

**Artikel Penelitian**

**Hubungan antara Imunoekspresi ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan PR dengan Gradasi pada Tumor Filodes Payudara**

***Correlation between Immunoexpression of ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , and PR and Grading in Phyllodes Tumour of the Breast***

Fairuz Quzwain<sup>1</sup>, Bethy Suryawati H<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi Jambi

<sup>2</sup>Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung

**ABSTRAK**

Berbeda dengan tumor dari unsur epitelial duktuli dan kelenjar payudara, penelitian tentang peranan hormonal pada tumor filodes masih menunjukkan hasil yang inkonsisten, sehingga patogenesis dan penatalaksanaan tumor ini dalam jalur hormonal masih kontroversi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara imunoekspresi faktor hormonal yaitu *Estrogen Receptor Alpha* (ER- $\alpha$ ), *Estrogen Receptor Beta* (ER- $\beta$ ) dan *Progesteron Receptor* (PR) dengan gradasi tumor filodes payudara. Dilakukan penilaian histologi dan imunoekspresi pada parafin blok jaringan tumor filodes payudara di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP. Hasan Sadikin Bandung periode tahun 2011 sampai 2014. Subjek penelitian dibagi menjadi 3 kelompok gradasi berdasarkan kriteria WHO tahun 2012 yaitu *benign*, *borderline* dan *malignant*. Didapatkan 62 kasus tumor filodes yang sebagian besar menunjukkan distribusi imunoekspresi ER- $\alpha$  >50% yaitu pada kategori *benign* sebesar 35 (87,5%). Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara imunoekspresi ER- $\alpha$  dengan gradasi histopatologis ( $p=0,001$   $r=-0,423$ ), artinya nilai imunoekspresi ER- $\alpha$  yang tinggi justru banyak diekspresikan pada gradasi *benign*. Tidak ditemukan korelasi signifikan antara imunoekspresi ER- $\beta$  dan PR dengan gradasi tumor filodes payudara pada penelitian ini. Dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi nilai imunoekspresi ER- $\alpha$  maka gradasi tumor filodes semakin rendah.

**Kata Kunci:** ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , PR, gradasi, tumor filodes

**ABSTRACT**

Unlike tumor of ductuli epithelial and mammary glands, research on the hormonal role of phyllodes tumor is still showing inconsistent results, so the pathogenesis and treatment of this tumor in the hormonal pathway remains controversial. This study aims to determine the correlation of immunoexpression of hormonal factors which are *Estrogen Receptor-Alpha* (ER- $\alpha$ ), *Estrogen Receptor Beta* (ER- $\beta$ ), and *Progesterone receptor* (PR) and grade of Phyllodes Tumours of the breast. Histological assessment and immunoexpression were performed on paraffin blocks of phyllodes breast tumor tissue in Anatomical Pathology Laboratory at Hasan Sadikin General Hospital Bandung from 2011 to 2014. The research subjects were divided into 3 graded groups according to WHO criteria in 2012, namely, *benign*, *borderline*, and *malignant*. There were 62 cases of phyllodes tumor that mostly shows the distribution of ER- $\alpha$  immunoexpression >50% and was in the benign category by 35 (87,5%). There was a significant negative correlation between ER- $\alpha$  immunoexpression with histopathological grading ( $p=0,001$ ,  $r=-0,423$ ), meaning that the highest value of ER- $\alpha$  immunoexpression was expressed in benign gradations. No significant correlation was found between PR and ER- $\beta$  immunoexpression and gradations of breast phyllodes tumor in this study. It can be concluded that the higher the value of ER- $\alpha$  immunoexpression, the lower the tumor phyllodes gradation.

**Keywords:** ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , PR, Grade, Phyllodes Tumor

---

Korespondensi: Fairuz Quzwain. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Jl. Raya Jambi-ma.bulian Km. 15 Kota Jambi 36361 Tel. (0741) 60246 Email: Fairuz.quzwain@yahoo.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.03.10>

## PENDAHULUAN

Tumor filodes merupakan tumor fibroepitelial pada payudara dan secara mikroskopis ditandai dengan peningkatan selularitas sel stroma dan pembentukan struktur seperti daun (*leaf-like*). Secara mikroskopis, tumor filodes dibagi menjadi *benign*, *borderline* dan *malignant*, berdasarkan selularitas stroma, atipia inti dan mitosis. Tumor ini terjadi kurang dari 1% dari semua neoplasma primer pada payudara. Disisi lain insidensi tumor ini di Singapura bahkan dilaporkan sampai 6,92% dari seluruh keganasan di payudara dan terjadi pada umur yang lebih muda yaitu 25 sampai 30 tahun (1,2).

Payudara merupakan salah satu organ yang sangat berhubungan dengan sistem hormonal, dan dalam perkembangannya sangat dipengaruhi oleh perubahan hormonal yang disebabkan karena berbagai faktor yang dapat menghambat atau mengaktifkan fungsi hormon (3). Berbeda dengan tumor dari unsur epitelial duktuli dan kelenjar payudara maupun pada fibroadenoma, pengaruh faktor hormonal pada perkembangan tumor filodes masih belum jelas. Penelitian tentang peranan hormonal dalam penelitian tumor ini masih menunjukkan hasil yang inkonsisten. Ekspresi progesteron yang tinggi pada tumor filodes dan adanya ekspresi reseptor estrogen beta pada sel-sel stroma tumor ini, bertolak belakang dengan penelitian lain yang menunjukkan ekspresi yang sangat rendah, bahkan sampai tidak ada pada sel-sel stromal. Penelitian lain menunjukkan 1 kasus tumor filodes *malignant* dengan ekspresi ER pada sel stromal tumor dengan menggunakan *assay biochemical* setelah *heterotransplantation* pada tikus percobaan dan dibuktikan dengan penelitian lain dengan menggunakan teknik imunohistokimia. Sel-sel stroma dianggap merupakan elemen neoplastik pada tumor filodes, walaupun dapat ditemukan adanya hiperplasia epitel, bahkan pernah dilaporkan disertai dengan *Lobular carcinoma insitu* dan *Infiltrating ductal carcinoma* (4,5).

Ekspresi profil hormonal *estrogen receptor* (ER) dan *progesterone receptor* (PR) merupakan salah satu standar dalam penatalaksanaan karsinoma payudara saat ini. Evaluasi profil hormon sangat berguna dalam memprediksi penggunaan terapi hormonal dan juga sebagai indeks prognostik penyakit (6). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara imunoekspresi faktor hormonal yaitu *estrogen receptor alpha* (ER- $\alpha$ ), *estrogen receptor beta* (ER- $\beta$ ) dan *progesterone receptor* (PR) dengan berbagai gradasi tumor filodes payudara dan diharapkan dapat dijadikan dasar pertimbangan pemberian terapi hormonal pada tumor filodes payudara seperti pada karsinoma payudara.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analisis korelasional untuk melihat keterkaitan masing-masing variabel. Subjek pada penelitian ini adalah jaringan tumor filodes payudara yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP. Hasan Sadikin Bandung periode tahun 2011 sampai 2014. Subjek penelitian dibagi menjadi 3 kelompok gradasi berdasarkan kriteria WHO tahun 2012 yaitu *benign*, *borderline*, dan *malignant*.

Bahan penelitian adalah blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel yang terkumpul dilakukan diagnosis ulang dengan pewarnaan hematoksilin eosin

untuk menentukan gradasi histopatologi. Dilakukan pemotongan blok parafin, yang sesuai dengan nomor yang telah dinilai ulang, setebal 4-5 mikron dengan *rotary microtome*. Dibuat kaca objek yang telah di *coating* kemudian ditempel lembaran blok parafin yang dipotong sebanyak 3 buah untuk masing-masing reseptor lalu dibiarkan dalam inkubator bersuhu 40°C selama semalam. Keesokan harinya, dilakukan deparafinisasi dengan cara mencelupkan dalam *xylo* berturut-berturut dalam 3 tempat masing-masing selama 5 menit, kemudian dicelupkan dalam alkohol 100% berturut-turut dalam 3 tempat masing-masing selama 5 menit. Rehidrasi secara berturut-turut ke dalam larutan alkohol 90%, 80%, dan 70%. Setelah dilakukan pembilasan dengan akuades, dimasukkan dalam cairan bufer sitrat yang telah mendidih 2 kali 5 menit, kemudian didinginkan pada suhu ruangan, lalu dicuci dengan PBS 3 kali 5 menit. Selanjutnya ditambahkan *blocking serum*, di inkubasi dalam tempat tertutup selama 10 menit. Kaca objek kemudian dibilas lagi dengan PBS 3 kali 5 menit, baru diteteskan masing-masing *monoclonal antibody Estrogen Receptor Alpha* (Abcam, ab75635, dilute 1:200), *Estrogen Receptor Beta* (Abcam, ab288, dilute 1:200) dan *Progesterone Receptor* (Leica, ORG-8721, dilute 1:200), dan diinkubasi dalam tempat tertutup pada suhu ruangan selama 60 menit, lalu dibilas dengan PBS 3 kali 5 menit.

Tahap selanjutnya diteteskan *biotinylated universal secondary antibody* (Novacastra), di inkubasi dalam tempat tertutup pada suhu ruangan selama 10 menit dan dibilas lagi dengan PBS 3 kali 5 menit, setelah itu diteteskan *streptavidin-peroxidase conjugate*, di inkubasi dalam tempat tertutup pada suhu ruangan selama 10 menit dan dibilas dengan PBS 3 kali 5 menit. Selanjutnya diteteskan larutan kromogen *Dietyl Amino Benzyn*, diinkubasi dalam ruang tertutup pada suhu ruangan selama 5 menit dan kemudian dibilas dengan air mengalir. Dilakukan *counterstain* dengan Hematoksin Meyer selama 2 menit kemudian dibilas dengan air mengalir dan dilakukan dehidrasi, berturut-turut celupkan pada larutan alkohol 70%, 80%, 90%, masing-masing selama 5 menit, kemudian ke dalam etanol 100%, sebanyak 2 kali, masing-masing selama 5 menit, setelah itu baru dikeringkan dengan kertas saring. Tahap akhir dimasukkan dalam *xylo* selama 3 menit dan diteteskan entelan, kemudian tutup dengan kaca penutup dan biarkan mengering pada suhu ruang dan dilihat dibawah mikroskop cahaya.

Selanjutnya dilakukan penilaian hasil pulasan. Hasil pulasan inti sel tumor berwarna coklat. Pengamatan dilakukan pada 10 lapangan pandang. Nilai persentase yang didapatkan diubah menjadi angka dan dihitung sesuai rumus histoskor. Penilaian makna tampilan imunoekspresi ditetapkan berdasarkan nilai distribusi sel tumor 0-20% = negatif (-); 20-50% = positif satu (+); 50-100% = positif dua (++) dan intensitas : lemah, sedang dan kuat.

Analisis data pada penelitian ini merupakan analisis untuk melihat gambaran proporsi dari masing masing variabel dengan tipe data kategorik yang disajikan secara deskriptif dalam bentuk jumlah dan proporsi, untuk data numerik analisis berupa *mean*, minimum dan maksimum data, standar deviasi, *range* dan median. Untuk data numerik, sebelum dilakukan uji statistika data numerik tersebut dinilai dengan uji normalitas dengan menggunakan *Saphiro-Wilk test*. Uji kemaknaan untuk membandingkan karakteristik dua kelompok penelitian digunakan uji t tidak

berpasangan jika data berdistribusi normal dan uji *Mann Whitney* sebagai alternatifnya jika data tidak berdistribusi normal.

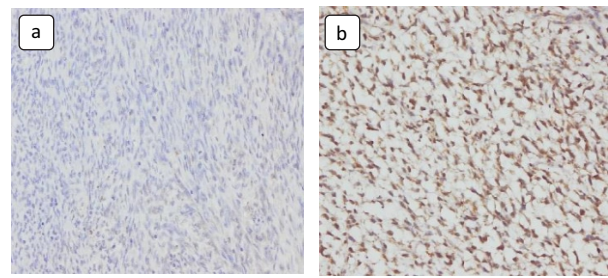
Analisis statistik yang digunakan untuk data kategorik adalah uji *chi-square* apabila syarat *Chi-Square* terpenuhi bila terpenuhi maka digunakan uji *Exact Fisher* untuk tabel 2x2 dan *Kolmogorov Smirnov* untuk tabel selain 2x2. Syarat *Chi Square* adalah tidak ada nilai *expected value* yang kurang dari 5 sebanyak 20% dari tabel, sedangkan untuk membandingkan karakteristik dua kelompok penelitian digunakan uji t tidak berpasangan jika data berdistribusi normal dan uji *Mann Whitney* sebagai alternatifnya jika data tidak berdistribusi normal. Uji kemaknaan untuk membandingkan karakteristik lebih dari dua kelompok penelitian digunakan uji ANOVA jika data berdistribusi normal dan uji *Kruskall Wallis Test* sebagai alternatifnya jika data tidak berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji statistik yang bertujuan mengetahui korelasi antara data dengan skala ordinal dengan numerik, dengan uji korelasi *Spearman Test*. Interpretasi hasil uji hipotesis berdasarkan kekuatan korelasi (kriteria Guilford 1956), arah korelasi, dan nilai p.

**HASIL**

Didapatkan 64 buah sampel tumor filodes dari berbagai tingkat gradasi dari tahun 2011 sampai 2014. Setelah dilakukan evaluasi, 2 sampel tidak dapat memenuhi kriteria inklusi karena parafin blok yang tidak memenuhi standar pemeriksaan imunohistokimia, sehingga total sampel yang didapat sebanyak 62 sampel. Tabel 1 menjelaskan karakteristik subjek penelitian secara keseluruhan yaitu usia (dalam tahun), ukuran tumor (dalam cm), derajat, lokasi dan rekurensi. Hasil menunjukkan subjek penelitian dalam rentang usia 19-66 thn dan rata-rata 40,11±12,06. Ukuran tumor yang didapatkan antara 2,2-30 cm, dengan rata-rata 13,29±7,350. Gradasi yang paling banyak adalah *benign*, yaitu sebanyak 40 (66,7%). Lokasi tumor sedikit lebih sering terjadi di payudara kanan yaitu sebanyak 33 (53,2%) pasien dan terdapat 1 kasus dengan kejadian bilateral. Rekuren positif sebanyak 6 pasien atau sebesar 9,7%.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Variabel	N= 62
Usia	
• Mean±Std	40,11±12,06
• Median	38,50
• Range (min-max)	19,00-66,00
Ukuran	
• Mean±Std	13,29±7,350
• Median	11,00
• Range (min-max)	2,20-30,00
Derajat	
• Benign	40 (64,6%)
• Borderline	11 (17,7%)
• Malignant	11 (17,7%)
Lokasi	
• Kanan	33 (53,2%)
• Kiri	28 (45,2%)
• Kanan+Kiri	1 (1,6%)
Rekuren	
• Positif	6 (9,7%)
• Negatif	56 (90,3%)



**Gambar 1. Imunoekspresi ER-α pada tumor filodes malignant (a) dan benign (b) dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus seri CX-21 pembesaran 400X**

Secara histologis, Gambar 1 menunjukkan perbandingan imunoekspresi ER-α. Tampak pada tumor filodes malignant memberikan imunoekspresi dengan distribusi 0-20% dan dengan intensitas yang lemah (a) dan pada tumor filodes benign memberikan imunoekspresi-α dengan distribusi >50% dan intensitas kuat. Data perbandingan distribusi, intensitas dan histoskor imunoekspresi ER-α dengan gradasi tumor filodes payudara dapat dilihat pada Tabel 2. Didapatkan pada gradasi benign sebagian besar menunjukkan distribusi imunoekspresi ER-α >50% yaitu sebesar 35(87,5%), dan intensitas ER-α juga sebagian besar menunjukkan intensitas imunoekspresi kuat yaitu kelompok *benign* sebesar 65,0%. Sebaliknya, pada gradasi malignan justru sebagian besar menunjukkan intensitas imunoekspresi yang lemah dan sedang yaitu masing-masing sebesar 45,5%. Variabel histoskor ER-α paling tinggi ditemukan pada kelompok *benign* yaitu rata-rata sebesar 4,800±1,856, dan semakin rendah dengan peningkatan gradasi yaitu kelompok *borderline* rata-rata sebesar 4,090±1,814, dan kelompok *malignant* rata-rata sebesar 2,363±1,911. Hasil menunjukkan terdapat perbedaan proporsi yang signifikan secara statistik antara histoskor dan intensitas ER-α, dengan gradasi dan dengan arah korelasi negatif (p=0,002 dan 0,013; r=-0,428 dan -0,423). Hal ini menunjukkan semakin besar imunoekspresi ER-α maka semakin rendah gradasi tumor filodes.

**Tabel 2. Perbandingan distribusi, intensitas dan histoskor imunoekspresi ER- dengan gradasi tumor filodes payudara**

Variabel	Gradasi			P	R
	Benign	Borderline	Malignant		
Distribusi ER-α					
0-20%	4 (10,0%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	0,665	
20-50%	1 (2,5%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)		
>50%	35 (87,5%)	10 (90,9%)	5 (45,5%)		
Intensitas ER-α				0,013**	-0,423
Lemah	4 (10,0%)	1 (9,1%)	5 (45,5%)		
Sedang	10 (25,0%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)		
Kuat	26 (65,0%)	4 (36,4%)	1 (9,0%)		
Histoskor ER-α				0,002**	-0,428
Mean±Std	4,800 ±1,856	4,090 ±1,814	2,363 ±1,911		
Median	6,000	4,000	2,000		
Range (min-max)	0,00-6,00	1,00-6,00	0,00-6,00		

**Keterangan:** tanda \*\* menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik (p<0,05)

Tabel 3 menjelaskan perbandingan antara distribusi ER- $\beta$ , intensitas ER- $\beta$ , dan histoskor ER- $\beta$ , dengan gradasi tumor filodes. Untuk distribusi ER- $\beta$ , tampak pada ketiga gradasi sebagian besar menunjukkan distribusi imunoekspresi 0-20% dan dengan intensitas yang lemah, bahkan pada gradasi malignant tidak satupun memberikan intensitas imunoekspresi yang kuat (0%). Ketiga gradasi menunjukkan nilai histoskor ER- $\beta$  yang rendah yaitu dengan median 0-2. Untuk analisis statistika perbedaan histoskor ER- $\beta$ , diperoleh nilai  $p=0,216$  yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata yang signifikan untuk seluruh variabel dengan gradasi tumor filodes. Dari analisis ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara imunoekspresi ER- $\beta$  dengan gradasi tumor filodes.

**Tabel 3. Perbandingan distribusi, intensitas dan histoskor imunoekspresi ER- dengan gradasi tumor filodes**

Variabel	Benign	Gradasi Borderline	Malignant	P
Distribusi ER- $\beta$				
0-20%	21 (52,5%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	0,989
20-50%	11 (27,5%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	
>50%	8 (20,0%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	
Intensitas ER- $\beta$				1,000
Lemah	34 (85,0%)	10 (90,9%)	8 (72,7%)	
Sedang	5 (12,5%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	
Kuat	1 (2,5%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	
Histoskor ER- $\beta$				0,216
Mean $\pm$ Std	0,925 $\pm$ 1,439	1,181 $\pm$ 1,778	1,363 $\pm$ 1,286	
Median	0,000	1,000	2,000	
Range (min-max)	0,00-6,00	0,00-6,00	0,00-4,00	

Pada Tabel 4 menjelaskan perbandingan antara distribusi PR, intensitas PR dan histoskor PR dengan gradasi tumor filodes. Untuk distribusi p tampak bahwa pada ketiga gradasi sebagian besar menunjukkan distribusi imunoekspresi PR 0-20% dan intensitas yang lemah. Bahkan pada gradasi borderline dan malignant tidak ada satupun yang memberikan hasil intensitas yang kuat. Pada variabel histoskor tampak ketiga gradasi memberikan nilai yang rendah. Pada analisis statistik baik distribusi, intensitas maupun histoskor PR menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara ketiga gradasi tumor filodes.

**Tabel 4. Perbandingan distribusi, intensitas dan histoskor imunoekspresi PR dengan gradasi tumor filodes**

Variabel	Benign	Gradasi Borderline	Malignant	P
Distribusi PR				0,996
0-20%	28 (70,0%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)	
20-50%	9 (22,5%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
>50%	3 (7,5%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	
Intensitas PR				1,000
Lemah	39 (97,5%)	10 (90,9%)	11 (100,0%)	
Sedang	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	
Kuat	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Histoskor PR				0,125
Mean $\pm$ Std	0,500 $\pm$ 1,062	0,818 $\pm$ 0,873	0,636 $\pm$ 0,809	
Median	0,000	1,000	0,000	
Range (min-max)	0,00-6,00	0,00-2,00	0,00-2,00	

## DISKUSI

Tumor filodes merupakan tumor fibroepitelial payudara yang secara umum terjadi pada usia 40-50 tahun, tetapi dinegara Asia dilaporkan terjadi pada usia lebih muda yaitu 25-30 tahun (1). Dalam penelitian ini ditemukan tumor filodes juga terjadi pada usia yang lebih muda yaitu dari usia 19-66 tahun, dengan Mean $\pm$ Std 40,11 $\pm$ 12,06 dan median 38,9, sesuai dengan usia muda pada penelitian yang dilakukan oleh Ben Hassouna *J et al*, dengan mean 39,5 (14-71) dan penelitian Nurhayati di Malaysia mean 42(16-78) (7,8). Ukuran tumor filodes sangat beragam. Tumor ini dapat dipertimbangkan bila ukuran lebih dari 4 cm dan dengan pertumbuhan yang cepat. Mishra pada penelitiannya mendapatkan rata-rata ukuran tumor 10,5 $\pm$ 5cm, sedangkan Tse mendapatkan ukuran tumor berkisar antara 1-22cm dengan rata-rata 5cm (9,10). Pada penelitian ini kisaran tumor antara 2,2-30cm dengan rata-rata 11cm, dan ukuran pada tumor filodes *malignant* semua pasien lebih dari 10 cm. Walaupun tidak selalu dapat dijadikan parameter, ukuran tumor dapat dijadikan perhatian dalam membedakan kasus tumor filodes benign dengan tumor filodes *malignant* pada payudara.

Rekurensi dapat terjadi pada semua gradasi tumor filodes, dengan insidensi 21% dari semua kasus. Sampai saat ini faktor yang paling signifikan pada resiko terjadinya rekurensi adalah status bebas atau tidak sel tumor pada batas sayatan operasi. Penentuan bebas sel tumor pada batas sayatan operasi sulit dilakukan bila masa tumor sangat besar. Pada penelitian ini semua pasien dilakukan operasi eksisi luas dan mastektomi, dengan 3 pasien malignansi disertai dengan radioterapi dengan pertimbangan klinis, antara lain ukuran yang terlalu besar dan kecurigaan batas sayatan belum bebas sel tumor. Mastektomi sederhana dikerjakan pada keadaan: a). Benjolan yang sudah menempati hampir seluruh payudara sehingga hanya tersisa sedikit jaringan payudara yang sehat b). Benjolan residif dan terbukti histopatologis berupa lesi yang maligna c). Benjolan residif pada usia tua. Pada tumor filodes yang maligna prinsip terapi juga sama dengan benigna kecuali pada yang residif, langsung dikerjakan mastektomi sederhana. Pembersihan kelenjar getah bening aksila hanya bila didapatkan metastase pada kelenjar getah bening aksila sedangkan penatalaksanaan dengan radioterapi dan kemoterapi pada tumor ini kurang berperan (11).

Pada keganasan payudara dari unsur epitelial (*carcinoma*) pemeriksaan imunoekspresi ER dan PR sudah menjadi prosedur tetap, terapi hormonal pada tumor filodes masih dalam kontroversi. Pada penelitian ini tampak bahwa terdapat perbedaan proporsi yang signifikan atau bermakna secara statistik antara variabel intensitas dan histoskor ER- $\alpha$  dengan gradasi tumor filodes dengan korelasi yang negatif, semakin tinggi gradasi tumor filodes, imunoekspresi intensitas ER- $\alpha$  semakin lemah dan histoskor semakin kecil. Penelitian Nurhayati dkk, menunjukkan adanya ekspresi ER- $\alpha$  dengan nilai yang rendah yang tinggi pada sel-sel stroma tumor filodes, tetapi ekspresi ER- $\beta$  yang signifikan pada sel-sel stroma filodes (8). Hal yang bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan Ilic *I et al*, menunjukkan ekspresi ER bukan diekspresikan oleh sel-sel stroma, tetapi pada sel mast yang disangkakan suatu sel stromal pada tumor filodes (12). Penelitian oleh Kim dkk juga tidak mendukung adanya hubungan hormonal pada perkembangan tumor filodes, dan hanya mendapatkan Ki-67 yang paling menunjukkan adanya hubungan dengan

gradasi tumor filodes (13). Berbeda dengan penelitian oleh Tse, didapatkan adanya perbedaan imunoekspresi ER- $\beta$  pada sel-sel epitel yang signifikan pada tumor filodes (10). Bouris melaporkan tentang peranan reseptor estrogen pada mekanisme Transisi epitelial-mesenkimal (TEM) pada sel karsinoma payudara dan mendapatkan hasil yang signifikan bahwa penurunan ekspresi ER- $\alpha$  berpengaruh dalam proses terjadinya TEM pada karsinoma payudara (14). Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Gutilla yang menyimpulkan ER- $\alpha$  mendukung proliferasi dan diferensiasi sel epitel dan merupakan inhibitor terjadinya TEM pada karsinoma payudara (15). Adanya perubahan imunoekspresi ER- $\alpha$  yang signifikan dengan arah korelasi negatif memberikan dugaan adanya pengaruh ER- $\alpha$  dengan perubahan sel-sel stroma pada tumor filodes. Perkembangan sel-sel stroma pada tumor filodes diduga sangat berkaitan dengan aktivasi mekanisme TEM yang menyebabkan peningkatan selularitas sel-sel stroma pada tumor ini. Hal ini terus berkembang sampai terjadi penurunan peranan ER- $\alpha$  yang diakibatkan pengalihan peran aktivasi sel tumor oleh ER- $\alpha$  pada *mesenchymal pluripotential cell*. Aktivasi *mesenchymal pluripotential cell* ini akan menghasilkan sel-sel metaplastik pada sel tumor filodes yang pada akhirnya akan menyebabkan berkembangnya sel-sel tumor filodes *malignant*. Hipotesis ini didukung dengan penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan ekspresi ER didapat pada awal lesi *hyperproliferative premalignant* dan menunjukkan adanya pengaruh peran ER pada perubahan sel payudara menjadi sel-sel yang displastik (4).

Berbeda dengan penelitian Nurhayati dkk (8), pada penelitian ini tidak ditemukan adanya nilai yang signifikan atau bermakna secara statistik antara variabel distribusi, intensitas maupun histoskor ER- $\beta$  dan PR dengan gradasi tumor filodes ( $p=0,216$ ). Beberapa perbedaan ER- $\alpha$  dan ER- $\beta$  diantaranya adalah ER- $\alpha$  dan ER- $\beta$  memiliki fungsi biologis yang berbeda, seperti yang ditunjukkan oleh pola ekspresi mereka yang berbeda. Estrogen Reseptor- $\alpha$  dan ER $\beta$  memiliki peran yang tumpang tindih pada *estrogen signaling*. Bila pada payudara normal ER- $\alpha$  hampir sebagian besar ditemukan pada sel epitelial, ER $\beta$  dapat ditemukan pada sel-sel epitelial maupun sel-sel stromal (16). Hal ini dapat menyiratkan, adanya ekspresi ER- pada tumor filodes bukan merupakan bagian patogenesis

penyakit ini, seperti pada ER- $\alpha$  yang diduga merupakan bagian dari proses TEM.

Eksresi PR juga menjadi hal yang kontroversi pada tumor filodes. Majeski dan Mishra melaporkan ekspresi progesteron pada tumor filodes malignant bahkan Majeski mendapatkan nilai ekspresi yang lebih tinggi dari estrogen (17,18). Hal ini berbeda dengan laporan Lazaro, Kim, Payandeh maupun Ilic, mendapatkan tidak ada hubungan yang signifikan antara progesteron dengan tumor filodes (4,12,13,19). Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara imunoekspresi PR dengan gradasi tumor filodes ( $p=0,125$ ). Isoform PR diekspresikan sebagai respon terhadap *estrogen receptor (ER)- $\alpha$ -mediated transcriptional*, walaupun juga dapat terjadi secara independen terhadap estrogen. Pada *Basal phenotype breast cancers (BPBC)* dan karsinoma endometrium, PR diduga berperan sebagai inhibitor pada dalam proses TEM. Adanya ekspresi PR pada kanker endometrium merupakan faktor prognosis yang baik untuk pasien dan berhubungan dengan pengobatan yang sukses dengan *medroxyprogesterone acetate* (20,21). Berdasarkan perannya sebagai inhibitor TEM, ekspresi PR dapat diduga berperan dalam menekan progresifitas sel-sel tumor, sehingga tidak ditemukannya ekspresi PR pada sel-sel tumor filodes dapat disimpulkan tidak berkaitan dengan patogenesis terjadinya tumor filodes atau justru adanya penekanan terhadap progesteron menyebabkan proses TEM pada tumor ini semakin meningkat.

Walaupun secara statistik tidak didapatkan hasil yang signifikan imunoekspresi ER- $\beta$  dan PR pada tiga gradasi tumor, tetapi pada penelitian ini ditemukan kasus-kasus tumor filodes pada *benign* dan *borderline* yang memberikan ekspresi dengan distribusi yang tinggi dan intensitas yang kuat. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh gen tertentu pada jalur nonhormonal dan interaksinya dengan jalur hormonal dalam perubahan sel-sel tumor filodes *benign* menjadi sel-sel *malignant*, sehingga dapat dilakukan pentatalaksanaan penderita tumor filodes yang lebih baik. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan dengan korelasi yang negatif antara imunoekspresi ER- $\alpha$  dengan gradasi tumor filodes, yaitu semakin tinggi nilai imunoekspresi ER- $\alpha$  maka gradasi tumor filodes payudara semakin rendah.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Tan P. *Fibroepithelial Tumours*. Di dalam: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, and Van de Vijver MJ (Ed). WHO Classification of Tumours of the Breast 4th edition. Lyon, France: IARC; 2012: pp. 143-147.
2. Tan PH and Ellis IO. *Myoepithelial and Epithelial-Myoepithelial, Mesenchymal and Fibroepithelial Breast Lesions: Updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012*. Journal of Clinical Pathology. 2013; 66(6): 465-470.
3. Brisken C and O'Malley B. *Hormone Action in the Mammary Gland*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2010; 2(12): 3178.
4. Jara-Lazaro AR and Tan PH. *Molecular Pathogenesis of Progression and Recurrence in Breast Phyllodes Tumors*. American Journal of Translational Research. 2009; 1(1): 23-34.
5. Sapino BM, Bosco M, Cassoni P, et al. *Estrogen Receptor- $\beta$  is Expressed in Stromal Cells of Fibroadenoma and Phyllodes Tumors of the Breast*. Modern Pathology. 2006; 19(9): 599-606.
6. Mitus JW, Reinfuss M, Mitus JW, et al. *Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: Treatment and Prognosis*. The Breast Journal. 2014; 20(6): 639-644.
7. Ben HJ, Damak T, Gamoudi A, et al. *Phyllodes Tumors of the Breast: A Case Series of 106 Patients*. American Journal of Surgery. 2006; 192(2): 141-147.
8. Munawer NH, Ali SA, Zin R, dan Muhammad R. *Ko- pengekspresan Reseptor Estrogen Beta (ER $\beta$ ) dan Aktin Otot Licin pada Tumor Filodes di Payudara: Suatu Kajian Tisu Mikroskopis*. Sains Malaysiana. 2014; 43(2): 233-240.
9. Bhargav PRK, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, and Mishra SK. *Phyllodes Tumour of the Breast:*

- Clinicopathological Analysis of Recurrent vs. Non-recurrent Cases.* Asian Journal of Surgery. 2009; 32(4): 224-228.
10. Tse GM, Niu Y, and Shi HJ. *Phyllodes Tumor of the Breast: An Update.* Breast Cancer. 2010; 17(1): 29-34.
  11. Onkendi EO, Jimenez RE, Spears GM, Harmsen WS, Ballman KV, and Hieken TJ. *Surgical Treatment of Borderline and Malignant Phyllodes Tumors: The Effect of the Extent of Resection and Tumor Characteristics on Patient Outcome.* Annals of Surgical Oncology. 2014; 21(10): 3304-3309.
  12. Ilić I, Randelović P, Ilić R, et al. *An Approach to Malignant Mammary Phyllodes Tumors Detection.* Vojnosanitetski Pregled. 2009; 66(4): 277-282.
  13. Kim YH, Kim GE, Lee JS, et al. *Hormone Receptors Expression in Phyllodes Tumors of the Breast.* Analytical and quantitative cytology and histology. 2012; 34(1): 41-48.
  14. Bouris P, Skandalis SS, Piperigkou Z, et al. *Estrogen Receptor Alpha Mediates Epithelial to Mesenchymal Transition, Expression of Specific Matrix Effectors and Functional Properties of Breast Cancer Cells.* Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology. 2015; 43: 42-60.
  15. Guttilla IK, Adams BD, and White BA. *Eralpha, Micrnas, and the Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer.* Trends in Endocrinology and Metabolism. 2012; 23(2): 73-82.
  16. Zhao C, Dahlman-Wright K, and Gustafsson JÅ. *Estrogen Receptor  $\beta$ : An Overview and Update.* Nuclear Receptor Signaling. 2008; 6: 30-41.
  17. Majeski J and Stroud J. *Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Study in Clinical Practice.* International Surgery. 2012; 97(2): 95-98.
  18. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, and Khanna AK. *Phyllodes Tumor of Breast: A Review Article.* Surgery. 2013; 2013: 1-10.
  19. Payandeh M, Usefi H, Sadeghi E, and Sadeghi M. *Malignant Phyllodes Tumor in Patient with Breast Cancer: A Case Report.* ISRN Surgery. 2015; 3(3): 62-64.
  20. Zuo L, Li W, and You S. *Progesterone Reverses the Mesenchymal Phenotypes of Basal Phenotype Breast Cancer Cells Via a Membrane Progesterone Receptor Mediated Pathway.* Breast Cancer Research. 2010; 12(3): R34-R45.
  21. Van der Horst PH, Wang Y, Vandenput I, et al. *Progesterone Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Endometrial Cancer.* PLoS One. 2012; 7(1): e30840.