

Hubungan Ekspresi p-53 dengan Gambaran Klinikopatologi pada Penderita Karsinoma Penis yang Dirawat di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar (2001-2005)

BOWOLAKSONO SASTRODIHARDJO, GEDE WIRYA KUSUMA DUARSA, DAN I.P.G. PARTAMA

Bagian Ilmu Bedah FK UNUD/RS Sanglah, Denpasar, Bali

ABSTRACT

In order to determine the relationship between p-53 protein expression and clinicopathology parameters consisted of clinical stadium, histopathological diagnosis, histopathologic grading, and biopsy results of inguinal lymph nodes, a cross sectional study was done in Surgery Department and Pathology Anatomy Sanglah General Hospital Denpasar Bali.

Patients with penile carcinoma hospitalized at Surgery Department between April 1993 and May 2005 included in the study. Histochemistry (IHC) examination for p-53 for biopsy specimen was done using mouse anti human primary antibody for p-53 protein and mixture of visualization (kits) produced by Dako (DO7). Stadium of penile carcinoma, histopathology grading and feature of inguinal lymph nodes biopsy were determined using clinical and histopathological examinations.

A significant relationship between p-53 expression and clinical stadium ($Z = 34.0$; $p = 0.03$). In addition, a significant relationship between p-53 expression and histopathology diagnosis ($X^2 = 4.3$; $p = 0.23$), histopathological grading ($OR = 6.0$; 95% CI: 0.9 to 41.4 $p = 0.05$), invasive feature in inguinal lymph nodes ($OR = 7.0$ 95% CI: 1.0 to 52.0 $p = 0.04$). Expression of p-53 cellular protein may be used as a prognostic factor and may be considered in the decision to perform inguinal lymph nodes biopsy in penile carcinoma, therefore a selective lymph nodes biopsy can be done.

Key words: penile carcinoma, p-53, clinicopathology

ABSTRAK

Insiden karsinoma penis di daerah Bali, khususnya yang dirawat di Rumah Sakit Sanglah, cukup tinggi. Sampai saat ini, etiologi dari karsinoma penis multifaktorial, termasuk peran *Human Papilloma Virus* dalam mekanisme di tingkat selular. Penanganan karsinoma penis saat ini cenderung mengarah ke *tissue preserving* dan peningkatan kualitas hidup penderita, serta masih terjadi kontroversi. Faktor prediksi terhadap rekurensi, progresivitas, dan prognosis masih didasarkan pada faktor prognostik konvensional berupa gambaran klinikopatologi. Hasil penelitian marker molekuler yang memberikan hasil menjanjikan telah melaporkan mengenai overekspresi p-53 dan antigen skuamosa sel karsinoma untuk memprediksi pembesaran nodul, rekurensi, progresivitas, dan prognosis. Untuk menjawab permasalahan tersebut, penulis meneliti hubungan antara ekspresi p-53 dengan gambaran klinikopatologi pada penderita karsinoma penis yang dirawat di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar, periode 2001-2005.

Studi ini merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan secara potong lintang (*cross sectional*) terhadap penderita karsinoma penis yang dirawat di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar, periode Januari 2001 sampai Mei 2005. Sampel penelitian diambil dari blok parafin. Kemudian dilakukan pengecatan imunohistokimia dan dinilai ekspresi protein p-53. Hasil penilaian tersebut kemudian dihubungkan dengan stadium, diagnosis histopatologi, *grading*, dan hasil biopsi kelenjar getah bening. Kemudian dianalisis dengan uji statistik nonparametrik *Mann-Whitney U* dan tabel 2 x 2 (*crosstabs*). Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi p-53 dengan stadium klinis tumor ($p = 0,030$) dan hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal ($p = 0,040$). Sedangkan hubungan antara ekspresi p-53 dengan diagnosis dan *grading* histopatologi didapatkan hasil yang tidak bermakna. Kesimpulannya, ekspresi p-53 pada karsinoma penis dapat dipakai sebagai salah satu faktor prognostik dan pertimbangan melakukan biopsi kelenjar getah bening inguinal, sehingga tindakan biopsi menjadi lebih selektif.

Kata kunci: karsinoma penis, p-53, klinikopatologi

KORESPONDENSI

Dr. Bowolaksono
Sastrodihardjo, SpB,
SpU (K),

Bagian Ilmu Bedah FK
UNUD/RS Sanglah,
Denpasar

Jl. Kesehatan No. 1
Denpasar

Tlp. : (0361) 257396

Faks.: (0361) 244322

Email :

kps_bedah@telkom.net

PENDAHULUAN

Karsinoma penis merupakan penyakit keganasan yang jarang. Di Amerika Serikat, keganasan ini dilaporkan hanya 1 setiap 100.000 populasi laki-laki atau kurang dari 1% kasus keganasan pada laki-laki; di Eropa insidennya 0,1-0,9 per 100.000 laki-laki; di Afrika, Amerika Selatan, dan Asia berkisar antara 10-20%.¹⁻⁶ Beberapa studi menyajikan angka insiden yang bervariasi. Rumah Sakit Universitas Nasional Taiwan mendapatkan 71 kasus selama 20 tahun; Pusat Kanker Maria Skodowska Curie Warsawa Polandia mendapatkan 64 kasus selama 9 tahun; dan Rumah Sakit Universitas San Carlos Madrid Spanyol 13 kasus selama 22 tahun.^{2,7,8} Di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar, tercatat 72 kasus selama 12 tahun (April 1993 sampai Mei 2005).

Selama ini, prediksi terhadap rekurensi, progresivitas, dan prognosis didasarkan pada faktor prognostik konvensional berupa gambaran klinikopatologi yang terdiri atas usia, gejala klinis, stadium, derajat diferensiasi tumor, invasi limfatik, dan keberhasilan terapi *adjuvant* radiasi serta kemoterapi. *Biologic behavior* pada level selular dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) belum ditetapkan sebagai salah satu prediksi terhadap rekurensi, progresivitas, dan prognosis karsinoma penis.

Karsinoma penis menyebar pertama kali ke kelenjar limfe inguinal. Walaupun terdapat pembesaran kelenjar limfe inguinal, belum dipastikan adanya metastasis. Hampir 50% pembesaran kelenjar limfe disebabkan oleh inflamasi.^{1,5} Limfadenektomi dapat menyebabkan morbiditas tinggi, yaitu 30-50% nekrosis kulit, terpaparnya pembuluh darah *femoral*, pembengkakan tungkai, trombosis vena dalam, dan emboli paru.⁵ Masih terdapat kontroversi penanganan kelenjar limfe inguinal, terutama limfadenektomi pada pasien yang tidak ditemukan pembesaran kelenjar limfe inguinal.^{5,9,10} Di RS Sanglah, Denpasar, semua kasus karsinoma penis dilakukan biopsi kelenjar limfe inguinal. Dari hasil biopsi didapatkan 6 dari 8 biopsi kelenjar limfe inguinal palpabel positif (75%) dan 7 dari 38 biopsi kelenjar limfe inguinal non-palpabel positif (18,42%).¹¹ Hasil penelitian *marker* molekuler yang memberikan hasil menjanjikan telah dilaporkan mengenai overekspresi p-53 dan SCC antigen untuk memprediksi pembesaran nodul.⁵

Antara Januari 1993 dan Juli 1996, lebih dari 4300 paper dipublikasikan dengan topik p-53, sehingga mendapatkan nama *Molecule of the Year* dan "*guardian of the genome*".¹² Tumor supresor gen p-53 berperan pada apoptosis sel dan mutasi p-53 berhubungan dengan progresivitas penyakit dari berbagai tipe tumor, tetapi data untuk karsinoma penis masih sedikit.^{9,10} Ekspresi dari protein p-53 dapat dideteksi dengan teknik pulasan imunohistokimia. Teknik pemeriksaan dengan pulasan imunohistokimia sudah begitu berkembang dan dapat

mendeteksi perubahan yang terjadi di level selular sehingga bisa dipakai untuk melengkapi diagnosis histopatologik. Perkembangan teknik imunohistokimia dapat meningkatkan akurasi penentuan diagnosis dan perilaku biologis sel kanker.¹³ Penelitian mengenai ekspresi p-53 pada karsinoma penis dilaporkan bervariasi, dari 26%-40%.¹³ Fernandes M.G.M *et al* mendapatkan adanya peningkatan skor p-53 dari tumor derajat rendah ke derajat tinggi dan lesi invasif yang kemungkinan pada awalnya dihalangi oleh protein HPV dan mutasi terjadi kemudian. Levi J.E. *et al* mendapatkan bahwa karsinoma penis mungkin berawal dari mutasi gen p-53. Lam K.Y. dan Chan K.W. mendapatkan bahwa tumor penis mempunyai variasi histologis yang beragam dan terdapat ekspresi p-53. Zhang X.H. *et al* mendapatkan overekspresi protein p-53 pada skuamosa sel karsinoma penis sama seperti yang didapatkan oleh Gil A.O. *et al*. Ouban A. *et al* mendapatkan penurunan ekspresi p-53 pada *verrucous carcinoma penis* dan relatif pada SCC. Lopes A. *et al* mendapatkan imunoreaktivitas p-53 adalah faktor yang berpengaruh terhadap metastasis limfonodi. Hubungan p-53 positif dengan HVP DNA positif berhubungan dengan prognosis yang buruk. Martins A.C.P *et al* mendapatkan proliferasi antigen sel inti tidak mempunyai nilai prognostik untuk progresivitas penyakit. Sejak overekspresi p-53 berhubungan dengan progresivitas tumor dan berhubungan dengan kematian, mungkin perlu dievaluasi *staging* dan rencana terapi untuk pasien dengan skuamosa sel karsinoma penis.

Dengan melihat jalur tumorigenesis pada level selular seperti yang telah diuraikan di atas dan adanya kontroversi dari beberapa penelitian, timbul suatu pertanyaan: bagaimanakah hubungan ekspresi p-53 dengan gambaran klinikopatologi karsinoma penis yang pernah dirawat di Bagian/SMF Ilmu Bedah RS Sanglah? Untuk menjawab pertanyaan tersebut, dilakukan suatu studi biomolekuler dengan teknik pulasan imunohistokimia terhadap protein p-53 pada karsinoma penis yang dihubungkan dengan aspek klinikopatologi penderita.

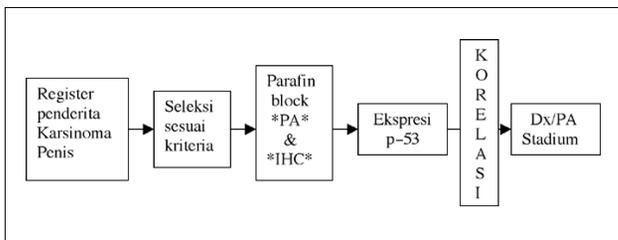
MATERI DAN METODE

Ini merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan secara potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Ilmu Bedah dan di Bagian Patologi Anatomi FK UNUD/RS Sanglah, Denpasar, Bali, dari Juni 2005 sampai Juli 2005. Kriteria inklusi adalah semua penderita karsinoma penis yang dirawat di Bagian Bedah FK UNUD/RS Sanglah, Denpasar, mulai periode April 1993 sampai Mei 2005 dengan berbagai stadium yang sudah dibuktikan secara histopatologis melalui pembedahan dan biopsi kelenjar getah bening. Kriteria eksklusi adalah penderita karsinoma penis yang kondisi blok paraffinnya rusak atau

tidak cukup untuk dipotong.

Sampel penelitian berasal dari bok paraffin karsinoma penis dengan fiksasi *buffer* formalin dan formulir rujukan pemeriksaan patologi anatomi yang diperoleh dari Bagian/Instalasi Patologi Anatomi FK UNUD/RS Sanglah, Denpasar, Bali, mulai April 1993 sampai Mei 2005. Penelitian dilakukan dengan pengambilan sampel secara retrospektif pada kasus karsinoma penis yang dirawat dibagian Bedah FK UNUD/RS Sanglah Denpasar, Bali, mulai periode April 1993 sampai Mei 2005. Dari catatan medik dilakukan pencatatan data penderita yang meliputi identitas, diagnosis histopatologis, dan stadium tumor. Berdasarkan data yang diperoleh dari bagian rekam medik, dilakukan pengumpulan data di bagian Patologi Anatomi FK UNUD/RS Sanglah. Dilakukan pencatatan mengenai hasil biopsi kelenjar limfe inguinal, kemudian dicari blok paraffin dengan fiksasi *buffer* formalin dan preparat yang sesuai dengan nomor yang ada. Blok parafin jaringan karsinoma penis dikumpulkan. Kemudian dilakukan pemeriksaan dan pengecatan imunohistokimia di laboratorium Patologi Anatomi FK UNUD/RS Sanglah, dengan tahapan sebagai berikut: dipilih potongan yang mengandung sel tumor, dilakukan pemotongan, deparafinisasi, pemberian *blocking agent*, pemberian antibodi primer, divisualisasi dengan pemberian racikan/kit dan zat kromogenik diaminobenzidine, serta pengecatan secara IHC. Pemeriksaan IHC p-53 menggunakan antibodi primer *mouse* anti-human p-53 protein dan racikan visualisasi (*kits*) produksi Dako (DO7).

Pembacaan hasil dilakukan dengan menghitung inti sel yang menunjukkan reaksi positif untuk pemeriksaan p-53, sampai minimal 250 sel pada lapangan pandang dengan pembesaran 400 x. Kemudian akan didapatkan nilai numerik yang menunjukkan reaksi positif pada pulasan tersebut. Pemeriksaan dan interpretasi dikerjakan Ahli Patologi Anatomi dari Laboratorium Patologi Anatomi FK UNUD/RS Sanglah, Denpasar. Pemeriksa tidak mengetahui identitas dan status klinis subjek sampel. Sebagai kontrol positif digunakan sediaan kanker payudara tipe invasif duktal yang telah diketahui imunoreaktivitasnya terhadap p-53. Kontrol negatif menggunakan sediaan apendisitis akut.



Gambar 1: Diagram Cara Kerja

Variabel penelitian meliputi pemeriksaan p-53 dan aspek klinikopatologis dari penderita, yang meliputi diagnosis histopatologis serta stadium tumor. Ekspresi p-53: *mutant type* p-53 yang dihasilkan dari gen p-53 yang mengalami mutasi, ekspresinya dapat dilihat dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia metode *streptavidine biotin*. Dari situ akan terlihat gambaran imunoreaktif berwarna coklat pada inti di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 x. Penilaian ekspresi p-53 berdasarkan penjumlahan skor presentasi sel-sel tumor yang positif menurut skor intensitas pengecatan, dibagi menjadi 4 kategori: 0 (<5% sel tumor positif); 1 + (5% - <25% sel tumor positif); 2+ (25% - 49% sel tumor positif); dan 3+ (> 49% sel tumor positif). Diagnosis dan grading histopatologis: didapat dari hasil pemeriksaan sediaan/preparat karsinoma penis dengan pulasan hematoksilin eosin. Sediaan ini dibaca oleh satu orang senior Spesialis Patologi Anatomi yang telah ditetapkan.

Stadium: sistem pengelompokan tumor yang berdasarkan atas pembagian stadium karsinoma penis dari AJCC:

Stage 0

1. Tis, N0, M0
2. Ta, N0, M0

Stage I

- T1, N0, M0

Stage II

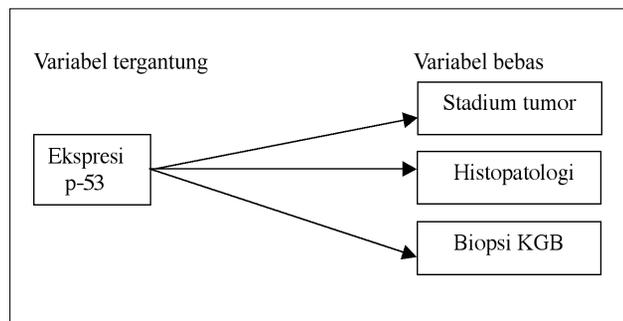
1. T1, N1, M0
2. T2, N0, M0
3. T2, N1, M0

Stage III

1. T1, N2, M0
2. T2, N2, M0
3. T3, N0, M0
4. T3, N1, M0
5. T3, N2, M0

Stage IV

1. T4, any N, M0
2. Any T, N3, M0
3. Any T, any N, M1



Gambar 2: Variabel yang Diteliti

Dari data yang terkumpul, selanjutnya diolah secara deskriptif dengan menghitung persentasi ekspresi p-53. Data kemudian dianalisis dan diuji menggunakan uji statistik nonparametrik *Mann Whitney U* dan tabel 2 x 2 (*crosstabs*). Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik pasien karsinoma penis selama periode 12 tahun (April 1993 sampai Mei 2005) menunjukkan dari 72 kasus karsinoma penis, hanya 30 kasus yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu kasus dari 2001 sampai 2005. Dari 30 kasus tersebut, usia termuda adalah 27 tahun dan usia tertua 100 tahun, dengan rerata usia $54,5 \pm SD 14,6$ tahun.

Tabel 1 menunjukkan bahwa penderita yang datang terbanyak dalam keadaan stadium klinis III (53,3%).

Distribusi sampel berdasarkan diagnosis histopatologi disajikan dalam tabel 2.

Dari tabel 2 dapat dilihat bahwa diagnosis histopatologi terbanyak adalah *keratinizing squamous cell carcinoma* (63,3%).

Tabel 3 menunjukkan bahwa *grading* histopatologi terbanyak adalah *grade I* (63,3%).

Tabel 4 menunjukkan bahwa hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal lebih banyak negatif (80,0%).

Tabel 1: Distribusi sampel berdasarkan stadium klinis

Stadium klinis	Frekuensi	Persen
I	1	3,3
II	9	30,0
III	16	53,3
IV	4	16,7
Total	30	100,0

Tabel 2: Distribusi sampel berdasarkan diagnosis histopatologi

Diagnosis histopatologi	Frekuensi	Persen
<i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i>	19	63,3
<i>Non keratinizing squamous cell carcinoma</i>	2	6,7
<i>Verucous carcinoma</i>	4	13,3
<i>Warty carcinoma</i>	5	16,7
Total	30	100,0

Tabel 3: Distribusi sampel berdasarkan *grading* histopatologi

<i>Grading</i> histopatologi	Frekuensi	Persen
I	19	63,3
II	11	36,7
Total	30	100,0

Tabel 4: Distribusi sampel berdasarkan hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal

Hasil biopsi	Frekuensi	Persen
Positif	6	20,0
Negatif	24	80,0
Total	30	100,0

Tabel 5: Distribusi sampel berdasarkan ekspresi p-53

Ekspresi p-53	Frekuensi	Persen
Positif	6	20,0
Negatif	24	80,0
Total	30	100,0

Tabel 5 menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan ekspresi p-53 memberikan hasil positif 20,0%.

Hubungan ekspresi p-53 dengan stadium klinis karsinoma penis dianalisis menggunakan tes *Mann-Whitney U*. Dari hasil analisis tersebut didapatkan nilai *Mann-Whitney U* sebesar 34,0 dengan nilai standar deviasi 0,52 dan nilai taraf nyata (p) 0,03. Dengan nilai taraf nyata (p) $< 0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara ekspresi p-53 dengan stadium klinis karsinoma penis.

Hubungan ekspresi p-53 dengan diagnosis histopatologi dianalisis menggunakan tes tabel 2 x 2 (*crosstabs*). Dari hasil analisis tersebut tidak didapatkan hubungan bermakna ($\chi^2 = 4,3$ $p = 0,23$) antara ekspresi p-53 dengan diagnosis histopatologi.

Hubungan ekspresi p-53 dengan *grading* histopatologi dianalisis menggunakan tes tabel 2 x 2 (*crosstabs*). Dari hasil analisis tersebut didapatkan 40% karsinoma penis grade II menampakkan ekspresi p-53 positif dibandingkan 10% karsinoma penis grade I (OR = 6,0 95%CI: 0,9 sd 41,4 $p = 0,053$). Dengan demikian, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi p-53 dengan *grading* histopatologi.

Hubungan ekspresi p-53 dengan hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal dianalisis menggunakan tes tabel 2 x 2 (*crosstabs*). Dari hasil analisis tersebut didapatkan 50% hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal positif dengan gambaran invasi karsinoma menampakkan ekspresi p-53 positif dibandingkan dengan 12,5% karsinoma penis dengan gambaran invasi negatif (OR = 7,0 95%CI : 1,0 sd 52,0 $p = 0,04$). Dari analisis tersebut didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi p-53 dengan hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal.

DISKUSI

Karsinoma penis umumnya mengenai laki-laki berusia

lanjut, yaitu dekade keenam dari kehidupan.^{1,5,16} Pada penelitian ini, didapatkan umur termuda 27 tahun dan tertua 100 tahun dengan rerata $54,6 \pm SD 14,6$ tahun. Peneliti lain mendapatkan umur termuda 47 tahun dan tertua 72 tahun dengan rerata $58,4 \pm SD 3,2$ tahun.¹¹ Penelitian lain mengenai hal sama juga mendapatkan umur termuda 27 tahun dan tertua 77 tahun dengan rerata $52 \pm SD 12,7$ tahun.⁹ Umur termuda 29 tahun dan tertua 85 tahun dengan rerata 58,5 tahun juga didapatkan oleh peneliti lain.¹⁵ Dari beberapa hasil penelitian ini, insiden karsinoma penis memang terjadi pada dekade keenam dari kehidupan. Etiologi karsinoma penis umumnya dihubungkan dengan higiene yang buruk, phimosis, dan tidak sirkumsisi.^{1,6,13} Tumor ganas yang terdapat pada penis terdiri dari karsinoma sel basal, melanoma, tumor mesenkim, dan yang paling banyak adalah karsinoma sel skuamosa.^{1,6,19} Jenis tumor tersebut juga terbanyak didapatkan pada penelitian ini, yaitu 63,3%. Hasil yang sama juga didapatkan dua peneliti lain, yaitu 100% dan 76%.^{11,15} Berdasarkan *grading* histopatologi tumor, pada penelitian ini didapatkan *grading* terbanyak adalah tumor dengan *grade* I (66,7%). Hasil ini sama dengan yang didapatkan peneliti lain, yaitu sebanyak 74,0%.⁹ Hasil yang berbeda didapatkan oleh seorang peneliti yang mendapatkan tumor dengan *grade* II yang terbanyak, yaitu 47,3%.¹⁷ Ini menunjukkan bahwa karsinoma penis adalah tumor dengan pertumbuhan lambat.⁵ *Partial penectomy* adalah penanganan terbanyak yang didapatkan pada penelitian ini, yaitu 50% dari kasus. Hasil yang sama juga didapatkan oleh peneliti lain, yaitu sebanyak 47,3%.¹¹ Sedangkan penelitian lain mendapatkan total *penectomy* yang terbanyak 68,3%.⁹ Tindakan yang diambil pada penanganan karsinoma penis sangat ditentukan oleh stadium klinis tumor. Dari hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal, pada penelitian ini didapatkan hasil yang positif metastasis sebanyak 20%; metastasis sebanyak 28,3%.¹¹ Hasil positif metastasis lebih banyak, yaitu 51,2%.⁹ Pada karsinoma penis, metastasis ke kelenjar getah bening sangat menentukan prognosis tumor. *Five-year survival rate* untuk pasien yang tidak ada metastasis kelenjar getah bening berkisar antara 65-90%. Untuk pasien dengan metastasis kelenjar getah bening inguinal berkisar antara 30-50% dan pada pasien dengan metastasis kelenjar getah bening iliaka kurang dari 20%.^{1,6} Penelitian mengenai ekspresi p-53 pada karsinoma penis dilaporkan bervariasi, antara 26% - 40%.¹³ Pada penelitian ini didapatkan hasil ekspresi p-53 20%. Penelitian-penelitian lain mendapatkan hasil ekspresi p-53 54,4%¹⁷; 41,5%⁹; 89%¹⁵; 63%¹⁶; 48%¹⁰; 71%¹³; dan 26%¹⁴. Perbedaan hasil yang didapatkan di antara peneliti bisa disebabkan oleh perbedaan stadium tumor saat penderita datang dan perbedaan pemakaian antibodi saat pemeriksaan imunohistokimia.^{9,17} Pada

penelitian yang dilakukan oleh seorang peneliti didapatkan hasil 74% pasien yang diteliti datang dengan stadium lanjut (T3 dan T4).⁹ Hubungan antara ekspresi p-53 dengan stadium klinis pada penelitian ini didapatkan bermakna dengan korelasi positif. Artinya, semakin tinggi stadium maka ekspresi p-53 menjadi positif.

Sedangkan hasil yang berbeda didapatkan dua peneliti.^{9,17} Ini terjadi karena pada kedua penelitian ini sebagian besar sampel datang dengan stadium lanjut sehingga distribusi sampel kurang merata dalam hal stadium dan ekspresi p-53. Sedangkan pada penelitian ini, distribusi sampel merata, yaitu stadium I (3,3%), stadium II (30,0%), stadium III (53,3%), dan stadium IV (13,3%), dan ekspresi p-53 positif pada stadium III dan IV. Stadium klinis karsinoma penis kurang menunjukkan derajat penyakit yang sesungguhnya, terutama dalam hal pembesaran kelenjar getah bening inguinal, karena hampir 50 % pembesaran kelenjar getah bening disebabkan oleh inflammasi.^{1,5} Hubungan antara ekspresi p-53 dengan diagnosis histopatologi pada penelitian ini tidak bermakna, karena distribusi sampel tidak merata. Diagnosis histopatologi terbanyak adalah *keratinizing squamous cell carcinoma* (63,3 %) dan perbandingan antara ekspresi p-53 pada *keratinizing squamous cell carcinoma* lebih banyak p-53 negatif. Hubungan antara ekspresi p-53 dengan *grading* histopatologi pada penelitian ini tidak bermakna, karena distribusi ekspresi p-53 tidak sesuai antara *grade* I dengan *grade* II. Hasil yang sama didapatkan seorang peneliti.⁹ Hubungan antara ekspresi p-53 dengan hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal pada penelitian ini bermakna dengan korelasi positif. Artinya, bila hasil biopsi positif maka ekspresi p-53 kemungkinan besar akan positif. Hasil yang sama juga didapatkan oleh dua peneliti lain.^{9,10} Hubungan antara ekspresi p-53 dengan gambaran klinikopatologi pada karsinoma penis berdasarkan analisis statistik didapatkan ekspresi p-53 terdeteksi pada fase lanjut dari progresivitas karsinoma penis.^{23,25}

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa antara ekspresi p-53 dengan stadium klinis karsinoma penis dan hasil biopsi kelenjar getah bening inguinal terdapat hubungan yang kuat dan bermakna, tetapi tidak ada hubungan dengan diagnosis histopatologi dan *grading* histopatologi. ♦

DAFTAR PUSTAKA

1. Tanagho E.A, McAninch JW: *Tumors of the penis*. Smith's General Urology. Lange Medical Book 2000; 15: 430-34
2. Torralba JA, Valdevira DP, Server PG et al: Squamous carcinoma of the penis. *Archivos Espanoles de Urologia* 2000; 53(8): 693-99

3. Khangeldov AE: Cancer of the glands penis. *Vestnik Dermatologii Venerologii* 1989;6:75-6
4. Micali G, Innozenzi D, Nasca MR: Squamous cell carcinoma of the penis. *Journal of American Academy of Dermatology* 1996; 35(3): 432-51.
5. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al: *Guidelines on penile cancer in European Association of Urology*, March 2004.
6. Schwartz S.I et al: *Principles of Surgery*. Mc Graw Hill, seventh edition; vol. 2 New York 1999; 1795.
7. Chiu TY, Huang HS, Lai MK et al: Penile cancer in Taiwan – 20 years experience at National Taiwan University Hospital. *Journal of the Formosan Medical Association* 1998; 10: 673-78.
8. Demcow T: The treatment of penile carcinoma: experience in 64 cases. *International Urology and Nephrology* 1999; 31(4): 525-31.
9. Lopes A, Bezerra A.L.R, Pinto C.A.L et al : p-53 as prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma : analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *The Journal of Urology*, vol. 168, 81-6, July 2002.
10. Martins A.C.P, Faria S.M, Cologna A.J et al : Immunoexpression of p-53 and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. *The Journal of Urology*, vol. 167, 89-93, January 2002.
11. Kusmawan E, Sastrodiharjo B, Widiara R : *The Clinical Feature of Penile Cancer patients at Sanglah General Hospital*. In "1st ASIA-PACIFIC CONGRESS ON URO-ONCOLOGY. Singapore, January 2002.
12. Rebhan M: p-53 tumor suppressor in (lvrebhan @ bioinfo.weizmann.ac.il), July 1997.
13. Fernandes MGM, Ferreira FVA, Ferreira SNH et al: MIB 1 and p-53 in penile intraepithelial and invasive squamous HVP – related lesions in *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003, 48(1): 29-37.
14. Levi JE, Rahal P, Sarkis AS et al: Human papillomavirus DNA and p-53 status in penile carcinoma. *Int J Cancer* 1998 Jun 10 ; 76(6) : 779-83.
15. Lam KY, Chan KW: Molecular Pathology and Clinicopathologic Features of Penile Tumors, with Special Reference to Analyses of p21 and p-53 Expression and Unusual Histologic Features. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*: vol.123, no.10, 1999, 895-904.
16. Zhang XH, Sun GQ, Yang Y, et al: Human papillomavirus and p-53 protein immunoreactivity in condylomata acuminata and squamous cell carcinoma of penis. *Asian J Androl* 2001 Mar ; 3 : 75-7.
17. Gil AO, Pompeo ACL, Sarkis AS et al : Evaluation of the influence of protein p-53 in penile carcinoma. *Brazilian Journal of Urology* vol. 28(1): 33-9, January – February, 2002
18. Ouban A, Dellis J, Salup R et al : Immunohistochemical Expression of Mdm2 and p-53 in Penile Verrucous Carcinoma. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 33: 101 – 6 (2003).
19. Purnomo B : *Dasar-dasar Urologi*. CV Sagung Seto Jakarta, 2003; 186-88
20. Scott R, Deane R.F, Callander R : *Urology Illustrated*. Churchill Livingstone; second edition, 1982; 297-300.
21. Halevy O, Michalovitz D, Oren M : Different tumor-derived p-53 mutants exhibit distinct biological activities. *Science*, 1990 Oct 5 ; 250 (4977) : 113-6
22. Nikiforov M.A, Kwek S.S, Mehta R et al: Suppression of apoptosis by bcl-2 does not prevent p-53-mediated control of experimental metastasis and anchorage dependence. *Oncogene*. 1997 Dec 18 ; 15(25) : 3007-12.
23. Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L. *Basic Pathology*. W.B Saunders Company, sixth edition, 1997 ; 166-67 : 260-327
24. Decker B.C : Tumor suppressor Gene Defects in Human Cancer, Section I. Cancer biology. In *Cancer Medicine* . Ed. 6 th.WWW. BCDecker. Com.2004: 1-4
25. Shiohara M, El-Deiry W.S, Wada M, et al : Absence of WAF-1 Mutations in a Variety of Human Malignancies. *Blood*, vol. 84, no. 11 (December 1), 1994 : pp 3781-4
26. Benchimol S. *Viruses and Cancer*. Dalam: Tannock I.F, Hill RP(eds). *The Basic Sciences of Oncology*, 2nd ed. New York, Mc Graw Hill Inc, 1992; 88-101.
27. Untung Tranggono, Rainy Umbas : Karakteristik dan terapi penderita keganasan penis di RS. Ciptomangunkusumo dan RS. Kanker "Dharmais". *Indonesian Journal of Cancer* 2008; 2 (2): 45-50.