

HUBUNGAN EKSPRESI HER2 DAN GALECTIN-3 DENGAN GAMBARAN KLINIKOPATOLOGIS ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

Vienna Alodia Lesmana¹, Indra Wijaya², Devia Eka Listiana², Udadi Sadhana², Dik Puspasari²

¹Residen. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

²Dosen. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

Email korespondensi: viennalesmana@yahoo.com

Abstrak

Karsinoma kolorektal (KRK) merupakan salah satu keganasan yang tersering ditemui. Menurut data dari WHO GLOBOCAN pada tahun 2018, karsinoma kolorektal menempati urutan ke-3 tertinggi di dunia dengan 1.8 juta kasus karsinoma kolorektal dan angka mortalitas 861.000. Pada gambaran histopatologi didapatkan 90% kanker kolorektal merupakan adenokarsinoma kolorektal dan lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita. Beberapa onkogen yang diduga berperan dalam perkembangan tumor adalah Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) dan Galectin-3. Adanya hubungan antara ekspresi HER2 dan Galectin-3 dengan gambaran klinikopatologi tumor diharapkan membantu memberikan pilihan terapi. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan ekspresi HER2 dan Galectin-3 pada klinikopatologi pasien adenokarsinoma kolorektal. Penelitian dengan desain *cross-sectional* menggunakan 40 blok histopatologi laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi, dengan diagnosis adenokarsinoma kolorektal pada tahun 2018 kemudian dilakukan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi HER2 dan Galectin-3. Hasil yang diperoleh berupa ekspresi HER2 dan Galectin-3 serta data klinikopatologis seperti jenis kelamin, usia, lokasi tumor, kedalaman invasi, metastasis pada kelenjar getah bening, metastasis jauh dan stadium. Analisa hasil menggunakan uji Chi Square dan uji korelasi Spearmans. Ekspresi HER-2 positif ditemukan pada 5% pasien, sedangkan ekspresi kuat Galectin-3 ditemukan pada 12.5%. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara ekspresi HER-2 dan Galectin-3 dengan parameter klinikopatologi pasien pada penelitian ini.

Kata kunci : HER2, Galectin-3, Adenokarsinoma Kolorektal, klinikopatologi

THE EXPRESSION OF HER-2 AND GALECTIN-3 IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS

Vienna Alodia Lesmana¹, Indra Wijaya², Devia Eka Listiana², Udadi Sadhana², Dik Puspasari²

¹Resident. Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University / RSUP dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

²Docene. Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University / RSUP dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

Correspondence email: viennalesmana@yahoo.com

Abstract

Colorectal carcinoma (CRC) is the third most common cancer among worldwide. Data from WHO GLOBOCAN in 2018 show there were 1.8 million cases of CRC in the world, with mortality rates 861,000. Histopathology of tumor show 90% of CRC is adenocarcinoma and predominantly in men. Some proteins that are thought to play a role in tumor development are HER2 and Galectin-3. Correlation between expression of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) and Galectin-3 with clinicopathology aspect are expected to help determine treatment options. The aim of this study was to investigate the correlation between expression levels of HER-2 and Galectin-3 in vary

clinicopathological aspect of colorectal adenocarcinoma. Cross sectional study was conducted in 40 samples of colorectal adenocarcinoma in dr. Kariadi Central General Hospital from 1st January 2018 until 31st December 2018. Samples were analyzed regarding the expression of HER2 and Galectin-3 by immunohistochemical staining of paraffin-embedded material. Coexpression of HER-2, Galectin-3 and the clinicopathological parameters (gender, age, location, depth of invasion, lymph nodes metastase, distant metastase and stage) were analyzed using Chi square test and Spearmans correlation test. Positive HER-2 expression was found on 5% of samples, while strong expresion of Galectin-3 was found on 12.5% of samples. There was no significant correlation between HER-2 and Galectin-3 expression and clinicopathology aspect.

Keywords: HER2, Galectin-3, Colorectal Adenocarcinoma, clinicopathology

PENDAHULUAN

Adenokarsinoma kolorektal merupakan salah satu keganasan yang paling sering ditemui di dunia, menduduki urutan ketiga sebagai keganasan yang paling sering ditemui dengan mortalitas ketiga terbanyak. Menurut GLOBOCAN pada tahun 2018 didapatkan 1.8 juta kasus baru dengan angka mortalitas 881.000, 90% diantaranya merupakan jenis adenokarsinoma kolorektal. Angka kejadian pada pria lebih tinggi daripada wanita.^{1,2} Di Indonesia ditemukan 348.809 kasus baru per tahun dengan mortalitas 207.210. Adenokarsinoma kolorektal jarang ditemukan pada penderita dengan usia di bawah 40 tahun, tumor ini lebih sering ditemukan pada pasein di usia 40-50 tahun. Tingginya angka mortalitas juga turut menjadi masalah, oleh karena itu peningkatan upaya pencegahan dan perbaikan terapi menjadi perhatian utama.^{1,2,3}

HER2 merupakan reseptor tirosin kinase transmembran yang berperan penting dalam proliferasi sel, diferensiasi, inhibisi apoptosis dan tumor progresi. Amplifikasi dan overekspresi HER-2 merupakan salah satu biomarker prognosis buruk pada beberapa tumor seperti pada karsinoma mammae dan gaster.^{4,5} Pada karsinoma kolorektal ditemukan overekspresi HER-2 berkisar antara 1.3% - 3.2% pada karsinoma kolorektal berbagai stadium. Walaupun peran HER-2 sebagai marker prognosis pada karsinoma kolorektal masih belum jelas, namun HER-2 memiliki fungsi dalam pemberian terapi target. Penggunaan terapi anti HER-2 memperbaiki angka keselamatan pada kanker gaster, sehingga menimbulkan pertanyaan apakah penggunaan anti HER2 pada kanker lain dapat berguna.^{6,7,8}

Galectin-3 merupakan salah satu protein yang terlibat dalam berbagai macam proses sel, seperti proliferasi sel, apoptosis dan adhesi sel. Galectin-3 termasuk dalam kelompok *beta-galactoside binding lectins*, dengan berat molekul kurang lebih 30,000 mol.¹³ Peningkatan ekspresi Galectin-3 ditemukan pada beberapa jaringan dari tumor ganas solid. Pada karsinoma kolorektal ditemukan ekspresi Galectin-3 meningkat sesuai dengan peningkatan derajat TNM, namun belum ditemukan hubungan yang jelas antara ekspresi Galectin-3 yang tinggi dengan derajat histopatologi.^{14,15}

METODE

Populasi dan Sampel

Penelitian dengan desain *cross sectional*, yang dilakukan di laboratorium patologi anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang pada Agustus 2020 – November 2020. Populasi penelitian ini adalah penderita adenokarsinoma kolorektal di laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi mulai 1 Januari 2018 – 31 Desember 2018. Sampel dengan diagnosis selain adenokarsinoma kolorektal *not other specified* (NOS) yang diperoleh dari reseksi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* sehingga diperoleh 40 sampel penelitian dengan karakteristik pada tabel 1. Parameter klinikopatologi yang diukur dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, lokasi tumor, diferensiasi, infiltrasi tumor, metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh dan stadium. Kriteria penentuan diferensiasi, infiltrasi dan metastasis tumor dilakukan sesuai dengan *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* edisi ke-5. Stadium dibedakan menjadi dua yaitu stadium awal dan akhir sesuai dengan pembagian menurut National Comprehensive Cancer Network (NCCN).^{1,16}

Prosedur dan analisis data

Sediaan blok paraffin yang diperoleh dari laboratorium RSUP dr. Kariadi dipotong dengan ketebalan 4 µm dan dilakukan pewarnaan dengan antibodi HER-2 dan Galectin-3, sesuai dengan protokol penggunaan. Jaringan diinkubasi dengan antibodi HER-2 menggunakan antibodi monoklonal (Cell Marque) dan Galectin-3 menggunakan antibodi monoklonal (Biocare). Jaringan dipotong 4p, dideparafinisasi, direhidrasi, dan dilakukan blocking peroksida endogen. Pretreatment menggunakan Tris EDTA pH 9.03. Dilabel dengan Trekavidin- (horse radish peroxidase) HRP dan diatilaminobenzidine (DAB). Pulasan inti menggunakan Hematoksin. Kontrol negatif berasal dari sediaan kanker payudara dengan HER-2 negatif dan kontrol positif berasal dari kanker payudara HER2 positif.

Sistem skoring HER-2 menggunakan sistem skoring HER-2 pada karsinoma gaster. Dilakukan penilaian secara keseluruhan apakah membran terpulsa atau tidak, kemudian dinilai intensitas pewarnaan membran apakah kuat, sedang, atau lemah, komplet atau inkomplet. Pulasan kuat komplet, basolateral dan lateral dikategorikan kuat. Kemudian dilakukan penghitungan persentase sel yang terpulsa pada 5 lapang pandang besar (LPB). Hasil skor diinterpretasikan atas negatif (0 dan +1),

equivocal (+2), dan positif (+3). Penilaian pulasan immunohistokimia HER2 dilakukan oleh dua orang ahli patologi secara bersama.

Penilaian ekspresi Galectin-3 ditentukan dengan 2 parameter yaitu intensitas pewarnaan dan persentase sel yang berwarna. Intensitas pewarnaan dinilai 3 poin bila berwarna coklat kuat; 2 poin bila berwarna coklat; 1 poin bila berwarna coklat pucat dan 0 poin bila tidak berwarna. Persentase jumlah dari sel yang berwarna dievaluasi dengan poin 4 bila jumlah sel yang berwarna >75% per lapang pandang, poin 3 bila jumlah sel yang berwarna 51-75% per lapang pandang, poin 2 bila jumlah sel yang berwarna 11-50% per lapang pandang, poin 1 bila jumlah sel yang berwarna <10% per lapang pandang dan 0 poin bila ditemukan hasil negatif. Hasil akhir diperoleh dengan mengalikan skor dari kedua kategori, negatif (–) bila skor 0 – 3, positif lemah (+) bila skor 4 - 6, positif sedang (++) bila skor 7-8, dan positif kuat (+++) bila skor 9 – 12.

Data yang berskala kategorikal dideskripsikan dalam bentuk jumlah dan persentase. Analisis data menggunakan uji ChiSquare dan uji korelasi Spearmans untuk mengetahui hubungan antara 2 variabel dengan nilai $p < 0.05$.

HASIL

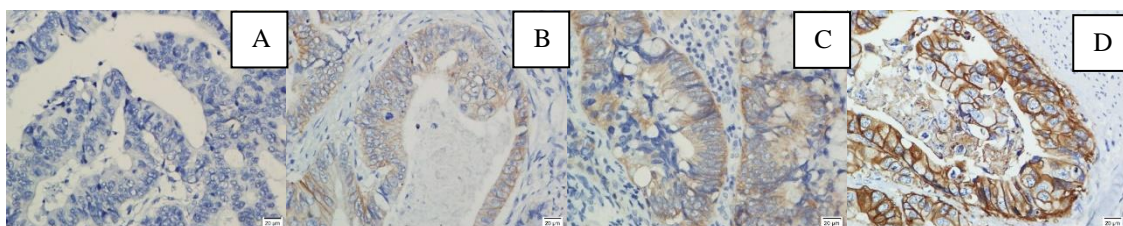
Karakteristik data pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1. Pada penelitian ini didapatkan penderita lebih banyak ditemukan pada laki-laki (52.5%) daripada perempuan (47.5%). Tumor lebih sering ditemukan di rektum (35%) dan *rectosigmoid junction* (35%). Sebagian besar sampel menunjukkan tumor dengan diferensiasi *low grade* (80%), namun penderita sebagian besar pada stadium akhir (67.5%). Pada penelitian ini mayoritas tumor menunjukkan infiltrasi hingga tunika muskularis propria/T3 (55%). Pada 40% sampel menunjukkan tidak adanya metastasis ke kelenjar getah bening. Metastasis ditemukan mayoritas pada satu organ (M1a) (37.5%).

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah	Prosentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	21	52.5
Perempuan	19	47.5
Lokasi Tumor		
Caecum	1	2.5
Colon ascendens	5	12.5
Colon descendens	2	5
Rectosigmoid	14	35
Sigmoid	3	7.5
Rectum	14	35
Anorectal	1	2.5

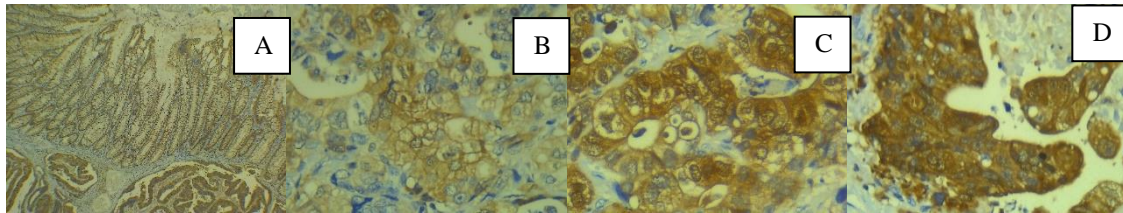
Derajat diferensiasi (Grade)		
Low	32	80
High	8	20
Kedalaman invasi		
T1	2	5
T2	13	32.5
T3	22	55
T4	3	7.5
Metastasis KGB		
Nx	6	15
N0	16	40
N1a	2	5
N1b	6	15
N2a	4	10
N2b	6	15
Metastasis Jauh		
Mx	1	2.5
M0	21	52.5
M1a	15	37.5
M1b	1	2.5
M1c	2	5
Stadium		
Awal	13	32.5
Lanjut	27	67.5
HER2		
Negatif	34	85
Equifokal	4	10
Positif	2	5
Galectin3		
Negatif	10	25
Lemah	24	60
Sedang	1	2.5
Kuat	5	12.5

Ekspresi HER-2 positif ditemukan 2 (5%) sampel, ekuifokal pada 4 (10%) sampel dan 34 (85%) sampel memberi hasil negatif. Ekspresi Galectin-3 kuat ditemukan pada 5 (12.5%) sampel, ekspresi sedang ditemukan pada 1 (2.5%) sampel, ekspresi lemah pada 24 (60%) sampel dan negatif pada 10 (25%) sampel. Hasil gambar yang didapatkan pada penelitian dapat dilihat pada Gambar 1 untuk ekspresi HER2 dan Gambar 2 untuk ekspresi Galectin-3.



Gambar 1. Ekspresi HER-2 pada adenokarsinoma kolorektal (400x).

Ekspresi HER-2 negatif (A). Ekspresi HER-2 positif 1 (negatif) (B). Ekspresi HER-2 positif 2 (*equivocal*) (C). Ekspresi HER-2 positif 3 (positif) (D).



Gambar 2. Ekspresi Galectin-3.

Ekspresi Galectin-3 pada epitel normal (Perbesaran 40x)(A). Ekspresi Galectin-3 intensitas lemah pada sel tumor (Perbesaran 400x)(B). Ekspresi Galectin-3 intensitas sedang pada sel tumor (Perbesaran 400x)(C). Ekspresi Galectin intensitas kuat pada sel tumor (Perbesaran 400x)(D).

Hubungan antara ekspresi HER-2 dan Galectin-3 dengan berbagai parameter klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal dapat dilihat pada tabel 2-5. Hasil dari analisis statistik tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi HER-2 dan Galectin-3 dengan berbagai parameter klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Tabel 2. Tabel hasil uji ChiSquare ekspresi HER-2 terhadap parameter klinikopatologi

Variabel	HER2						p [¶]
	Negatif		Equifokal		Positif		
	n	%	n	%	n	%	
Jenis kelamin							
Laki-laki	18	85,7	2	9,5	1	4,8	0,991
Perempuan	16	84,2	2	10,5	1	5,3	
Lokasi							
Rectum	10	71,4	3	21,4	1	7,1	0,921
Sigmoid	3	100	0	0	0	0	
Rectosigmoid	13	92,9	0	0	1	7,1	
Anorectal	1	100	0	0	0	0	
Caecum	1	0	0	0	0	0	
Colon ascendens	4	80	1	20	0	0	
Colon descendens	2	100	0	0	0	0	
Diferensiasi							
Low	28	87,5	3	9,4	1	3,1	0,521
High	6	75	1	12,5	1	12,5	

Tabel 3 Tabel hasil uji Spearmans ekspresi HER-2 terhadap parameter klinikopatologi

Variabel	HER2						p	r
	Negatif		Equifokal		Positif			
	n	%	n	%	n	%		
Infiltrasi								
T1	2	100	0	0	0	0	0,996	0,001
T2	11	84,6	1	7,7	1	7,7		
T3	18	81,8	3	13,6	1	4,5		
T4	3	100	0	0	0	0		

Metastasis KGB								
Nx	6	100	0	0	0	0	0,119	0,251
N0	14	87,5	1	6,3	1	6,3		
N1a	2	100	0	0	0	0		
N1b	6	100	0	0	0	0		
N2a	1	25	2	50	1	25		
N2b	5	83,3	1	16,7	0	0		
Metastasis jauh								
Mx	1	100	0	0	0	0	0,093	0,269
M0	20	95,2	1	4,8	0	0		
M1a	10	66,7	3	20	2	13,3		
M1b	1	100	0	0	0	0		
M1c	2	100	0	0	0	0		
Stadium								
Awal	13	100	0	0	0	0	0,069	0,291
Lanjut	21	77,8	4	14,8	2	7,4		

Tabel 4 Tabel Hasil uji Chi square ekspresi Galectin3 terhadap parameter klinikopatologi

Variabel	Galectin3								p
	Negatif		Lemah		Sedang		Kuat		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Jenis kelamin									
Laki-laki	6	28,6	13	61,9	0	0	2	9,5	0,643
Perempuan	4	21,1	11	57,9	1	5,3	3	15,8	
Lokasi									
Rectum	3	21,4	7	50	0	0	4	28,6	0,794
Sigmoid	0	0	3	100	0	0	0	0	
Rectosigmoid	5	35,7	8	57,1	1	7,1	0	0	
Anorectal	0	0	1	100	0	0	0	0	
Caecum	0	0	1	100	0	0	0	0	
Colon ascendens	2	40	2	40	0	0	1	20	
Colon descendens	0	0	2	100	0	0	0	0	
Diferensiasi									
Low	8	25	21	65,6	0	0	3	9,4	0,107
High	2	25	3	37,5	1	12,5	2	25	

Tabel 5 Tabel hasil uji Spearmans ekspresi Galectin3 terhadap parameter klinikopatologi

Variabel	Galectin3								p	r
	Negatif		Lemah		Sedang		Kuat			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Infiltrasi										
T1	2	100	0	0	0	0	0	0	0,860	-0,029
T2	2	15,4	7	53,8	0	0	4	30,8		
T3	6	27,3	14	63,6	1	4,5	1	4,5		
T4	0	0	3	100	0	0	0	0		
Metastasis KGB										
Nx	3	50	3	50	0	0	0	0	0,085	0,276
N0	4	25	10	62,5	0	0	2	12,5		
N1a	0	0	2	100	0	0	0	0		
N1b	1	16,7	5	83,3	0	0	0	0		
N2a	0	0	2	50	0	0	2	50		
N2b	2	33,3	2	33,3	1	16,7	1	16,7		
Metastasis jauh										
Mx	0	0	1	100	0	0	0	0	0,922	-0,016
M0	5	23,8	13	61,9	0	0	3	14,3		

M1a	5	33,3	7	46,7	1	6,7	2	13,3		
M1b	0	0	1	100	0	0	0	0		
M1c	0	0	2	100	0	0	0	0		
Stadium										
Awal	4	30,8	7	53,8	0	0	2	15,4	0,722	0,058
Lanjut	6	22,2	17	63	1	3,7	3	11,1		

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini penulis mengevaluasi adanya hubungan antara ekspresi HER-2 dan Galectin-3 dengan gambaran klinikopatologi pasien adenokarsinoma kolorektal. HER-2 merupakan salah satu onkogen yang berperan dalam proliferasi sel, aktivitas anti apoptosis dan angiogenesis. Adanya overekspresi HER-2 merupakan salah satu factor prognosis buruk pada beberapa karsinoma seperti karsinoma mammae dan gaster. Peran HER-2 pada adenokarsinoma kolorektal masih belum jelas.^{17,18}

Dari hasil penelitian didapatkan hasil ekspresi HER-2 pada 2 sampel (5%). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya. Pada beberapa penelitian sebelumnya ekspresi HER-2 dinilai dari ekspresi HER-2 pada membran dan sitoplasma, sehingga didapatkan variasi ekspresi HER-2 pada adenokarsinoma kolorektal dengan rentang yang luas.¹⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Kruszezski et al, ekspresi HER-2 pada membran ditemukan pada 26.7% sampel dan ekspresi HER-2 pada sitoplasma ditemukan pada 66.3%.²⁰

Ekspresi HER-2 positif ditemukan pada 2 sampel pada stadium IVA, dengan mayoritas metastasis ke hepar (44%). Pada salah satu sampel dengan HER-2 positif memberi gambaran infiltrasi tumor pada tunika muskularis propria dengan metastasis pada 4 kelenjar getah bening dan metastasis ke hepar. Pada sampel positif lainnya, tumor menginfiltrasi hingga tunika subserosa tanpa disertai adanya metastasis pada kelenjar getah bening dengan metastasis pada hepar. Hal ini sedikit berbeda dengan sampel sebelumnya yang ditemukan metastasis pada kelenjar getah bening dan metastasis jauh. Pada kedua sampel ini mendukung teori yang menyebutkan bahwa HER-2 berperan sebagai promotor angiogenesis yang mempermudah terjadinya metastasis baik pada kelenjar getah bening dan metastasis pada organ lain.²¹

HER-2 yang berikatan dengan HER-3 membentuk ikatan heterodimer yang akan mengaktivasi jalur PI3K-Akt-mTOR, dimana HER-2 memberikan sinyal kuat melalui jalur *mitogenactivated protein kinase (MAPK) pathway*. Adanya deregulasi sinyal PI3K dan MAPK meningkatkan proliferasi sel dan melewati apoptosis, sehingga sel tumor menjadi *immortal* dan agresif. Hal ini juga mempermudah metastasis ke organ jauh, karena sifat dari sel tumor yang anti apoptosis sehingga sulit dihilangkan

oleh sistem imun..²² Hasil penelitian ini mirip dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa ekspresi HER2 berhubungan dengan derajat TNM yang lebih buruk, karena angka metastasis yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan HER2 positif.²³⁻²⁵ Selain ekspresi Her-2 positif ditemukan 4 sampel stadium lanjut dengan ekspresi ekuifokal. Ekspresi HER-2 ekuifokal (positif 2) seharusnya dilanjutkan dengan pemeriksaan FISH/CISH untuk menentukan status HER-2 positif atau negatif.¹⁶

Dari seluruh sampel yang diperoleh dari stadium awal menunjukkan ekspresi HER-2 negatif. Pada penelitian ini ekspresi HER-2 dinilai dengan pewarnaan membran dan tidak menilai ekspresi pada sitoplasma. Pada beberapa penelitian sebelumnya, ekspresi sitoplasma turut dinilai dan seringnya memberikan hasil ekspresi positif yang jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan pewarnaan pada membran.^{20,22,26} Ekspresi HER-2 pada sitoplasma cenderung lebih tinggi bila dibandingkan ekspresi HER-2 di membran. Pada penelitian Blok et al, ekspresi HER-2 di sitoplasma ditemukan pada 30% sampel sedangkan ekspresi pada membran hanya ditemukan pada 5% sampel.¹⁹ Hasil yang mirip ditemukan pada penelitian Buhmeida et al, ditemukan ekspresi HER-2 di sitoplasma pada 58% sampel dan ekspresi HER-2 di membran hanya ditemukan pada 1% sampel.¹⁷

Pada penelitian ini tidak dilakukan penilaian ekspresi HER-2 pada membran karena sistem penilaian yang digunakan hanya menilai ekspresi HER-2 pada sitoplasma.⁵ Berdasarkan *NCCN guideline 2020*, ekspresi HER-2 yang dinilai hanya ekspresi pada membran sel. Pasien adenokarsinoma kolorektal dengan mutasi RAS wild type dan mengekspresikan HER-2 positif (+3) akan mendapatkan terapi anti HER-2.¹⁶ Ekspresi HER-2 pada membran sering ditemukan pada tumor agresif dan gambaran klinikopatologi yang lebih buruk, namun temuan ini tidak berhubungan secara signifikan. Ekspresi HER-2 pada sitoplasma diduga berkaitan dengan proses awal onkogenesis karena sering ditemukan pada tumor dengan diferensiasi baik, namun hubungan antara ekspresi HER-2 dan diferensiasi tumor sering ditemukan tidak signifikan pada beberapa penelitian dan juga belum memiliki mekanisme patogenesis yang jelas sehingga belum dijadikan sebagai parameter utama penilaian.^{17,19,27}

Galectin-3 merupakan salah satu protein dari keluarga Galectin, yang berperan dalam berbagai proses biologis seperti proliferasi sel, apoptosis dan adhesi. Protein ini ditemukan pada beberapa tumor seperti tumor paru, gaster, esofagus dan hepar. Pada kanker gaster ditemukan adanya hubungan signifikan antara ekspresi galectin-3 dengan invasi tumor.¹³ Ekspresi Galectin-3 yang kuat ditemukan

pada 5 sampel, 2 pada stadium awal dan 3 pada stadium lanjut. Pada tiga sampel stadium lanjut dua diantaranya tumor dengan metastasis ke satu organ jauh yaitu hepar dan vagina, sedangkan satu sampel lain tidak ditemukan adanya metastasis jauh namun ditemukan metastasis pada 13 kelenjar getah bening regional. gambaran ini menunjukkan adanya ekspresi galectin-3 yang tinggi berhubungan dengan stadium yang lebih tinggi dan gambaran klinis yang lebih buruk. Wang *et al*/pada penelitiannya menyebutkan, adanya ekspresi kuat Galectin-3 berhubungan invasi yang lebih dalam dan adanya metastasis baik di kelenjar getah bening maupun pada organ lain.²⁸

Salah satu peran Galectin-3 adalah sebagai agen anti apoptosis. Galectin-3 akan berikatan dengan CD45 dan protein CD7 yang akan merangsang apoptosis limfosit sel T. Limfosit sel T merupakan salah satu sel imun yang berperan dalam proses imunitas tumor. Dengan adanya apoptosis abnormal pada limfosit sel T akan mempermudah sel tumor untuk bertahan dan meningkatkan angka kejadian metastasis karena dengan faktor imun yang rendah akan memudahkan sel tumor untuk berkembang menjadi tumor baru.²⁹ Selain sebagai agen anti apoptosis Galectin-3 juga berperan sebagai penjaga *microenvironment* pada lingkungan tumor. Galectin-3 meningkatkan ikatan antar sel tumor sehingga mempermudah terjadinya ikatan homogen yang menjadikan sel tumor lebih kuat sehingga sulit untuk dimusnahkan oleh imun. Galectin-3 juga membantu ikatan sel tumor dengan matriks ekstraseluler pada jaringan ikat membentuk suatu ikatan heterogen. Ikatan heterogen ini membuat sel tumor lebih kuat terutama saat menembus pembuluh darah dan bermetastasis karena adanya ikatan dengan laminin dan fibronectin yang menjadikan ikatan heterogen ini solid dan lebih kuat menghadapi respon imun tubuh. ^{28,30}

Ekspresi Galectin-3 dan hubungannya dengan HER2 telah diteliti oleh De Luliis dkk, dan menunjukkan hasil berupa peningkatan ekspresi Galectin-3 lebih banyak ditemukan pada sampel pasien kanker dengan HER2 negatif dibandingkan pada pasien kanker dengan HER2 positif. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, dimana tidak ditemukan adanya hubungan bermakna antara ekspresi Galectin-3 dengan HER2. Galectin-3 diketahui memiliki peran dalam metastasis dan kondisi pasien yang metastasis dan parah lebih banyak ditemukan pada pasien dengan negatif HER2. ³¹

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan seperti jumlah sampel yang relatif kecil, tidak lengkapnya data mutasi RAS dan metode penelitian yang hanya menggunakan pulasan imunohistokimia. Walaupun demikian penelitian ini hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil

penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu maka diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar, metode pemeriksaan yang lebih lengkap dan data rekam medis pasien yang lebih lengkap guna memperoleh hasil penelitian yang lebih baik.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini ditemukan ekspresi HER-2 positif pada 5% sampel dan ekspresi kuat Galectin-3 pada 12.5% sampel, namun ekspresi keduanya tidak berhubungan secara signifikan dengan gambaran klinikopatologi pasien. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk menentukan adanya peran HER-2 dan Galectin-3 pada adenokarsinoma kolorektal sehingga dapat memberikan pilihan terapi baru.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ditemukan adanya konflik kepentingan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Classification of tumours of the digestive system 2018, 5th ed. [cited 2019 October 20].
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Rev.* 2019;14:89-103.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana kanker kolorektal 2018. [cited 2019 October 22].
4. Alvarez RH, Cortés J, Falzon M, Gandy M, Gianni L, Harbeck N, et al. In: Alvarez RH, Cortés J, Falzon M, Gandy M, Gianni L, Harbeck N, editors. *Handbook of HER2-targeted agents in breast cancer*. Berlin: Springer; 2016. p. 1220-54.
5. Afriani N, Krisnuhoni E, Rahadiani N. Ekspresi HER2/neu (c-ErbB2) pada kanker kolorektal. *MKA.* 2015;37:48-53.
6. Seo AN, Kwak Y, Kim DW, Kang SB, Choe G, Kim WH, et al. HER2 status in colorectal cancer: its clinical significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. *PloS One.* 2014;9:1-8.
7. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, Ghezzi S, Lonardi S, Leone F, Bergamo F, Fenocchio E, Martinelli E, Borelli B, Tosi F. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *The oncologist.* 2019 Oct;24(10):1395.
8. Tao L, Jin L, Dechun L, Hongqiang Y, Changhua K, Guijun L. Galectin-3 expression in colorectal cancer and its correlation with clinical pathological characteristics and prognosis. *Open Med.* 2017;12:226-30.

9. Povegliano LZ, Oshima CT, de Oliveira Lima F, Scherholz PL, Forones NM. Immunoexpression of galectin-3 in colorectal cancer and its relationship with survival. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2011 Dec 1;42(4):217-21.
10. Legendre H, Decaestecker C, Nagy N, Hendlisz A, Schüring MP, Salmon I, Gabius HJ, Pector JC, Kiss R. Prognostic values of galectin-3 and the macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human colorectal cancers. *Modern pathology*. 2003 May;16(5):491-504.
11. Farzand S, Siddique T, Saba K, Bukhari MH. Frequency of HER2/neu overexpression in adenocarcinoma of the gastrointestinal system. *World J Gastroentero*. 2014;20:58-89.
12. Takegawa N, Yonesaka K. HER2 as an emerging oncotarget for colorectal cancer treatment after failure of anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16:247-51.
13. Tao L, Jin L, Dechun L, Hongqiang Y, Changhua K, Guijun L. Galectin-3 expression in colorectal cancer and its correlation with clinical pathological characteristics and prognosis. *Open Med*. 2017;12:226-30.
14. Povegliano LZ, Oshima CT, de Oliveira Lima F, Scherholz PL, Forones NM. Immunoexpression of galectin-3 in colorectal cancer and its relationship with survival. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2011 Dec 1;42(4):217-21.
15. Legendre H, Decaestecker C, Nagy N, Hendlisz A, Schüring MP, Salmon I, Gabius HJ, Pector JC, Kiss R. Prognostic values of galectin-3 and the macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human colorectal cancers. *Modern pathology*. 2003 May;16(5):491-504.
16. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 Jul 1;18(7):806-15.
17. Buhmeida A, Assidi M, Al-Maghrabi J, Dallol A, Sibiany A, Al-Ahwal M, Chaudhary A, Abuzenadah A, Al-Qahtani M. Membranous or Cytoplasmic HER2 Expression in Colorectal Carcinoma: Evaluation of Prognostic Value Using Both IHC & BDISH. *Cancer investigation*. 2018 Feb 7;36(2):129-40.
18. Sawada K, Nakamura Y, Yamanaka T, Kuboki Y, Yamaguchi D, Yuki S, et al. Prognostic and predictive value of HER2 amplification in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:198-205.
19. Blok EJ, Kuppen PJ, Van Leeuwen JE, Sier CF. Cytoplasmic overexpression of HER2: a key factor in colorectal cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2013 Jan;7:CMO-S10811.
20. Kruszewski WJ, Rzepko R, Ciesielski M, Szefel J, Zieliński J, Szajewski M, et al. Expression of HER2 in colorectal cancer does not correlate with prognosis. *Dis Markers*. 2010;29:207-12.
21. Alvarez RH, Cortés J, Falzon M, Gandy M, Gianni L, Harbeck N, et al. In: Alvarez RH, Cortés J, Falzon M, Gandy M, Gianni L, Harbeck N, editors. *Handbook of HER2-targeted agents in breast cancer*. Berlin: Springer; 2016. p. 1220-54.
22. Lee WS, Park YH, Lee JN, Baek JH, Lee TH, Ha SY. Comparison of HER 2 expression between primary colorectal cancer and their corresponding metastases. *Cancer Med*. 2014;3:674-80.

23. Bertotti A. A molecularly annotated platform of patient derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *AACR*. 2011;5:509-21.
24. Martinelli E, Troiani T, Sforza V. Sequential HER2 blockade as effective therapy in chemorefractory, HER2 gene-amplified, RAS wild-type, metastatic colorectal cancer: learning from a clinical case. *ESMO Open*. 2018;3:1-5.
25. Valentini AM, Cavalcanti E, Di Maggio M, Caruso ML. RAS-expanded mutations and HER2 expression in metastatic colorectal cancer: a new step of precision medicine. *Appl Immunohisto M M*. 2018;26:539.
26. Heppner BI, Behrens HM, Balschun K, Haag J, Krüger S, Becker T, Röcken C. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 2014 Nov;111(10):1977-84.
27. Hasan R, Bhatt D, Khan S, Khan V, Verma AK, Anees A, Dev K. Association of Her-2 Expression and Clinicopathological Parameters in Colorectal Carcinoma in Indian Population. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019 Jan 15;7(1):6.
28. Wang C, Zhou X, Ma L, Zhuang Y, Wei Y, Zhang L, Jin S, Liang W, Shen X, Li C, Wang Y. Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Pathology-Research and Practice*. 2019 Oct 1;215(10):152612.
29. Chou FC, Chen HY, Kuo CC, Sytwu HK. Role of galectins in tumors and in clinical immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19:430.
30. Rashed HE, Ahmed SA, Abdelgawad M. Clinicopathologic significance of galectin-3 and glucose transporter 1 expressions in colorectal cancer. *Life Sci J*. 2015;12(1):9-11.
31. De Iuliis, F. *et al.* (2017) 'Circulating neuregulin-1 and galectin-3 can be prognostic markers in breast cancer', *International Journal of Biological Markers*, 32(3), pp. e333–e336. doi: 10.5301/ijbm.5000262