negative*

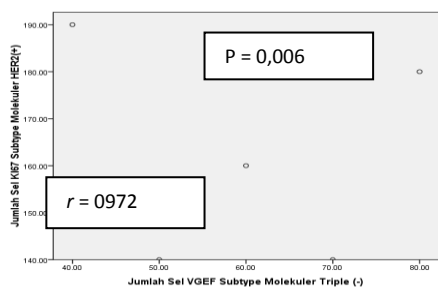
Secara analisa deskriptif, dijumpai 5 sampel pada sub tipe molecular *triple negative*. Dan semua sampel mengekspresikan ER-PR negatif dan HER-2 negatif. Korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe *triple negative* dianalisis dengan uji korelasi. Dari analisis ini didapatkan korelasi positif yang bermakna antara ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe *triple negative* ( $r = 0,972$ ;  $p = 0,006$ ;  $n = 5$ ).

Hasil analisis korelasi antara ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe *triple negative* penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik diperlihatkan pada tabel 11 dan gambar 9 dibawah ini.

**Tabel 11.** Hasil analisis korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe *triple negative*.

Korelasi	N	Rerata $\pm$ St. deviasi	R	P
Ekspresi VEGF	5	60,00 $\pm$ 15,81	0,972*	0,006*
Ekspresi KI67	5	158,00 $\pm$ 17,88		

\*Uji Pearson Correlation,  $p=0,05$



Gambar 9. Korelasi ekspresi VEGF dan Ki67 pada sub tipe *Triple negative*

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa peningkatan ekspresi VEGF dapat meningkatkan sel yang mengekspresikan Ki67 secara bermakna.

#### 4. Pembahasan

Telah dilakukan suatu penelitian penelitian observasional dalam bentuk serial kasus , untuk mengetahui korelasi antara ekspresi VEGF dengan ER, PR, HER-2 dan Ki 67 pada sub tipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik, diambil dari sampel yang telah didiagnosis secara histopatologis sebagai karsinoma payudara invasif tidak spesifik dengan stadium klinis IA hingga IIB dan tidak pernah mendapatkan kemoterapi neoadjuvant dari data *medical record* RSMH di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi FK UNSRI/RSMH Palembang, periode 1 Januari 2014 - 31 Desember 2015.

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa sel dengan ekspresi ER (ER+) dan sel dengan ekspresi Ki67 menunjukkan rendahnya ekspresi VEGF yang terlihat dalam hubungan korelasi negatif tidak bermakna, hasil ini tidak sama dengan korelasi VEGF terhadap PR, terlihat bahwa PR memiliki hubungan positif bermakna terhadap VEGF, yang artinya sel dengan ekspresi PR (PR+) menunjukkan peningkatan dari ekspresi VEGF.

Sesuai dengan kepustakaan bahwa sub tipe molekular A memiliki prognosis dan angka ketahanan hidup yang paling baik dengan skor *Breast Cancer-Specific Survival* (BCSS) melebihi 75% serta memiliki respon terhadap terapi hormonal.<sup>15</sup> Pada penelitian yang dilakukan Chuangsuwanich *et al* juga

mengatakan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi VEGF dengan sub tipe luminal A yang berkaitan dengan angka ketahan hidup tetapi berhubungan terhadap peningkatan resiko serta angka kekambuhan.<sup>16</sup>

Hal ini sangat bertentangan pada hasil penelitian ini yang menunjukkan adanya hubungan ekspresi PR terhadap peningkatan ekspresi VEGF. Akan tetapi penelitian lain mengatakan bahwa ekspresi VEGF A dapat diregulasi oleh hormon, baik secara langsung (autokrin) maupun tidak langsung (parakrin).<sup>17</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Ros *et al* mengatakan bahwa adanya peningkatan ekspresi VEGF yang diregulasi oleh progesteron masih belum bisa dijelaskan bagaimana proses regulasinya.<sup>18</sup>

Adanya perbedaan penelitian ini dengan penelitian Chuangsuwanich *et al* kemungkinan dikarenakan perbedaan jumlah sampel dan tehnik *scoring* yang berbeda.

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa sel dengan ekspresi ER (ER+), PR (PR+) dan sel dengan ekspresi Ki67 menunjukkan ekspresi VEGF yang cenderung rendah, terlihat dalam hubungan korelasi negatif tidak bermakna. Hasil ini tidak selaras dengan hasil penelitian Liu Y *et al* yang mengemukakan bahwa peningkatan ekspresi VEGF terjadi pada sub tipe molekular luminal B, HER-2 dan *triple negative*.<sup>14</sup>

Pasien dengan sub tipe luminal B terdiri dari reseptor estrogen positif (ER+), reseptor progesteron positif dan/ atau negatif, HER2+ dan/atau negatif serta Ki67 yang tinggi > 14%. Sub tipe ini memiliki tingkat kekambuhan lebih tinggi dan kelangsungan hidup lebih rendah dibandingkan dengan sub tipe luminal A.<sup>19</sup> Perbedaan penelitian ini dengan penelitian dari Liu Y *et al*, dimungkinkan karena beberapa faktor yang dapat menyebabkan prognosis sub tipe luminal B lebih buruk yaitu derajat diferensiasi tumor, ukuran tumor, metastasis kelenjer limfe dan mutasi gen *p53* (hampir 30 %) pada sampel penelitian.

Secara analisa deskriptif, dijumpai 5(100%) sampel dengan ekspresi HER2 (+) pada sub tipe molekular HER-2(+), 4 sampel

(80%) diantaranya terekspresi VEGF  $\geq 10\%$  dan 1 sampel (20%)  $< 10\%$  (tabel 14). Pada penelitian yang dilakukan Fuckar *et al* bahwa tumor-tumor dengan peningkatan ekspresi HER-2 secara signifikan mengekspresikan lebih banyak VEGF dibandingkan dengan tumor-tumor yang tidak mengekspresikan HER-2.<sup>20</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Ye X *et al* mengatakan bahwa HER-2 merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang dapat meregulasi ekspresi faktor angiogenik pada sel-sel tumor sehingga menginduksi angiogenesis secara tidak langsung.<sup>21</sup> Penelitian diatas sejalan pada penelitian ini, terlihat pada pasien dengan ekspresi HER-2 (+) mengekspresikan VEGF yang tinggi.

Sedangkan secara statistik hasil korelasi Ki67 terhadap VEGF menjelaskan bahwa peningkatan sel dengan ekspresi Ki67 terjadi kecenderungan peningkatan ekspresi VEGF namun tidak bermakna. Sebagai faktor prediktif, indeks proliferasi Ki-67 merupakan suatu marker biologi yang digunakan untuk menilai aktifitas proliferasi sel yang sering digunakan di dalam mendeteksi keberadaan karsinoma payudara. Indeks proliferasi Ki-67 dapat membantu para klinisi didalam memperbaiki kemampuan memprediksi prognosis karsinoma payudara dan membedakan pasien dengan resiko rendah dengan pasien yang memiliki resiko yang tinggi terhadap rekurensi.<sup>22</sup> Pada penelitian yang dilakukan Ermiah *et al* menyatakan bahwa Tingginya ekspresi Ki-67 cenderung ditemukan pada penderita kanker payudara dengan reseptor hormon negatif (Her-2 positif atau *basal-like*), yang mana ekspresi Ki-67 yang tinggi menandakan survival rate yang rendah dan tumor cenderung kambuh kembali.<sup>23</sup>

Hal tersebut tidak sejalan dengan penelitian ini, kemungkinan dikarenakan sampel yang kurang mencukupi.

Secara statistik hasil ini menjelaskan bahwa peningkatan ekspresi VEGF dapat meningkatkan sel yang mengekspresikan Ki67 secara bermakna. Penelitian cohort yang melibatkan 26.767 pasien oleh Lee *et al*

menunjukkan bahwa *triple negative* memiliki karakteristik yang lebih agresif dibandingkan subtype yang lain yaitu ukuran tumor lebih lanjut, keterlibatan kelenjar getah bening dan derajat keganasan lebih buruk serta angka rekurensi yang tinggi.<sup>24</sup> Dan penelitian tersebut sejalan dengan penelitian ini dimana terdapat peningkatan sel yang mengekspresi ki67 mengakibatkan kecenderungan peningkatan ekspresi VEGF secara bermakna hal ini dikarenakan proliferasi sel-sel tumor yang tidak terkontrol dideteksi dengan marker Ki-67 sehingga meningkatkan kepadatan jaringan dan juga meningkatkan kebutuhan oksigen pada tumor yang tentunya tidak disertai peningkatan vaskularisasi di sekitar jaringan tumor tersebut, sehingga terjadi hipoksia jaringan.

## 5. Kesimpulan

Terdapat hubungan bermakna pada ekspresi VEGF dengan ekspresi PR ( $p=0,035$ ), tetapi tidak terdapat hubungan bermakna antara VEGF dengan ER dan Ki67 pada subtype luminal A. Terdapat hubungan bermakna pada VEGF terhadap Ki67 pada subtype *Triple negative* ( $p=0,006$ ).

## Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):pp.2893-2917
2. Kemenkes, RI. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Deteksi Dini Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. Jakarta. *INFODATIN* 2014.
3. Laporan data 10 penyakit terbanyak 2010-2015 Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Muhammad Hoesin Palembang tahun 2015.
4. Mallmann M, Staratschek-Jox A,



- Rudlowski C, Braun M, Gaarz A, Wolfgarten M, Kuhn W, et al. Prediction and prognosis: impact of gene expression profiling in Personalized Treatment of Breast Cancer Patient. *EPMA J* 2010;1: pp. 421-437.
5. Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon HK. Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *J Breast Cancer*.2015;18(2):p.59-159.
  6. Sharma G, Dave R. Various Types and Management of Breast Cancer: An Overview. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1(2):pp 109-126.
  7. Krock LB, Skuli N, Simon CM. Hypoxia-Induced Angiogenesis: Good and Evil. *Genes & Cancer* 2011; 2(12):pp.1117–1133.
  8. Linardou H, Kalogeras K, Kronenwett K, Kouvatseas G, Wirtz RM, Zagouri F, Gogas H, et.al. The prognostic and predictive value of mRNA expression of vascular endothelial growth factor family members in breast cancer: a study in primary tumors of high-risk early breast cancer patients participating in a randomized Hellenic Cooperative Oncology Group trial. *Breast Can Res* 2012;14:pp.1-16.
  9. Ali EM, Sheta M, El Mohsen. Elevated serum and tissue VEGF associated with poor outcome in breast cancer patients. *Alexandria J Med* 2011;(47)3:pp.217-244.
  10. Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry E.A , Inoue K, et al. Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical Significance.*Oncology* 2010;4:pp15–34.
  11. Zhang , Hu Y, Qian HL, Jiao SC, Liu ZF, Tao HT, Han L. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3937-40.
  12. Dujaily EA, Al-Kelabi EH, Al-khafaji AJ and Al-Harr ES. HER-2/neu overexpression in correlation to Vascular Endothelial Growth Factor, grade and stage of Non other wise specified Invasive ductal Carcinoma. *QMJ* 2010;6(10):pp.27-37.
  13. Nguanraksa D, Chuangsuwanich T. High vascular endothelial growth factor gene expression predicts poor outcome in patients with non-luminal A breast cancer. *Molecular and Clin Oncol* 2015;3:pp1103-1108.
  14. Liu Y . 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* 2013;129(1):pp.175–184.
  15. Mohammed A, Ellis I, Mahmmud MA, Hawkes C, Green AR, Rakha AE, Martin SG. Lymphatic and blood vessels in basal and triple-negative breast cancers: characteristics and prognostic significance. *Modern Pathol* 2011;24:pp.774–85.
  16. Chuangsuwanich T, Pongpruttipan T, O-charoenrat P, Komoltri C, Watcharahirun S, Sa-nguanraksa D. Clinicopathologic Features of Breast Carcinomas Classified by Biomarkers and Correlation with Microvessel Density and VEGF Expression: A Study from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;15(3):pp.1187-1192
  17. Hyder SM. Sex-steroid regulation of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(3):pp.667-87.
  18. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:pp.328–332.
  19. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuriscic I, Inic I, Pupic G, Jancic S. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone

- Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:pp.107–111.
20. Fuckar D, Dekanic A, Stifter S. VEGF expression is associated with negative estrogen receptor status in patients with breast cancer. *International Journal of Surgical Pathology*. 2006;14:49-55
  21. Xiaowei Ye, Dongyan Lu. HER2 and VEGF expression in breast cancer and their correlations. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*. April 2010, Volume 9, Issue 4, pp 208-212.
  22. Nishhimura R, Osako T, Nishiyama Y, TashimaR, Nakano M, Fuji M, Toyo Y, Arima N. Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in recurrent breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2014;2(6):pp.1062–1068.
  23. Ermiah E, Buhmeida A, Abdalla F Khaled BR, Salem N, Pyrhonen S.,et al. Prognostic Value of Proliferation Markers: Immunohistochemical Ki-67 Expression and Cytometric S- Phase Fraction of Women with Breast Cancer in Libya. *Ivyspring Journal of Cancer*. 2012. 3 : 421-431.
  24. Lee T, Xin W. Clinicopathological Characters of Triple Negative Breast Cancer. *Chin J Cancer Res* 2010;22(1);pp.17-20.