

Hubungan antara Ukuran Tumor, *Grade*, Invasi Uretra, Intravasa, Perineural dan Overekspresi COX-2 pada Metastasis Karsinoma Sel Skuamosa Penis ke Kelenjar Getah Bening Inguinal

Desak Putu Oki Lestari, Ketut Mulyadi, Moestikaningsih
Bagian/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
RSUP. Sanglah
Denpasar

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker penis masih merupakan masalah kesehatan di Bali. Faktor prognosis klinikopatologi dan marka biologi COX-2 penting dipakai sebagai faktor prediktif metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) inguinal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara faktor prognosis klinikopatologi (ukuran tumor, *grade*, invasi uretra, invasi intra vasa, invasi perineural) dan ekspresi COX-2 pada metastasis karsinoma sel skuamosa penis ke KGB inguinal.

Metode

Penelitian observasional potong lintang menggunakan 47 sampel KSS penis dari operasi penektomi beserta limfadenektomi KGB inguinal sejak 1 Januari 2008-31 Desember 2013 di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 16 kasus KSS metastasis positif dan 31 kasus metastasis negatif. Diagnosis faktor prognosis kliniko-patologi diulang dan dilanjutkan dengan pulasan imunohistokimia COX-2. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square* ($\alpha=0,05$).

Hasil

Terdapat hubungan bermakna antara ukuran tumor ≥ 5 cm ($p=0,002$), *grade* ($p=0,002$), invasi uretra ($p=0,014$), invasi intra vasa (nilai $p=0,00$), invasi perineural ($p=0,00$) dengan metastasis ke KGB inguinal. Ekspresi COX-2 (+2) dan (+3) menunjukkan risiko lebih tinggi untuk terjadinya metastasis dibandingkan dengan ekspresi COX-2 (0) dan (+1) ($p=0,00$).

Kesimpulan

Faktor klinikopatologi dan ekspresi COX-2 dapat digunakan untuk memprediksi metastasis KSS penis ke KGB inguinal.

Kata kunci: COX-2, faktor klinikopatologi, KSS penis, metastasis KGB inguinal.

ABSTRACT

Background

Penile cancer was a health problem in Bali. Clinicopathology and biological marker COX-2 were important predictive factor used for inguinal lymph node metastasis. The aim of this study was to find out relationship between clinicopathological prognostic factors (tumor size, grade, urethral invasion, intra vasa invasion, perineural invasion) and COX-2 expression in metastases of SCC penile to the inguinal lymph nodes.

Methods

This observational cross-sectional study included 47 samples of SCC penis preparation from penectomy with inguinal lymphadenectomy since January 1st 2008-December 31st 2013 at Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/Sanglah Hospital Denpasar. Sample of this study was divided into 2 groups: 16 cases SCC positive metastasis and 31 cases negative metastasis. Rediagnosis clinico-pathological prognostic factor was done, immunohistochemistry COX-2 staining was performed. The data were analyzed using *chi-square* ($\alpha=0.05$).

Results

This study show significant positive correlation between tumor size ≥ 5 cm ($p=0.002$), grade ($p=0.002$), urethra invasion ($p=0.014$), intra vasa invasion ($p=0.00$), perineural invasion ($p=0.00$) with metastasis. COX-2 expression (+2) and (+3) have higher risk on occurrence of metastasis than (0) and (+1) ($p=0.00$).

Conclusion

Clinico-pathologic factors and COX-2 expression could be used to predict metastases of SCC penile to the inguinal lymph nodes.

Key words: clinicopathologic prognosis factor, COX-2, inguinal lymph nodes metastasis, squamous cells carcinoma penis.

PENDAHULUAN

Kanker penis masih merupakan masalah kesehatan di Bali. Karsinoma sel skuamosa adalah keganasan tersering pada penis dan pola penyebarannya sebagian besar secara limfogen menuju ke KGB terdekat. Metastasis ke KGB inguinal merupakan faktor prognosis yang amat penting dan mencerminkan *out come* pasien karsinoma penis. Keputusan untuk melakukan diseksi KGB oleh klinisi tidaklah mudah mengingat tingginya morbiditas pasien.

Kanker penis merupakan keganasan yang jarang di dunia barat, insidennya menurut WHO berkisar antara 0,3-1/100.000 penduduk,¹ sedangkan insidennya di Bali paling tinggi dibandingkan dengan daerah lain di Indonesia, yaitu pada tahun 2009 menduduki urutan ke-2 setelah kanker prostat, insiden relatif karsinoma penis di Bali sebesar 4,096/100.000 penduduk laki-laki.²

Faktor prognosis dan marka biologi prediktif yang dapat memprediksi terjadinya metastasis pasien KSS sangat penting ditetapkan mengingat semakin banyak KGB yang mengandung metastasis maka prognosinya akan semakin buruk dan semakin menurunkan angka kelangsungan hidup 5 tahun pasien.³ Penanganan diseksi KGB elektif pada pasien karsinoma penis di Bali masih beragam.

Prognosis pasien KSS penis dapat ditentukan dari pemeriksaan faktor prognosis kliniko-patologi setelah penektomi yaitu ukuran tumor, derajat diferensiasi tumor, invasi uretra, invasi pembuluh darah dan invasi perineural.⁴ Semakin buruknya derajat diferensiasi tumor, adanya invasi pembuluh darah dan invasi perineural merupakan faktor prognosis yang paling bermakna berhubungan dengan terjadinya metastasis ke KGB dan meningkatnya rekurensi.⁵ Penelitian lain menunjukkan adanya invasi uretra dan *grade* merupakan faktor prognosis yang paling bermakna.⁶ Hasil tinjauan ulang yang dilakukan terhadap sistem pelaporan penektomi KSS di beberapa sentra patologi anatomi di Bali, menunjukkan sistem pelaporan faktor-faktor prognosis yang tidak seragam.

Penentuan faktor prognosis histopatologi tidak dapat ditentukan secara lengkap dari biopsi jaringan,⁴ untuk itu dibutuhkan suatu marka biologi yaitu *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang diharapkan dapat memprediksi terjadinya metastasis. Penelitian tentang sejumlah marka biologi prediktif telah banyak dilakukan tetapi

belum menjadi standar.⁴ *Cyclooxygenase-2* merupakan enzim yang mengkatalisis terbentuknya Prostaglandin E₂ (PGE₂). Prostaglandin E₂ memiliki aktivitas untuk progresi tumor yaitu memicu proliferasi sel, bersifat anti apoptosis, memicu angiogenesis, memicu metastasis, bersifat immunosupresif dan menyebabkan berkurangnya respon kemoterapi.⁷ Imunoreaktivitas COX-2 berhubungan dengan semakin agresifnya tumor ganas.⁸⁻⁹ *Cyclooxygenase-2* tidak terdapat pada jaringan yang normal, tetapi aktivitasnya meningkat pada proses keganasan yang diinduksi oleh mediator inflamasi.¹⁰⁻¹¹ Sebagian besar penderita KSS penis di Bali memiliki riwayat fimosis,¹² di mana proses inflamasi kronis yang mendasarinya terbukti berhubungan kuat dengan terjadinya keganasan.¹³ *Cyclooxygenase-2* juga berperan pada kerusakan molekuler tahap lanjut KSS penis, baik yang disebabkan oleh infeksi HPV maupun inflamasi yang disebabkan oleh bukan virus.¹⁴

Perbedaan faktor prediktif prognosis yang paling bermakna dalam hubungannya dengan metastasis ke KGB, menyebabkan pentingnya menetapkan seberapa besar peranan faktor prognosis klinikopatologi (ukuran tumor, *grade*, invasi uretra, invasi intra vasa, invasi perineural) dan marka biologi COX-2 terhadap terjadinya metastasis ke KGB inguinal pada pasien KSS penis, mengingat metastasis ke KGB merupakan *predictor outcome* yang buruk. Untuk itu maka dibutuhkan penelitian untuk mengetahui hubungan faktor prognosis kliniko-patologi dan marka biologi COX-2 pada metastasis KSS penis ke KGB.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional potong lintang yang dilakukan di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak tanggal 1 Juli-31 September 2013. Populasi adalah blok parafin penderita KSS penis sejak 1 Januari 2008 sampai dengan 31 Desember 2013 yang diperiksa di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar/RSUP. Sanglah Denpasar. Sampel adalah blok parafin penderita KSS penis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Didapatkan 47 sampel jaringan KSS penis dari operasi penektomi beserta limfadenektomi KGB inguinal. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu KSS metastasis positif dan

negatif. Diagnosis faktor prognosis klinikopatologi diulang dan dilakukan pulasan imunohistokimia COX-2 menggunakan metode *streptavidin biotin complex* dengan *mouse anti human polyclonal antibody* dari DAKO sebagai antibodi primer. Metastasis positif ditemukan pada 16 kasus dan 31 kasus dengan metastasis negatif.

Ukuran tumor dibagi menjadi ≥ 5 cm dan < 5 cm. Grade dinilai dengan sistem skor menurut Maiche yaitu dibagi menjadi grade 1, 2, 3.⁴ Imunoreaktivitas COX-2 dinilai dari intensitas dan prosentase sel epitel ganas yang terpulas coklat pada sitoplasmanya. Berdasarkan persentase sel ganas yang menunjukkan overekspresi COX-2 maka dibagi menjadi 4 skor yaitu: 0 (tidak terwarnai), 1 (1-10% sel dari seluruh sel ganas), 2 (11-50% sel dari seluruh sel ganas), 3 (51-80% sel dari seluruh sel ganas), 4 (81-100% sel dari seluruh sel ganas). Berdasarkan intensitas sel-sel ganas yang menunjukkan overekspresi COX-2 maka dibagi menjadi 3 skor yaitu: 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang), 3 (kuat). Skor prosentase dari sel tumor yang imunoreaktif kemudian dikalikan dengan skor intensitasnya, sehingga didapatkan skor 0-12 dan dibagi menjadi skala 0 sampai +3 yaitu: negatif (0), positif ringan (+1) jika skor 1-4, positif sedang (+2) jika skor 5-8, positif kuat (+3) jika skor 9-12.¹⁵

Penelitian ini dianalisis menggunakan uji *chi-square*, besarnya hubungan dinilai dengan rasio prevalensi. Tingkat kemaknaan ditentukan jika $p < 0,05$. Presisi data ditentukan dengan nilai *convident interval* (CI) 95%.

HASIL

Rentang umur pasien berkisar dari umur 25-84 tahun, dengan rerata umur $54,83 \pm 13,04$. Jumlah terbanyak penderita pada rentang umur 50-59 tahun (31,9%). Rerata umur pasien pada kelompok metastasis positif yaitu $55,12 \pm 12,328$, sedangkan pada kelompok metastasis negatif menunjukkan rerata umur $54,68 \pm 13,583$.

Hubungan antara berbagai variabel penelitian dari 47 sampel tersebut tampak pada Tabel 1. Terdapat hubungan yang bermakna antara ukuran tumor dengan metastasis ($p=0,002$), tumor yang berukuran ≥ 5 cm menunjukkan kemungkinan 7,5 kali lebih tinggi untuk terjadinya metastasis dibandingkan dengan tumor yang berukuran < 5 cm.

Grade dan metastasis menunjukkan hubungan bermakna (uji *chi-square*, $p=0,002$). Hasil uji *chi-square* pada analisis antara grade 3 dan grade 1 tidak memenuhi syarat karena ada 1 sel (25%) yang menunjukkan *expected count* kurang dari 5, demikian juga hubungan antara grade 2 dan 1 tidak memenuhi syarat karena 2 sel (50%) menunjukkan *expected count* kurang dari 5. Sehingga dipergunakan uji alternatif yaitu uji Fisher. Hasil analisis uji Fisher menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara grade 3 dan grade 1 dengan terjadinya metastasis ($p=0,001$). Pasien dengan tumor grade 3 mempunyai kemungkinan 37 kali lebih tinggi untuk terjadinya metastasis dibandingkan dengan grade 1, Tumor dengan grade 2 mempunyai kemungkinan 11 kali lebih tinggi untuk mengalami metastasis dibandingkan dengan grade 1.

Invasi uretra dan metastasis menunjukkan hubungan bermakna dengan nilai p sebesar 0,014. Adanya invasi uretra positif memiliki risiko 5 kali lebih tinggi untuk terjadinya metastasis ke KGB inguinal.

Invasi intra vasa dan metastasis menunjukkan hubungan yang bermakna ($p=0,00$), adanya invasi intra vasa positif menunjukkan risiko 43 kali lebih tinggi untuk terjadinya metastasis dibandingkan dengan invasi intra vasa negatif.

Invasi perineural dan metastasis menunjukkan hubungan bermakna ($p=0,00$). Adanya invasi perineural positif memiliki risiko 23 kali lebih tinggi untuk terjadinya metastasis ke KGB inguinal dibandingkan dengan invasi perineural negatif.

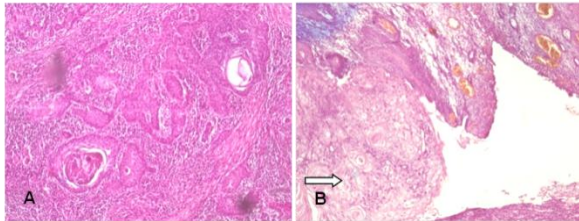
Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi COX-2 dengan terjadinya metastasis (uji *chi-square*, $p=0,00$). Ekspresi COX-2 (+2) dan (+3) menunjukkan risiko 16 kali lebih tinggi untuk terjadinya metastasis ke KGB inguinal dibandingkan dengan 0-1.

Hampir sebagian besar KSS penis menunjukkan imunoreaktivitas terhadap COX-2, hanya 2 kasus yang tidak terpulas yaitu pada kelompok metastasis negatif. Positivitas COX-2 sedang (+2) sampai kuat (+3) sebagian besar terdapat pada kelompok metastasis positif.

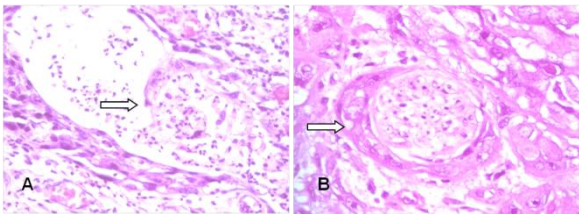
Tabel 1. Nilai kemaknaan hubungan antara ukuran tumor, grade, invasi uretra, invasi intra vasa, invasi perineural dan ekspresi COX-2 dengan terjadinya metastasis ke KGB inguinal pada KSS penis.

Variabel	Metastasis (jumlah)			P	OR	95% CI
	+	-	Total (%)			
Ukuran tumor						
≥ 5 cm	11	7	18 (38)	0,002*	7,54	1,95 - 29,14
< 5 cm	5	24	29 (62)			
Derajat diferensiasi						
Grade 3	7	3	10 (21)	0,002*	37,33	3,28 - 424,58
Grade 2	8	12	20 (43)			
Grade 1	1	16	17 (36)			
Invasi uretra						
Positif	10	8	18 (38)	0,014*	4,79	1,32 - 17,46
Negatif	6	23	29 (62)			
Invasi intra vasa						
Positif	15	8	23 (49)	0,00*	43,13	4,88-380,83
Negatif	1	23	24 (51)			
Invasi peri-neural						
Positif	13	5	18 (38)	0,00*	22,53	4,65-109,25
Negatif	3	26	29 (62)			
Skor COX-2						
(+3) - (+2)	12	5	17 (36)	0,00*	15,60	3,54-68,67
(+1) - (0)	4	26	30 (64)			

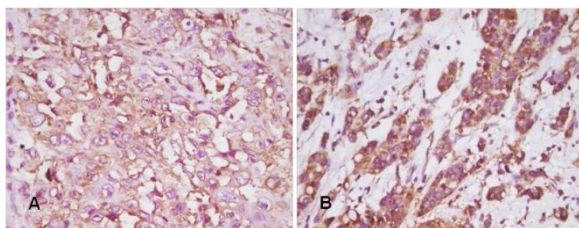
Keterangan: * Uji *chi-square* ** Uji *Fisher*



Gambar 1. A. KSS grade 2; B. Invasi uretra positif (HE, 400x).



Gambar 2. A. Invasi intra vasa positif; B. Invasi perineural positif (HE, 400x).



Gambar 3. A. IHK COX-2 menunjukkan pewarnaan intensitas sedang terpusat coklat pada sitoplasma. B. Intensitas kuat (pembesaran 400x).

DISKUSI

Sampel penelitian KSS penis menunjukkan rentang umur pasien yang cukup bervariasi yaitu berkisar dari usia 25-84 tahun, dengan rerata umur 54,83±13,04 dan jumlah terbanyak pada rentang umur 50-59 tahun (31,9%). Sejumlah studi menyebutkan rerata umur penderita KSS penis di dunia barat yaitu usia 60 tahunan,¹ di Negara-negara selain di dunia barat pada umur 50-58 tahun.^{16,17} Rerata usia penderita KSS penis di Bali menunjukkan rerata hampir sama dengan penderita KSS penis di tempat lain yaitu pada dekade ke-5.

Pada penelitian ini pasien KSS penis datang dengan ukuran tumor rata-rata 4,89±3,88 cm, sedangkan laporan WHO menyatakan ukuran rata-rata adalah 3-4 cm.¹⁸ Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa tumor ukuran ≥5 cm menunjukkan faktor risiko lebih besar yaitu 7,5 kali untuk terjadinya metastasis ke KGB inguinal (p=0,002).¹⁷

Peneliti sebelumnya melaporkan bahwa semakin buruk derajat diferensiasi tumor atau semakin tinggi grade menunjukkan perilaku tumor yang lebih agresif.^{4,17}

Hasil penelitian ini menunjukkan metastasis positif sebagai berikut 70% dari tumor grade 3,43% dari grade 2, dan 5,9% dari grade 1 semakin buruk derajat diferensiasi semakin tinggi kemampuan tumor bermetastasis. Hasil uji *chi-square* menunjukkan hubungan berbeda bermakna (p=0,002). Penelitian lain menyatakan bahwa peningkatan grade KSS penis berhubungan kuat dengan meningkatnya resiko metastasis ke KGB inguinal.¹⁸⁻²⁰ Sedangkan hilangnya polaritas akan menginisiasi kaskade untuk bermetastasis yaitu degradasi matriks ekstra sel dan migrasi sel-sel ganas.¹⁷

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa invasi uretra pada kanker penis merupakan faktor prognosis lanjut, yang dapat disertai dengan invasi ke prostat, dimasukkan ke dalam kelompok T3 pada *TNM staging system*.¹⁶ Hasil penelitian menunjukkan bahwa prosentase invasi uretra positif lebih banyak ditemukan pada kelompok dengan metastasis positif dibandingkan dengan kelompok dengan metastasis negatif yaitu 56% pada kelompok dengan metastasis positif dan 44% pada kelompok metastasis negatif. Juga studi lainnya menunjukkan adanya hubungan berbeda bermakna antara invasi uretra dan metastasis ke KGB inguinal.²¹⁻²² Adanya invasi uretra digolong-

kan ke dalam *stage 3* dan berhubungan dengan menurunnya survival pasien.²³

Peneliti terdahulu melaporkan bahwa angiogenesis dan semakin invasifnya sel-sel tumor ganas akan memicu terjadinya metastasis. Ekspansi klonal dan angiogenesis akan memicu terbentuknya subklonal yang memiliki kemampuan untuk bermetastasis. Diawali dengan menginvasi membran basal, melewati matriks ekstraseluler, masuk kedalam pembuluh atau vasa, berinteraksi dengan sel limfoid host sampai terbentuk tumor emboli. Tumor emboli kemudian melakukan adesi pada membran basal pembuluh, ekstrasvasi dan akhirnya terbentuk deposit metastasis.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan invasi intra vasa ditemukan lebih tinggi persentasenya pada kelompok metastasis positif dibandingkan dengan metastasis negatif. Hasil uji *chi-square* antara invasi intra vasa dan metastasis menunjukkan hubungan berbeda bermakna ($p=0,00$). Adanya invasi intra vasa berhubungan dengan prognosis yang buruk dan menunjukkan semakin agresifnya tumor.

Hasil penelitian ini menunjukkan invasi perineural ditemukan pada 38% dari seluruh kasus (47 kasus) KSS penis. Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa hubungan berbeda bermakna antara adanya invasi perineural dengan metastasis ke KGB inguinal ($p=0,00$), hal ini juga didukung oleh penelitian lainnya.^{24,25}

Fimosi merupakan salah satu faktor risiko yang berhubungan kuat dengan terjadinya kanker penis, 45-85% dari laki-laki penderita kanker penis mempunyai riwayat fimosi.¹³ Sebagian besar penderita KSS penis di Bali memiliki riwayat fimosi (87%) dan seluruhnya tidak disirkumsisi.¹² Smegma dapat memicu terjadinya inflamasi kronis dan berulangnya infeksi pada fimosi maupun yang tidak disirkumsisi. Inflamasi kronis merupakan salah satu faktor yang dapat memicu terjadinya kanker pada banyak organ. Lingkungan mikro yang dihasilkan pada proses inflamasi menyokong pertumbuhan dan penyebaran tumor.¹⁰

Proses inflamasi merupakan proses yang penting memicu perkembangan dan tumbuhnya karsinoma penis.²⁶ *Reactive oxygen species*, sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF), dan *growth factor* seperti *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dapat menginduksi enzim COX-2 yang memiliki peranan penting pada proses karsino-

genesis dan telah banyak diteliti.¹⁰ Mekanisme COX-2 dan PGE₂ telah diterima secara luas mempunyai peranan penting pada *hallmark* karsinogenesis yaitu menekan apoptosis, *self sufficiency*, tidak sensitif terhadap sinyal anti pertumbuhan, kemampuan replikasi yang tidak terbatas, memicu angiogenesis, lebih invasif, bermetastasis dan menghindari dari sistem imun.²⁷ Imunoreaktivitas COX-2 ditemukan pada sebagian besar kasus KSS penis pada penelitian ini. Hal ini mendukung peranan COX-2 sebagai bagian dari proses inflamasi kronis yang mendasari karsinogenesis KSS penis.

Overekspresi COX-2 terjadi pada kerusakan molekuler tahap lanjut pada model karsinogenesis KSS penis.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan overekspresi COX-2 ditemukan positif sedang sampai kuat lebih banyak pada kelompok metastasis positif (71%) dibandingkan dengan kelompok metastasis negatif. Ekspresi COX-2 positif sedang sampai kuat berhubungan positif dengan metastasis dan mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadinya metastasis yaitu 16 kali dibandingkan dengan ekspresi COX-2 ringan dan negatif ($p=0,000$).

COX-2 maupun PGE₂ akan memicu terjadinya metastasis baik secara langsung maupun tidak langsung. Prostaglandin E₂ akan menekan apoptosis dengan meningkatkan ekspresi Bcl2, meningkatkan ekspresi *mitogen activated protein kinase* (MAPK) yang dapat meningkatkan migrasi sel atau lebih invasif dan mengaktifasi *epidermal growth factor reseptor* (EGFR). Prostaglandin E₂ selanjutnya akan menginduksi angiogenesis, memiliki mekanisme untuk tumbuh dan bermetastasis. COX-2 dapat mempengaruhi invasi sel secara langsung dengan mengaktifasi MMP₂ dan memicu invasi sel tumor melalui NFAT *binding site* pada promotor COX-2.⁷ Studi pada 51 pasien osteosarkoma menunjukkan bahwa overekspresi COX-2 berhubungan bermakna dengan prognosis yang buruk yaitu menurunnya *survival free metastasis* dan tumor pada tempat metastasis menunjukkan ekspresi COX-2 yang lebih tinggi dari tumor primernya.²⁶

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa COX-2 tidak terdeteksi pada epitel skuamous yang normal, mengalami overekspresi pada lesi displasia, karsinoma *in situ*, KSS invasif dan KSS yang bermetastasis.¹⁵ Pada penelitian ini tidak seluruh tumor KSS penis menunjukkan overekspresi COX-2, hal ini dapat

diterangkan dengan teori klonalitas.

Meskipun tumor berasal dari *monoclonal* tetapi dalam tahap perkembangannya tumor berkembang dan terdiri dari sel-sel yang sangat heterogen. Subklon yang baru merupakan keturunan dari sel asalnya dengan mengalami mutasi multipel. Pada proses progresi tumor, masa tumor menjadi lebih kaya akan klon-klon yang lebih mampu beradaptasi menghindari dari sistem pertahanan tubuh dan lebih agresif.²⁹ Klone yang lebih invasif terpulsa lebih kuat dibandingkan dengan klone yang kurang invasif. Pewarnaan COX-2 terpulsa kuat pada sebagian besar sel-sel ganas yang *high grade*. Immunorektivitas COX-2 teramat lebih kuat pada bagian tumor yang lebih invasif dan lebih buruk kohesinya. Hal yang sama ditegaskan oleh penelitian terdahulu pada karsinoma payudara yang menunjukkan hubungan berbeda bermakna pada peningkatan *grade* histologi.^{8,28}

Sejumlah penelitian menunjukkan pemberian COX-2 inhibitor memberikan efek terhadap sel-sel tumor seperti dapat menginduksi apoptosis dan menghambat angiogenesis, sehingga mengindikasikan bahwa dapat meningkatkan efektivitas terhadap kemoterapi. Penelitian yang dilakukan pada karsinoma paru menunjukkan kombinasi inhibitor COX-2 dan Cisplatin atau cyclophosphamid dapat menghambat pertumbuhan tumor primer dan menekan terjadinya metastasis. Ibuprofen (NSAID) merupakan non-selektif inhibitor COX-2, terbukti dapat meningkatkan sensitivitas sel-sel kanker prostat terhadap radiasi yang dilakukan *in vitro*. Penelitian pada anjing yang menderita karsinoma transisional, setelah diinduksi karsinogen mengalami remisi setelah pemberian cisplatin dikombinasi dengan piroxikam. Kombinasi inhibitor COX-2, kemoterapi dan radiasi memiliki efek yang sinergis.⁷

Overekspresi COX-2 pada penelitian ini berhubungan dengan prognosa histopatologi yang buruk, mencerminkan *outcome* pasien KSS yang buruk. Overekspresi COX-2 dapat berhubungan dengan tingginya rekurensi dan resistensi terhadap radiokemoterapi. Hal ini juga memperkuat teori mengenai peranan COX-2 pada kerusakan molekuler tahap lanjut dari model karsinogenesis karsinoma penis.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan positif bermakna antara ukuran tumor, *grade*, invasi uretra, invasi intra

vasa, invasi perineural dan overekspresi COX-2 pada pasien KSS penis dengan metastasis ke KGB inguinal. Overekspresi COX-2 terbukti berhubungan bermakna dengan faktor prognosis histopatologi yang buruk, sehingga marka biologi ini dapat dipakai untuk memperkuat diagnosis dan memprediksi tingginya rekurensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cubilla AL, Dilner J, Schellhamer PF, Horenblas, Ayala AG, Reuter VE, *et al.* Tumor of Penis. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC; 2004.
2. Dirjen Yanmed. Kanker di Indonesia 2004-2009. Jakarta: Dirjen Yanmed Departemen Kesehatan RI; 2009.
3. Novara G, Galvano A, Marco VD, Artibani W, Ficcarra V. Prognosis factors in squamous cells carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 4: 140-6.
4. Epstein JI, Cubilla AL, Humprey PA, Humphrey PA. Tumour of The Penis. AFIF Atlas of Tumours of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Penis, and Scrotum. Washington DC: American Registry of Pathology; 2011.
5. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol.* 2009; 27: 169-77.
6. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol.* 2001; 14: 963-8.
7. Monica B, Jaye L, Viner, Ernest T, Hawk. Cyclooxygenase-2 as a Target for Cancer Prevention and Treatment. In: Kaufman HL, Wadler S, Anntman K, Editors. *Molecular Targeting In Oncology.* New York: Humana Press; 2008.
8. Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglun C, *et al.* Prognosis significant of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *J Cancer Res.* 2002; 62: 632.
9. Meyer S, Vogt T, Landthaler M, Berand A, Reichle A, Bataille F, *et al.* Cyclooxygenase-2 (COX2) and peroxisome proliferator-activated reseptor gamma (PPARG) are

- stage dependent prognostic markers of malignant melanoma. Pub Med Central Journal. 2010. (Cited 2009 Jul 20). Available from: <file:///C:/Users/Acer/Downloads/Mlanoma%20and%20cox2.htm>
10. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res J.* 2006; 4: 221-33.
 11. El-Sayed M, Taha MM. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in astrocytoma: correlation with angiogenesis, tumor progression and survival. *Turkish Neurosurg.* 2011; 21: 27-35.
 12. Kusmawan E, Bowolaksono, Widiana R. The clinical features of penile cancer patients at Sanglah General Hospital Bali-Indonesia. *J Bali Med.* 2012; 1: 1-5.
 13. Morris BJ, Gray R, Cantellsaque X, Bosch FX, Halperin DT, Waskett JH, Hankins CA. The strong protective effect of circumcision against cancer of the penis. *Advance in Urology.* 2011 Dec (cited 2011 March 9). Available from: <http://www.hindawi.com/journals/au/2011/812368/ref>.
 14. Danielle AM, Hedeiman, Maaike CG, Bleeker, Ahmed HU, Arya M, *et al.* Molecular biology of penile cancer. In: Muneer A., editor. *Textbook of penile cancer.* London: Springer-Verlag; 2012.
 15. Golijanin D, Tan JT, Kazior A, Cohen EG., Russo, P., Dalbagni, G, *et al.* Cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin synthase-1 are overexpressed in squamous cells carcinoma of the penis. *J Clin Cancer Res.* 2004; 10: 10-24.
 16. Cubilla AL, Dilner J, Schellhamer PF, Horenblas, Ayala AG, Reuter VE, *et al.* Tumor of penis. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC; 2004.
 17. Sticker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robins and Cotran, Pathologic Basis of Disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elseviers; 2010.
 18. Heyns CF, Vollenhoven PV, Steenkamp JW, Allen FJ, Velden DJV. Carcinoma of the penis-appraisal of a modified tumour-staging system. *J Urol.* 1997; 80: 307-12.
 19. Horenblas S, Tinteren HV, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, Van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol Cancer* 1993; 149: 492-7.
 20. Solsona E, Iborra I, Ricos JV. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol.* 1992; 22: 115-8.
 21. Cubilla AL, Velazquez EF, Ayala GE, Chaux A, Torres J, Reuter V. Identification of prognostic pathologic parameters in squamous cell carcinoma of the penis: Significance and difficulties. *Pathol Case Rev.* 2005; 10: 3-13.
 22. Ficarra V, Zattoni F, Cunisco SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Cancer* 2005; 103: 2507-16.
 23. Horenblas S, Van TH. Squamous cell carcinoma of the penis, prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol.* 1994; 151: 1239-43.
 24. Cubilla AL, Ayala G, Lopez A, Guimaraes GC, Oliveria ML, Torres JJ. Perineural invasion (PNI) predicts mortality in penile squamous cell carcinoma. A long term outcome study comparing clinico-pathologic features. *Lab Invest.* 2007; 87: 142-8.
 25. Greenhough A, Smartt AJM, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, *et al.* A. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Oxford J.* 2009; 30: 377-86.
 26. Urakawa H, Nishida Y, Naruse T, Narakashima H, Ishiguro N. Cyclooxygenase-2 overexpression predicts poor survival in patients with high-grade extremity osteosarcoma: A pilot study. *Clin Orthopaedics.* 2009; 11: 2932-8.
 27. Sticker TP, Kumar, V. Neoplasia. In: Kumar, V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robins and Cotran, Pathologic Basis of Disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elseviers. 2010.
 28. Takeshita E, Osanai T, Higuchi T, Soumaoro LT, Sugihara K. Elevated cyclooxygenase-2 expression is associated with histological grade in invasive ductal breast carcinoma. *J Med Dent Sci.* 2005; 52: 186-93.