

Ekspresi Reseptor-Estrogen pada Adenoma Pleomorfik Parotis

Achmad Syawqie Yazid

Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran/Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran

Rumah Sakit Hasan Sadikin

Abstrak

Adenoma pleomorfik parotis (APP) merupakan tumor jinak yang umum terjadi pada kelenjar liur parotis, memiliki perilaku biologi beragam, yaitu sering rekurens setelah dioperasi, dapat berubah menjadi ganas, juga kadang bermetastasis ke kelenjar getah bening atau ke organ lain. Selayaknya untuk tumor APP ini dilakukan pencarian bentuk terapi alternatif lain selain terapi bedah yang diduga penyebab tingginya rekurensi tumor. Terapi alternatif lain dapat berupa hormonal yang memerlukan data dasar ekspresi reseptor estrogen oleh sel tumor APP. Untuk mengungkapkan ekspresi reseptor estrogen oleh sel tumor APP, dilakukan penelitian retrospektif eksperimental laboratoris pemeriksaan imunohistokimia teknik LsAB/labelled streptavidine-biotine terhadap ekspresi *estrogen receptor* (ER) pada 50 sampel tumor APP di Bagian Patologi Anatomi FKUP/RSHS pada tahun 1998–1999. Pengamatan ditujukan pada kelompok penyebaran tingkat imunoekspresi ER oleh sel tumor APP: 0=negatif; +1=fokal (>20%); +2=heterogen (20–50%); dan +3=difus (>50% sel tumor imunoreaktif). Hasil menunjukkan 40/50 sampel tumor APP (80%) imunoreaktif terhadap ER dengan komposisi imunoekspresi: 67,5% heterogen (27/40) dan 32,5% difus (13/40). Pola pulasan homogen teramati pada inti sel tumor. Sepuluh kasus memperlihatkan hasil negatif (negatif 8 kasus dan fokal 2 kasus). Komponen jaringan tumor APP yang positif meliputi sel epitel duktal/tubuloduktal, area miksomatos, dan hiperselular. Simpulan, tumor APP berperan sebagai target hormon estrogen dan besar kemungkinannya responsif terhadap terapi hormonal. [MKB. 2010;42(4):181–6].

Kata kunci: Adenoma pleomorfik, *estrogen receptor*, tumor parotis

Estrogen-Receptor Expression in Parotid Pleomorphic Adenoma

Abstract

Parotid pleomorphic adenoma (PPA) is a benign tumor frequently found in parotid salivary gland. This tumor has various biological behaviors including recurrence after surgery, ability to transform into the malignant form, and occasionally, metastasizes to lymph nodes or other organs. For this PPA tumor, it is appropriate to look for alternative therapy forms other than surgery which is assumed to be the cause of the high tumor recurrence. Other alternatives may include hormonal therapy that needs baseline data on estrogen-receptor expression by PPA tumor cells. To collect the baseline data, a laboratory experimental retrospective study on immunohistochemical study using LsAB/labelled streptavidine-biotine technique of estrogen receptor (ER) receptor on 50 PPA tumor samples at the Anatomic Pathology Department of the Faculty of Medicine, Padjadjaran University/Hasan Sadikin General Hospital during 1998–1999 has been conducted. The observation is focused on the grouping of ER immunoreaction level spread by PPA tumor cells: 0=negative; +1=focal (>20%); +2=heterogeneous (20–50%); and +3=diffuse (>50% immunoreactive tumor cells). The results showed that 40/50 PPA tumor samples (80%) were immunoreactive towards ER with an immunoreaction composition of: 67.5% heterogeneous (27/40) and 32.5% diffuse (13/40). A homogenous smear pattern was observed in tumor cell nucleus. Ten cases showed negative results (8 cases negative and 2 cases focal). The positive PPA tumor tissue components included ductal /tubuloductal epithels, mixomatose and hypercellular areas. In conclusion, PPA tumor plays the role as target of estrogen hormone and there is a high possibility that it is responsive to hormonal therapy. [MKB. 2010;42(4):181–6].

Key words: *Estrogen receptor*, parotid tumors, pleomorphic adenoma

Korespondensi: Prof. Dr. Achmad Syawqie Yazid, Bagian Patologi Anatomi FK/FGK Unpad – RSHS, jalan Pasirkaliki No.172 Bandung, telepon/fax (022) 2031447, e-mail achmadsyawqie@gmail.com

Pendahuluan

Tumor adenoma pleomorfik parotis (APP) pertama kali diperkenalkan oleh Willis pada tahun 1948,¹ merupakan tumor jinak epitel kelenjar parotis yang umum terjadi, sering mengenai wanita usia di atas 40 tahun. Tumor APP bersifat *borderline malignancy*, yaitu sering rekuren setelah dioperasi dengan rekurensi multipel, juga dilaporkan mampu bertransformasi menjadi ganas dan dapat bermetastasis ke kelenjar getah bening regional atau organ lain.¹⁻⁵

Terapi tumor APP berupa tindakan bedah yang biasanya akan menyebabkan penurunan produksi saliva, berkurangnya sensasi fasialis, deformitas wajah, serta sindrom Frey.^{2,3} Tindakan bedah dapat menjadi penyebab tingginya kejadian rekurensi tumor serta transformasi ke arah keganasan.⁵ Mengingat tumor APP sering rekuren setelah tindakan bedah, maka selayaknya dilakukan pencarian bentuk terapi lain. Pencarian bentuk terapi nonbedah seperti terapi hormonal, memerlukan data dasar ekspresi reseptor estrogen oleh sel-sel tumor APP. Misalnya pada terapi *Ca mammae* yang sensitivitasnya ditandai dengan ekspresi reseptor estrogen.⁶

Penelitian imunohistokimia menyatakan bahwa sel epitel duktus ekskretori kelenjar liur manusia dan adenoma pleomorfik kelenjar parotis yang telah bermetastasis memperlihatkan imunoreaktivitas terhadap hormon estradiol dan progesteron.^{3,7} Estradiol merupakan prekursor hormon estrogen dan hormon estrogen beraksi sinergis dengan hormon progesteron. Fakta empirik di atas menunjukkan kelenjar liur dan tumor kelenjar liur besar kemungkinan berperan sebagai sasaran hormon estrogen. Diketahui pula bahwa kelenjar liur memiliki asal embriologis yang sama dengan kelenjar payudara, yaitu berasal dari lapisan ektoderm dan endoderm, juga perkembangannya memiliki kesamaan program diferensiasi.⁶

Pada kanker kelenjar payudara manusia, reseptor estrogen berkorelasi langsung dengan meningkatnya respons terhadap terapi endokrin.⁸ Hormon estrogen yang berasal dari hormon estradiol, juga progesteron merupakan hormon ovarium yang berperan penting pada patogenesis kanker payudara.⁹ Kanker payudara tergolong dalam kanker *hormonally responsive*, sehingga dapat diobati dengan bahan atau obat-obatan hormonal.¹⁰

Tingginya homologi kelenjar liur dan kelenjar payudara, menggugah peneliti untuk melakukan penelitian dengan tujuan menggali kemungkinan dasar pemikiran baru tumor adenoma pleomorfik parotis yang merupakan sasaran hormon estrogen sehingga diharapkan responsif terhadap terapi hormonal.

Metode

Bahan penelitian ini berasal dari arsip sediaan blok parafin Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unpad-RS Hasan Sadikin Bandung, periode 1980–1997 dan kasus baru dari tahun 1998 sampai dengan 1999. Terkumpul 50 kasus yang representatif untuk dilakukan pemeriksaan imunohistokimia metode *labelled sterp avidine-biotine* (LSAB). Antibodi yang dipakai adalah monoklonal antireseptor estrogen Klon 1D5 dengan pengenceran 1:50 dan inkubasi satu jam pada suhu kamar (Dako, Carpinteria, CA, USA).

Pulasan imunohistokimia dinilai berdasarkan pada persentase tingkat imunoekspresi sel tumor APP yang imunoreaktif terhadap reseptor estrogen, yaitu: (a) negatif (0): bila tidak ada sel tumor APP imunoreaktif; (b) fokal (+1): <20% sel tumor APP imunoreaktif; (c) heterogen (+2): 20–50% sel tumor APP imunoreaktif; (d) difus (+3): >50% sel tumor APP imunoreaktif.

Kriteria batasan pembakuan imunoreaktivitas sel tumor APP adalah sbb.: (a) memiliki tingkat imunoekspresi heterogen (+2) dan difus (+3); (b) mempunyai intensitas pulasan imunohistokimia homogen pada inti sel.

Kontrol kualitas pulasan imunohistokimia adalah: (a) kontrol positif: karsinoma payudara, (b) kontrol negatif: antibodi serum mencit nonimun, dan (c) kontrol jaringan: *internal tissue control* kelenjar liur normal di luar tumor.

Imunoekspresi sel tumor APP terhadap *estrogen receptor* (ER) diuji dengan statistik uji-Z untuk mengungkapkan kemaknaannya sebagai petanda sasaran hormon estrogen; juga data tersebut dihubungkan dengan gambaran histopatologi tumor APP.

Hasil

Usia penderita tumor APP sekitar 12–66 tahun, laki-laki sebanyak 18 kasus (rentang usia 12–53

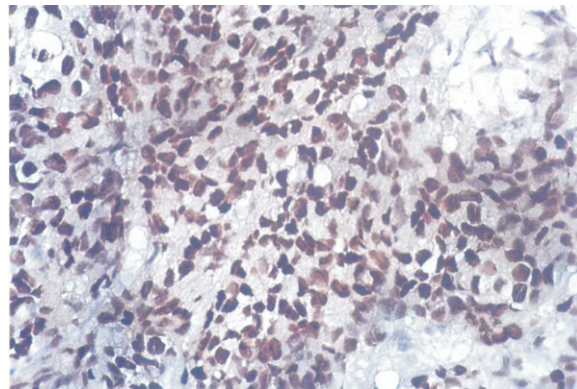
tahun), sedangkan wanita 32 kasus (rentang usia 19–66 tahun). Pemeriksaan imunohistokimia metode LSAB terhadap 50 sampel tumor APP memperlihatkan imunoreaktivitas pada 40 sampel tumor APP (80%), sedangkan 10 (10%) sampel tumor APP tidak memenuhi kriteria pembakuan imunoekspresi terhadap ER.

Hasil menunjukkan bahwa 40 sampel tumor APP memperlihatkan imunoekspresi terhadap ER yang heterogen 67,5% (27/40) dan difus 32,5% (13/40), semuanya dengan intensitas pulasan yang homogen pada inti sel tumor APP. Pada beberapa kasus teramati pula pola pulasan pada inti dan sitoplasma. Sepuluh sampel tumor APP memperlihatkan tingkat imunoekspresi yang negatif.

Kemaknaan tingkat imunoekspresi ER oleh sel tumor APP sebagai petanda tumor APP dan sasaran hormon estrogen diungkapkan melalui statistik uji-Z pada taraf kemaknaan 1%.

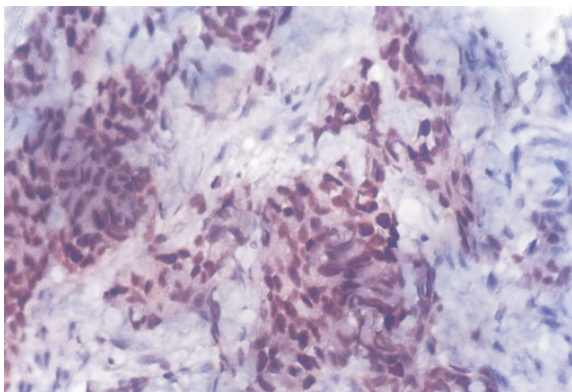
Persentase imunoekspresi ER sebesar 80% (40/50) diuji terhadap probabilitas 0,5 didapatkan Z-hitung > Z-tabel (4,348>2,33) pada taraf kemaknaan 0,01. Hal ini menunjukkan bahwa secara empiris ekspresi imunohistokimia (imunoekspresi) ER oleh sel-sel tumor APP sangat bermakna perannya sebagai petanda sasaran hormon estrogen. Data imunoekspresi ER oleh sel-sel tumor APP dihubungkan pula secara kualitatif dengan tipe histopatologi, tingkat

selularitas, dan komponen sel penyusun tumor. Tipe histopatologi tumor APP yang imunoreaktif adalah tipe selular, tersusun oleh sel-sel berbentuk spindle dan ovoid membentuk jalinan vesikel dengan sedikit stroma; serta tipe tumor APP klasik berupa campuran jaringan epitel dan mesenkim dengan proporsi yang bervariasi. Komponen sel tumor APP yang imunoreaktif meliputi unsur sel



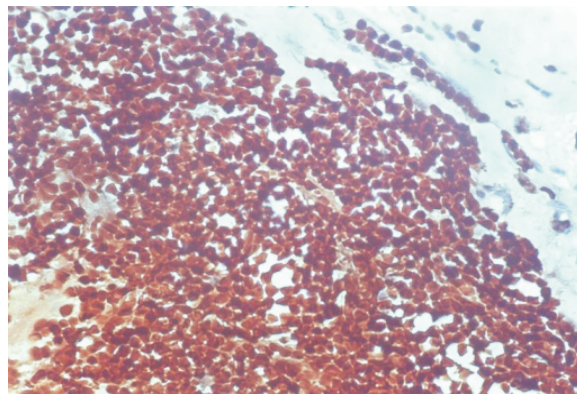
Gambar 2 Tingkat Imunoekspresi yang Heterogen

Terlihat komponen tumor adenoma pleomorfik parotis yang hiperselular dengan populasi antara 20% sampai 50% mengekspresikan reseptor estrogen, warna cokelat homogen pada inti sel tumor memperlihatkan lokalisasi dari pada protein reseptor estrogen (Pembesaran 400x).



Gambar 1 Tingkat Imunoekspresi yang Fokal

Komponen miksomatosa tumor adenoma pleomorfik parotis tipe klasik beserta unsur sel tumor yang imunoreaktif terhadap reseptor estrogen. Imunoreaktivitas ditandai oleh warna cokelat pada inti sel. Imunoreaktivitas meliputi kurang dari 20% populasi sel tumor (Pembesaran 400x).



Gambar 3 Tingkat Imunoekspresi Difus

Lebih dari 50% populasi sel-sel tumor adenoma pleomorfik parotis yang hiperselular pada salah satu sampel penelitian memperlihatkan imunoreaktivitas terhadap antibodi antireseptor estrogen, teramati warna cokelat homogen pada inti hampir keseluruhan populasi sel tumor (Pembesaran 400x)

epitel duktus, tubuloduktus, area miksomatosa, dan sangat banyak pada area tumor hiperselular yang tersusun oleh sel epitel berbentuk spindel dan ovoid.

Keterangan masing-masing kriteria pulasan imunohistokimia disajikan pada Gambar 1, 2, dan 3.

Pembahasan

Penelitian retrospektif pada sel-sel tumor APP dengan pemeriksaan imunohistokimia metode LSAB memakai antibodi monoklonal anti-reseptor estrogen yang telah dilakukan, berhasil mendapatkan data imunoekspresi ER oleh sel tumor APP berdasarkan pada tingkat imunoekspresi ER. Tingkat imunoekspresi ER disusun berdasarkan pada persentase sel-sel tumor APP yang imunoreaktif, yaitu : 0=negatif; 1=fokal (<20%); 2=heterogen (20–50%); dan 3=difus (>50% sel-sel tumor APP yang imunoreaktif); serta berdasarkan pada intensitas pulasan imunohistokimia yang homogen pada inti sel tumor APP.

Dari 50 sampel tumor APP yang diperiksa, 40 sampel teramati imunoreaktif (80%) terhadap ER dengan komposisi imunoekspresi sebagai berikut: heterogen sebanyak 67,5% (27/40), dan difus sebanyak 32,5% (13/40), serta seluruhnya memperlihatkan intensitas pulasan yang homogen pada inti sel tumor APP. Temuan 67,5% sel tumor APP mengekspresikan ER yang heterogen dan 32,5% mengekspresikan ER dengan tingkat imunoekspresi yang difus menunjukkan bahwa 67,5% sampel tumor APP memiliki populasi sel yang imunoreaktif terhadap ER sebesar 20–50%; dan 32,5% sampel sisanya memiliki populasi > 50% sel-sel tumornya imunoreaktif terhadap ER. Temuan intensitas pulasan ER yang homogen pada inti sel tumor APP ini merupakan bukti keterlibatan hormon estrogen pada tumorigenesis APP sebagai salah satu faktor pencetus peningkatan insidensi tumor serta agresivitas klinisnya, karena teramati pada sampel penelitian ini sangat banyak populasi sel tumor APP yang mengekspresikan reseptor ER pada inti sel. Hormon estrogen tampaknya akan menyebabkan stimulasi hormonal yang berlebihan pada tumor APP dan hormon estrogen bekerja secara independen di luar kerja pada gen-gen terkait tumor.¹¹ Pada kondisi tersebut, maka peran

hormon estrogen dalam tumorigenesis tumor APP adalah memicu pembelahan klon-klon sel neoplastik pembawa materi genetik yang abnormal yang terjadi sebelumnya karena aksi sinergis oleh gen terkait tumor.¹¹ Asumsi di atas diperkuat pula oleh temuan sifat pulasan yang teramati pada sampel penelitian ini yang dominan bersifat homogen menunjukkan akan tingginya kandungan kuantitas protein ER yang terdapat.

Tipe histopatologi tumor APP imunoreaktif adalah tipe tumor APP yang hiperselular dan tipe tumor APP klasik. Komponen sel tumor APP yang imunoreaktif meliputi sel epitel duktus, sel epitel tubuloduktal, dan area hiperselular sel spindel dan ovoid. Imunoreaktivitas terhadap ER teramati pula pada area miksomatosa tumor APP, yang teramati terdiri dari anyaman pita sel epitel yang terhampar pada matriks jaringan miksokondroid. Jaringan kelenjar parotis normal yang diperiksa menunjukkan imunoreaktivitas pada komponen epitel duktus kelenjar, tubuloduktus, serta pada sel asinus kelenjar. Temuan ini memberikan petunjuk bahwa sel tumor APP dan kelenjar parotis memiliki reseptor terhadap hormon estrogen. Martinez-Madrigal dan Micheau⁶ menyatakan bahwa kelenjar liur memiliki asal embriologis yang sama dengan kelenjar payudara, yaitu berasal dari lapisan ektoderm dan endoderm, juga menyatakan bahwa dalam perkembangannya memiliki kesamaan program diferensiasi.⁶ Pendapat di atas didukung oleh temuan pada kontrol positif pulasan imunohistokimia (jaringan karsinoma payudara) yang memperlihatkan imunoreaktivitas pada komponen tubuloduktal, serupa dengan temuan pada kelenjar parotis dan sel tumor APP, yaitu pada komponen duktus kelenjar parotis dan komponen sel epitel tubuloduktal dan sel epitel hiperselular jaringan tumor APP.

Program diferensiasi homolog diperlihatkan oleh temuan imunoreaktivitas pada komponen sel epitel duktus dan tubuloduktus pada jaringan karsinoma payudara, jaringan tumor APP, dan jaringan kelenjar parotis normal. Temuan ini memperkuat pendapat Martinez-Madrigal dan Micheau⁶ yang menyatakan terdapat asal embriologi dan program diferensiasi yang homolog sel tumor APP serta jaringan parotis dengan karsinoma payudara.⁶ Temuan-temuan pada penelitian imunoekspresi sel tumor APP terhadap ER yang telah dilakukan ini selain menyokong pendapat Martinez-Madrigal dan

Micheau⁶ tentang asal embriologi dan program diferensiasi yang homolog tumor APP dengan karsinoma payudara, juga merupakan klarifikasi bagi pembuktian asumsi spekulatif yang sebelumnya dinyatakan sel duktus ekskretori dan karsinoma kistik adenoid kelenjar liur imunoreaktif terhadap hormon estradiol dan progesteron. Ellis dan Auclair,³ peneliti dari *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) USA mempunyai pendapat bahwa kelenjar liur besar kemungkinannya untuk berperan sebagai sasaran dari hormon estrogen. Berdasarkan pada temuan penelitian imunoeksresi ER pada sel tumor APP yang telah dilakukan ini, maka pendapat Ellis dan Auclair³ tersebut di atas tidaklah lagi merupakan pendapat yang bersifat asuntif, tetapi patut untuk dipertimbangkan sebagai dasar pemikiran baru untuk mengembangkan dogma terapi hormonal yang diadaptasi dari bidang terapi onkologi karsinoma payudara. Pada kanker kelenjar payudara manusia terdapat korelasi langsung ER dengan membaiknya prognosis, meningkatnya respons terhadap terapi endokrin, patogenesis kanker payudara, dan *hormonally responsive*.¹¹ Berdasarkan pada temuan imunoreaktivitas sel-sel tumor APP terhadap ER pada penelitian yang telah dilakukan ini, peran hormon estrogen pada kanker payudara,^{8,11} reaktivitas sel duktus ekskretori kelenjar liur dan karsinoma kistik adenoid kelenjar liur terhadap hormon estradiol dan progesteron,¹² serta tingginya homologi kejejir liur dengan payudara,⁶ merupakan dasar pemikiran baru bahwa tumor APP adalah sasaran hormon estrogen dan besar kemungkinannya akan responsif terhadap terapi hormonal.

Pemeriksaan imunohistokimia metode LSAB memakai antibodi monoklonal antireseptor estrogen pada sel tumor adenoma pleomorfik parotis menunjukkan bahwa komponen sel tumor APP mengekspresikan ER secara heterogen dan difus yang bersifat dominan homogen pada inti sel. Ekspresi ER yang heterogen dan difus dengan intensitas homogen pada komponen tumor APP yang hiperselular terutama pada komponen sel-sel epitel tubuloduktal dan sel epitel hiperselular menunjukkan bahwa komponen epitel dan tubuloduktal tumor APP memiliki reseptor terhadap hormon estrogen. Temuan ini menuntun kesimpulan berupa dasar pemikiran bahwa sel-sel tumor APP merupakan sasaran hormon estrogen, sehingga tumor APP besar kemungkinannya bersifat responsif terhadap manipulasi terapi

hormonal. Keadaan ini akan terungkap lebih lanjut melalui rangkaian tahapan penelitian efektivitas terapi hormonal terhadap kasus tumor APP.

Perlu pula untuk mengkaji ekspresi ER pada sel tumor APP ganas, mengingat terapi bedah merupakan terapi pilihan tumor APP ganas namun memberikan dampak negatif yang akan merugikan penderitanya. Bila terbukti komponen sel tumor APP ganas memiliki reseptor terhadap hormon estrogen, maka terapi hormonal dapat dianjurkan untuk dipakai guna menghindarkan dampak negatif terapi bedah sebagai terapi pilihan tumor APP ganas.

Daftar Pustaka

1. Said MS, Metastazising pleomorphic adenoma. eMedicine 2009 Agustus (diunduh 7 November 2010). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://emedicine.medscape.com/article/1666124-overview>.
2. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. Edisi ke-7. Vol 1. St. Louis: the CV. Mosby Co; 1989.
3. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996.
4. Cheuk W, Chan JKC, Advances in salivary gland pathology: Histopathology. 2007; 51:1–20.
5. Gadbail AR, Chaudhary M. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of parotid gland: clinicopathological and immunohistochemical study of a case, Oral Surgery. 2009; 2:182–7.
6. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology for pathologist, histology of the major salivary glands. Am J Surg Pathol. 1989; 13(10):879-99.
7. Larbcharoensub N, Kamsombut P, Narkwong L, Tungkeeraticchai J, Prakunhungsit S, Leopairut J. Expression of hormonal receptor in patients with metastasizing pleomorphic adenoma of the major salivary gland; a clinicopathological report of three cases. J Med Assoc Thai. 2009;92(9):1250-5.
8. Mc Guire WL, Chamness GC, Fuqua SAW. The importance of normal and abnormal oestrogen receptor in breast cancer. Cancer Surv. 1992; 14:31-40.
9. Erlichman C, Hormonal therapies. Dalam: DeVita VD, penyunting. Cancer: principles and practice of oncology. Lippincott-Raven Publ; 1997. hlm. 395-8.
10. Henderson BE, Etiology of cancer: hormonal factors, Dalam: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S, penyunting. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-

- Raven Publ; 1997. hlm. 219-29.
11. Badvel S, Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications. *J Clin Pathol.* 2009; 62:6-12.
 12. Ito AF, Ito K, Coletta RD, Vargas PA, Lopez MA. Immunohistochemical study of androgen, estrogen and progesterone receptors in salivary gland tumors. *Braz Oral Res.* 2009 Oct-Dec;23(4):393-8.