

## Eksresi Cyclooxygenase-2 pada Adenokarsinoma Asinar Prostat, High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia dan Benign Prostatic Hyperplasia

Meiske Margaretha, I Gusti Alit Artha, Herman Saputra

Bagian/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
 RSUP Sanglah  
 Denpasar

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Cyclooxygenase-2 (COX-2) adalah isoenzim yang mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin yang merupakan mediator proses inflamasi. Enzim ini memiliki peranan dalam patogenesis dan karsinogenesis pada beberapa organ di antaranya prostat. Peningkatan ekspresi COX-2 dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada keganasan prostat. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis ekspresi COX-2 pada *benign prostatic hyperplasia* (BPH), *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia* (HGPIN) dan adenokarsinoma asinar prostat (AAP).

#### Metode

Penelitian ini dilakukan di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dan Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito Yogyakarta sejak tanggal 1 Januari 2012 sampai dengan 31 Januari 2014 menggunakan metode observasional analitik potong lintang dengan total sampel sebanyak 48 yang terdiri dari 16 sampel kelompok BPH, 16 sampel kelompok HGPIN dan 16 sampel kelompok adenokarsinoma asinar prostat. Perbedaan ekspresi COX-2 pada masing-masing kelompok dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis dan *chi-square*.

#### Hasil

Ekspresi COX-2 pada adenokarsinoma asinar prostat lebih tinggi dibandingkan pada BPH ( $p=0,000$ ). Ekspresi COX-2 pada adenokarsinoma asinar prostat lebih tinggi dibandingkan pada HGPIN ( $p=0,000$ ).

#### Kesimpulan

Ekspresi COX-2 berperan dalam patogenesis adenokarsinoma asinar prostat, HGPIN dan BPH.

**Kata kunci:** adenokarsinoma asinar prostat, BPH, COX-2, HGPIN.

### ABSTRACT

#### Background

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is an isoenzyme which catalyzes the transformation of arachidonic acid to prostaglandin which is mediator of inflammation process. This enzyme plays a role in pathogenesis and carcinogenesis in some organs including prostate. Increased expression of COX-2 is associated with poor prognosis in prostate malignancy. This study was to analyzed COX-2 expression in benign prostatic hyperplasia (BPH), high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic acinar adeno-carcinoma.

#### Methods

This study was performed in Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/Sanglah General Hospital Denpasar and Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Gadjah Mada/Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta from January 1<sup>st</sup> 2012, until January 31, 2014. This study was an observational analytic cross-sectional study with a total samples of 48 total which comprised of 16 samples of BPH, 16 samples of HGPIN and 16 samples of prostatic acinar adenocarcinoma. Differentiation of COX-2 expression in each group, were analyzed by Kruskal-Wallis test and chi-square test.

#### Results

The results of this study showed that COX-2 expression was higher in acinar adenocarcinoma of the prostate compared with BPH ( $p=0.000$ ) and COX-2 expression was higher in acinar adenocarcinoma of the prostate compared with HGPIN ( $p=0.000$ ).

#### Conclusion

COX-2 expression plays a role in the pathogenesis of acinar adenocarcinoma of the prostate, HGPIN and BPH.

**Key words:** acinar adenocarcinoma of prostate, BPH, COX-2, HGPIN.

## PENDAHULUAN

Parenkim prostat dewasa dibagi menjadi tiga zona anatomi yang berbeda yaitu zona perifer, sentral, dan transisional. Masing-masing zona memiliki tipe lesi proliferasif yang berbeda. Lesi hiperplasia paling sering terjadi di zona transisional berupa *benign prostatic hyperplasia* (BPH) sedangkan lesi praganas yaitu *prostatic intraepithelial neoplasia* (PIN) serta keganasan adenokarsinoma asinar prostat lebih sering terjadi di zona perifer.<sup>1,2,3</sup>

Adenokarsinoma asinar prostat merupakan tumor epitelial ganas invasif keganasan yang terdiri dari sel sekretori dari kelenjar prostat.<sup>4</sup> Berdasarkan data histopatologi dari Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (IAPI) di Indonesia, adenokarsinoma asinar prostat berada di peringkat kesepuluh dari seluruh keganasan dan merupakan peringkat pertama dari keganasan yang paling sering terjadi pada laki-laki. Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar adenokarsinoma asinar prostat berada pada peringkat ketujuh dan merupakan peringkat pertama keganasan pada laki-laki.<sup>5</sup>

Patogenesis dari masing-masing lesi ini masih belum diketahui dengan jelas. Salah satu faktor risiko yang dianggap berkaitan dengan patogenesis dari masing-masing lesi tersebut adalah proses inflamasi.<sup>6,7</sup> Namun hal ini masih merupakan suatu kontroversi.

*Cyclooxygenase-2* (COX-2) merupakan salah satu mediator inflamasi yang mengkatalis perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin (PG).<sup>8</sup> Konsekuensi yang paling jelas dari peningkatan ekspresi COX-2 adalah peningkatan produksi PG. Prostaglandin sangat penting pada patogenesis dari suatu keganasan karena memiliki efek terhadap proliferasi sel, angiogenesis, sistem imun dan apoptosis.<sup>8,9</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi COX-2 pada BPH, *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia* (HGPIN), dan adenokarsinoma asinar prostat.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik potong lintang. Bahan diambil dari kasus-kasus yang didiagnosis sebagai BPH, HGPIN dan adenokarsinoma asinar prostat di Bagian/SMF Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dan satu laboratorium swasta di Denpasar sejak 1 Januari

2012 hingga 31 Januari 2014. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta penghitungan besar sampel maka didapatkan besar sampel untuk masing-masing kelompok sebanyak 16 sampel pada kelompok BPH, 16 sampel pada kelompok HGPIN dan 16 sampel pada kelompok adenokarsinoma asinar prostat, sehingga total sampel dalam penelitian ini adalah 48 sediaan.

Sediaan dengan pewarnaan hematoksilin-eosin sebelumnya dikumpulkan kemudian dilakukan evaluasi ulang. Sediaan yang terpilih kemudian dipulas dengan pewarnaan imunohistokimia COX-2 dengan metode streptavidin biotin kompleks yang menggunakan *polyclonal rabbit anti-human COX-2 antibody* (Labvision) sebagai antibodi primer. Hasil pulasan kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler Olympus CX21 dengan menggunakan pembesaran 40x untuk melihat distribusi sel yang terpulas positif dan pembesaran 400x untuk melihat intensitas pewarnaan pada sel yang terpulas positif. Sel yang dinyatakan terpulas positif adalah sel yang terpulas coklat pada sitoplasma atau perinuklear sel.<sup>10</sup>

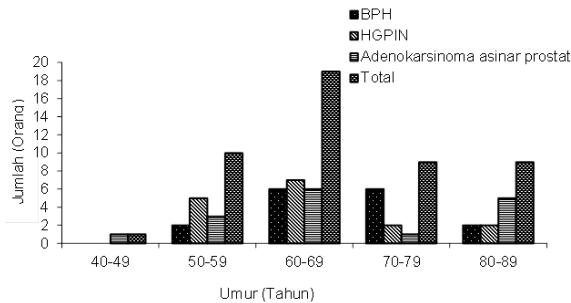
Penilaian ekspresi COX-2 dibuat dengan mengalikan skor intensitas dengan skor perluasan sel yang tercatat positif dengan COX-2. Perluasan sel tumor yang terpulas positif oleh COX-2 diskor sebagai berikut: 0: tidak terdapat sel yang terpulas positif; 1: sel yang terpulas <1/3; 2: sel yang terpulas 1/3-2/3; 3: sel yang terpulas >2/3. Intensitas pulasan dinilai sebagai berikut: 0: tidak terpulas; 1: terpulas lemah; 2: terpulas sedang; 3: terpulas kuat. Skor ekspresi COX-2 hasil dari pengalihan tersebut dikategorikan sebagai berikut: *grade* 1: negatif (0); *grade* 2: rendah (1-3); *grade* 3: intermediet (4-6); *grade* 4: tinggi (>7).<sup>10</sup>

Analisis data untuk melihat perbedaan ekspresi COX-2 antar kelompok menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk data yang tidak berdistribusi normal sedangkan untuk uji perbedaan antar kelompok digunakan uji *chi-square* ( $X^2$ ).

## HASIL

Rentang umur pasien pada penelitian ini cukup bervariasi yaitu dari usia 48 tahun sampai 85 tahun dengan jumlah terbanyak pada rentang usia 60-69 tahun. Distribusi umur terbanyak pada kasus BPH adalah pada dekade ke-7 dan 8, HGPIN pada dekade ke-7, dan adenokarsinoma asinar prostat

yaitu pada dekade ke-7 (Gambar 1).



Gambar 1. Distribusi kasus berdasarkan kelompok umur dan lesi pada prostat.

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan diagnosis histopatologi dan ekspresi COX-2 ditunjukkan oleh Tabel 1.

Tabel 1. Ekspresi COX-2 menurut perluasan dan intensitas.

Karakteristik	Jumlah
<b>Perluasan ekspresi COX-2</b>	
(0) 0	15 (31,25%)
(1) <1/3	6 (12,50%)
(2) 1/3-2/3	10 (20,84%)
(3) >2/3	17 (35,41%)
<b>Intensitas ekspresi COX-2</b>	
(0) Negatif	15 (31,25%)
(1) Lemah	13 (27,08%)
(2) Sedang	7 (14,59%)
(3) Kuat	13 (27,08%)

Tabel 1 menunjukkan perluasan ekspresi COX-2 paling banyak berada pada skor 3 sebanyak 17 kasus dan intensitas pulasan COX-2 paling banyak berada pada intensitas kuat sebanyak 13 kasus.

Analisis komparabilitas diuji berdasarkan median *grade* antar kelompok. Hasil analisis kemaknaan diuji dengan uji Kruskal-Wallis disajikan pada Tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Median *grade* pada ketiga kelompok.

Kelompok subjek	n	Median <i>grade</i>	Q1-Q3	$\chi^2$	p
BPH	16	1,5	1,00-2,00	33,11	0,001
HGPIN	16	2,0	1,00-2,00		
Adenokarsinoma asinar prostat	16	4,0	4,00-4,00		

Tabel 2 di atas, menunjukkan bahwa dengan uji Kruskal-Wallis bahwa median *grade* pada ketiga kelompok berbeda secara bermakna ( $p=0,001$ ).

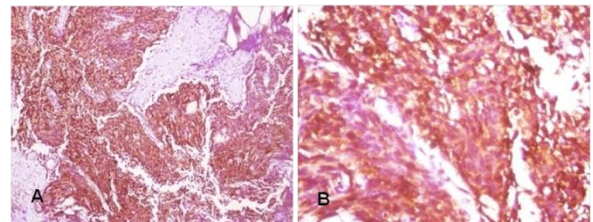
Untuk mengetahui perbedaan ekspresi COX-2 pada adenokarsinoma asinar prostat

dengan HGPIN dan BPH dipakai uji *chi-square* yang disajikan pada Tabel 3 sebagai berikut:

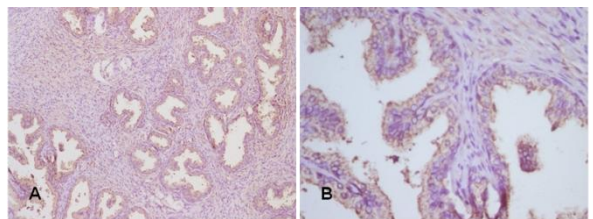
Tabel 3. Perbedaan ekspresi COX-2 pada adenokarsinoma asinar prostat dan HGPIN dan BPH.

Kelompok	Ekspresi COX-2 ( <i>grade</i> )				p
	1	2	3	4	
BPH	8	8	0	0	0,000
HGPIN	7	6	3	0	0,000
Adenokarsinoma asinar prostat	0	0	3	13	

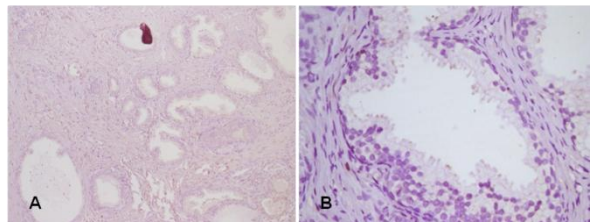
Dari analisis *chi-square* menunjukkan ekspresi COX-2 lebih tinggi pada adenokarsinoma asinar prostat dibandingkan dengan HGPIN secara bermakna ( $p=0,000$ ) dan ekspresi COX-2 lebih tinggi pada adenokarsinoma asinar prostat dibandingkan dengan BPH ( $p=0,000$ ). Pada penelitian ini tidak dilakukan uji statistik untuk melihat perbandingan ekspresi COX-2 pada HGPIN dengan BPH.



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia COX-2 pada adenokarsinoma asinar prostat dengan intensitas kuat. A. Pembesaran 100x; B. Pembesaran 400x.



Gambar 3. Pulasan IHK COX-2 pada HGPIN dengan intensitas sedang. A. Pembesaran 100x; B. Pembesaran 400x.



Gambar 4. Pulasan IHK COX-2 pada BPH dengan intensitas lemah. A. Pembesaran 100x B. Pembesaran 400x.

**DISKUSI**

Penelitian ini memperlihatkan ekspresi COX-2 lebih tinggi pada adenokarsinoma asinar prostat dibandingkan pada HGPIN dan ekspresi COX-2 lebih tinggi pada adenokarsinoma asinar prostat dibandingkan pada BPH. Lesi jinak pada prostat seperti pada BPH juga dikaitkan dengan prostatitis kronis. Inflamasi kronis diyakini mendukung proses pertumbuhan fibromuskular pada BPH. Sebagai konfirmasi peranan inflamasi pada BPH, dilaporkan adanya *up-regulation* COX-2 pada makrofag dan sel epitel dari jaringan prostat yang mengalami hiperplasia.<sup>11</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan terdapat peningkatan ekspresi COX-2 pada keganasan prostat.<sup>3,12,13</sup> Penelitian ini menunjukkan derajat ekspresi COX-2 dipengaruhi oleh tingkat progresivitas dari lesi prostat.

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa COX-2 mempengaruhi berbagai tahap yang terjadi pada proses karsinogenesis seperti peningkatan proliferasi sel, angiogenesis, penurunan apoptosis, menghindari sistem imun dan meningkatkan kemampuan untuk bermetastasis. Semakin progresif lesi pada prostat semakin tinggi derajat ekspresi COX-2.<sup>8,9,14</sup>

Overekspresi COX-2 pada penelitian ini berhubungan dengan prognosis yang buruk dan mencerminkan luaran pasien adenokarsinoma asinar prostat yang buruk. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa ekspresi COX-2 yang tinggi terdapat pada karsinoma primer prostat yang mengalami metastasis dan memiliki hubungan positif yang kuat dengan kematian akibat kanker prostat pada analisis univariat {*hazard ratio* [HR 4,0] 95% CI, (1,1-14,5)};<sup>15</sup> dan berhubungan dengan tingginya rekurensi dan resistensi terhadap radiokemoterapi.<sup>16</sup>

**KESIMPULAN**

Eksresi COX-2 berperan dalam patogenesis adenokarsinoma asinar prostat, HGPIN dan BPH.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Eipstein JI. Prostate. In: Kumar F, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease Eight Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
2. Eipstein JI, Cubilla AL, Humphrey PA. The Normal Prostate Gland. In: Silverberg SG, Gardner Jr WA, Sobin LH, editors. AFIP

Atlas of Tumor Pathology, Tumor of the prostate gland, seminal vesicles, penis and scrotum fourth series fascicle 14. Washington DC: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2011.

3. Khodeir MM, Mahmoud SA, Gabal SM, Abou-Sriea MA. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in egyptian cases of benign prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma. *Acad J Cancer Res.* 2009;2:33-9.
4. Eipstein JI, Algaba F, Allsbrook WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Eipstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO: Pathology and genetics tumours of urinary and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
5. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Data Histopatologi. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2009.
6. Briganti A, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, Salonia A, Bianchi M, et al. Benign prostatic hyperplasia and its aetiologies. *Eur Urol.* 2009; Suppl 8: S865-71.
7. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Eipstein JI, et al. Pathological and molecular mechanism of prostate carcinogenesis: Implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem.* 2004; 91: 459-77.
8. Greenhough A, Smartt HJM, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, et al. Review: The COX-2/PGE<sub>2</sub> Pathway: Key roles in the hallmark of cancer and adaptation to the tumor microenvironment. *Carcinogenesis.* 2009; 30: 377-84.
9. Sonawane CS, Jagdale DM, Kadam VJ. Review Article: Role of cyclooxygenase-2 in cancer. *Int J Res Pharm Chem.* 2011; 1: 385-95.
10. Wang WZ, Bergh A, Damber JE. Cyclooxygenase-2 expression correlates with local chronic inflammation and tumor neovascularization in human prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 3250-5.
11. Briganti A, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, Salonia A, Bianchi M, et al. Benign prostatic hyperplasia and its aetiologies. *Eur Urol Supp.* 2009; 8: 865-71.

12. Cohen BL, Gomez P, Omori Y, Duncan RC, Civantos F, Soloway MS, *et al.* Cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression is an independent predictor of prostate cancer recurrence. *Int J Cancer*. 2006; 119: 1082-7.
13. Edwards J, Mukherjee R, Munro AF, Wells AC, Almushatat A, Bartlett JMS. HER2 and COX2 Expression in human prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 50-5.
14. Zhargi A, Arfaei S. Review Article: Selective COX-2 Inhibitors: A review of their structure-activity relationships. *Iran J Pharm Res*. 2011; 10: 655-83.
15. Richardsen E, Ughelus RD, Due J, Busch C, Busund LT. COX-2 is Overexpressed in primary prostate cancer with metastatic potential and may predict survival, A comparison study between COX-2, TGF-beta, IL-10 and Ki67. *Cancer Epidemiol*. 2010; 34: 316-22.
16. Khor LY, Bae KH, Pollack A, Hammond MEH, Grignon DJ, Venkatesan VM, *et al.* COX-2 expression predicts prostate-cancer outcome: Analysis of data from the RTOG 92-02 Trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 912-20.