

**HUBUNGAN EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) DENGAN
STADIUM KLINIS PADA KARSINOMA NASOFARING TIPE
*UNDIFFERENTIATED CARCINOMA***

A.A. GDE BAGUS TRI KESUMA, I GDE ARDIKA NUABA, SARI WULAN

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/

Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar

ABSTRAK

Karsinoma nasofaring (KNF) cenderung didiagnosis stadium lanjut sehingga prognosis penderita buruk. Biologi molekuler menghasilkan pemahaman marker biologi yang mempunyai nilai prognostik dan prediktif kanker. COX-2 bentuk prostaglandin terangsang selama proses radang dan neoplasma dengan ekspresi seluler meningkat diawal karsinogenesis dan perkembangan tumor serta pertumbuhan invasif tumor. Tujuan penelitian membuktikan hubungan dan proporsi ekspresi COX-2 dengan stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma*. Penelitian ini observasional analitik dimulai pengukuran COX-2 dengan dua kelompok skor COX-2 stadium IV dan skor COX-2 stadium kurang IV. Sampel penderita KNF tipe *undifferentiated carcinoma* dilakukan pengecatan imunohistokimia dan penilaian COX-2. Umur termuda 18 tahun dan paling tua 80 tahun. Laki – laki lebih banyak daripada perempuan sebanyak 42 pasien (67,7%). Pekerjaan paling banyak swasta 32 orang (51,6%). Stadium IV KNF terdapat 17 pasien (54,84%) ekspresi COX-2 yang bernilai 4, sedangkan stadium <IV tidak ada yang bernilai 4. Intensitas pewarnaan COX-2 stadium IV yang kuat 100% sedangkan stadium <IV 64,52% yang kuat. Hubungan antara stadium klinis KNF dengan COX-2 menurut uji korelasi Pearson terdapat hubungan positif kuat antara stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma* dengan COX-2 dan secara statistik bermakna dengan nilai $p < 0,001$. Hasil penelitian menunjukkan hubungan positif kuat skor COX-2 dengan stadium klinis KNF dimana semakin tinggi ekspresi COX-2 kejadian KNF stadium IV semakin tinggi.

Kata Kunci : KNF tipe *undifferentiated carcinoma*, stadium klinis, ekspresi COX-2.

**THE RELATIONSHIP OF CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2)
EXPRESSION AND CLINICAL STAGE OF THE
UNDIFFERENTIATED TYPE NASOPHARYNGEAL
CARCINOMA**

A.A. GDE BAGUS TRI KESUMA, I GDE ARDIKA NUABA, SARI WULAN

Department of Ear, Nose and Throat,

Udayana University Medical School/Sanglah Hospital, Denpasar

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor typically diagnoses in the late stage, hence the patient's bad prognosis. The advances in molecular biology has found better understanding in biology marker with prognostic and predictive values of cancer. COX-2 form of enzyme of prostaglandin which is stimulated during inflammation process and in neoplasma with expression raises above normal in the early stage of carcinogenesis with development of the tumor and invasive tumor growth. The aim of this study is to know the relationship and proportion of COX-2 expression with the clinical stage of the undifferentiated carcinoma type NPC. This study is an observational analytic study start with measurement from two group, ie: COX-2 score stage IV and COX-2 score stage less than IV. Data record of NPC patients with result of undifferentiated carcinoma type then IHC staining and examination of COX-2. The youngest at age 18 and the oldest at age 80 years old. The proportion of sex was more male than female, 42 patients (67,7%). Work distribution were mainly private employees, ie: 32 people (51,6%). NPC stage IV with 17 patients (54,84%) present COX-2 with score 4, however stage <IV could not reach score 4. Intensity COX-2 stain in stage IV almost strongest 100%, while stage <IV not adequate enough. Relation clinically stage NPC with COX-2 using Pearson correlation test, Showed there were strong positive relation between clinically stage NPC type undifferentiated carcinoma with COX-2. The result were statistically significant with value p Fisher's exact test $p < 0,001$. The result showed that strong positive relation between score COX-2 with clinically stage NPC, in which more higher expression COX-2 as well as more higher incidence stage IV NPC.

Keyword : undifferentiated carcinoma type NPC, clinical stage, COX-2 expression.

PENDAHULUAN

KNF adalah tumor ganas yang cenderung didiagnosis pada stadium lanjut dan merupakan penyakit dengan angka kejadian tertinggi serta menjadi salah satu penyebab kematian utama di bidang kanker kepala leher, sehingga angka ketahanan hidup rendah dan prognosis buruk. Diagnosis dini sangat menentukan prognosis penderita. Masalah yang sering dihadapi adalah bahwa penderita datang pada stadium lanjut, dan sebagian lagi datang dengan keadaan umum yang jelek.^{1,2,3} Diagnosis dini seringkali sulit dilakukan karena gejala yang tidak khas dan pemeriksaan nasofaring yang sulit dilakukan.^{1,2} Kemajuan dalam bidang ilmu biologi molekuler telah menghasilkan pemahaman yang lebih baik terhadap marker biologi yang mungkin mempunyai nilai prognostik dan prediktif untuk penderita KNF.^{3,4,5} Berbagai penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang erat antara progresivitas pertumbuhan sel kanker dengan kelainan tingkat molekuler, yang merupakan akumulasi dari lesi genetik yang sangat kompleks. Akumulasi lesi genetik tersebut antara lain berupa aktivitas gen pemicu (protoonkogen), tidak adanya aktivitas gen penghambat tumor dan gen pengendali apoptosis (*programmed cell death*).^{3,4}

COX-2 terangsang selama proses radang dan neoplasma. Ekspresi seluler COX-2 sering terlihat pada epitel nasofaring dari sel normal yang progresif, displasia dan karsinoma. Ekspresi seluler COX-2 meningkat di atas normal pada stadium awal karsinogenesis dan melalui perkembangan tumor serta pertumbuhan invasif tumor. Prostaglandin yang berasal dari COX-2 berperan dalam karsinogenesis, inflamasi, supresi respon imun, inhibisi apoptosis, angiogenesis, invasi sel tumor dan metastasis.^{3,5}

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan dan proporsi antara ekspresi COX-2 dengan stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma*.

CARA KERJA

Penelitian dilakukan dengan pengambilan sampel secara konsekutif terhadap kasus-kasus KNF yang dirawat di Bagian THT-KL RSUP Sanglah Denpasar. Dari catatan medik ditentukan penderita yang sudah didiagnosis sebagai KNF yang ditetapkan melalui hasil pemeriksaan Patologi Anatomi pada sediaan biopsi nasofaring dan sudah diketahui stadium kliniknya, serta dilakukan pencatatan data penderita KNF dengan hasil pemeriksaan histopatologi tipe *undifferentiated carcinoma* yang meliputi keterangan klinis: nama, jenis kelamin, umur, no. PA, pekerjaan dan stadium (TNM). Rekam medis yang tidak ditemukan, preparat dari hasil biopsi nasofaring evaluasi dan preparat dari biopsi nasofaring tidak ditemukan, tidak dimasukkan ke dalam kriteria subjek penelitian. Berdasarkan data yang diperoleh dilakukan pengumpulan data di Bagian Patologi anatomi RSUP Sanglah dan dilakukan pengecatan IHK serta dilakukan penilaian COX-2. Jumlah sampel dalam penelitian ini yang memenuhi kriteria penerimaan sebanyak 62 pasien, masing-masing berjumlah 31 pasien untuk stadium kurang dari IV dan 31 pasien untuk stadium IV. Data dianalisis dengan rancangan *cross-sectional* dan uji statistik yang digunakan uji *Fisher* serta untuk mengetahui kuatnya hubungan ekspresi COX-2 dengan stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma* digunakan uji korelasi Pearson.

HASIL

Rerata umur pasien pada penelitian ini adalah 51,7 dengan standar deviasi 14,4. Umur termuda usia 18 tahun dan paling tua yaitu 80 tahun. Jenis kelamin pasien KNF pada

penelitian ini didapatkan laki-laki 42 pasien (67,7%) dan perempuan 20 pasien (32,3%). Karakteristik pekerjaan penelitian ini yaitu petani 17 orang (27,4%), PNS 13 orang (21,0%) dan sebagai pekerja swasta sebanyak 32 orang (51,6%). Karakteristik sampel ditampilkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Data karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	n=62	Frek (%)
Umur, rerata ± SD (tahun)	51,7± 14,4	
Min – Max	18-80	
Jenis Kelamin		
Laki – laki	42	67,7
Perempuan	20	32,3
Pekerjaan		
Petani	17	27,4
PNS	13	21,0
Swasta	32	51,6

Gambaran stadium klinis KNF dan skor COX-2 menunjukkan bahwa pada stadium IV terdapat 17 pasien dari 31 pasien atau 54,84% ekspresi COX-2 yang bernilai 4, sedangkan pada stadium <IV tidak ada atau 0% yang skor COX-2 bernilai 4. Secara statistik menurut *Fisher exact test* bermakna dengan nilai $p = < 0,001$. Gambaran stadium klinis KNF dan skor COX-2 ditampilkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Gambaran Stadium klinis KNF dan skor COX-2

Stadium	Skor COX-2		Total
	<4	4	
<IV	31 (100)	0 (0,00)	31 (100)
IV	14 (45,16)	17 (54,84)	31 (100)
Total	45 (72,58)	17 (27,42)	62 (100)

Untuk gambaran stadium klinis KNF dan intensitas pewarnaan imunohistokimia atau IHK COX-2 didapatkan pada stadium IV intensitas pewarnaan IHK kuat 100%, sedangkan stadium <IV hanya 64,52% yang kuat.

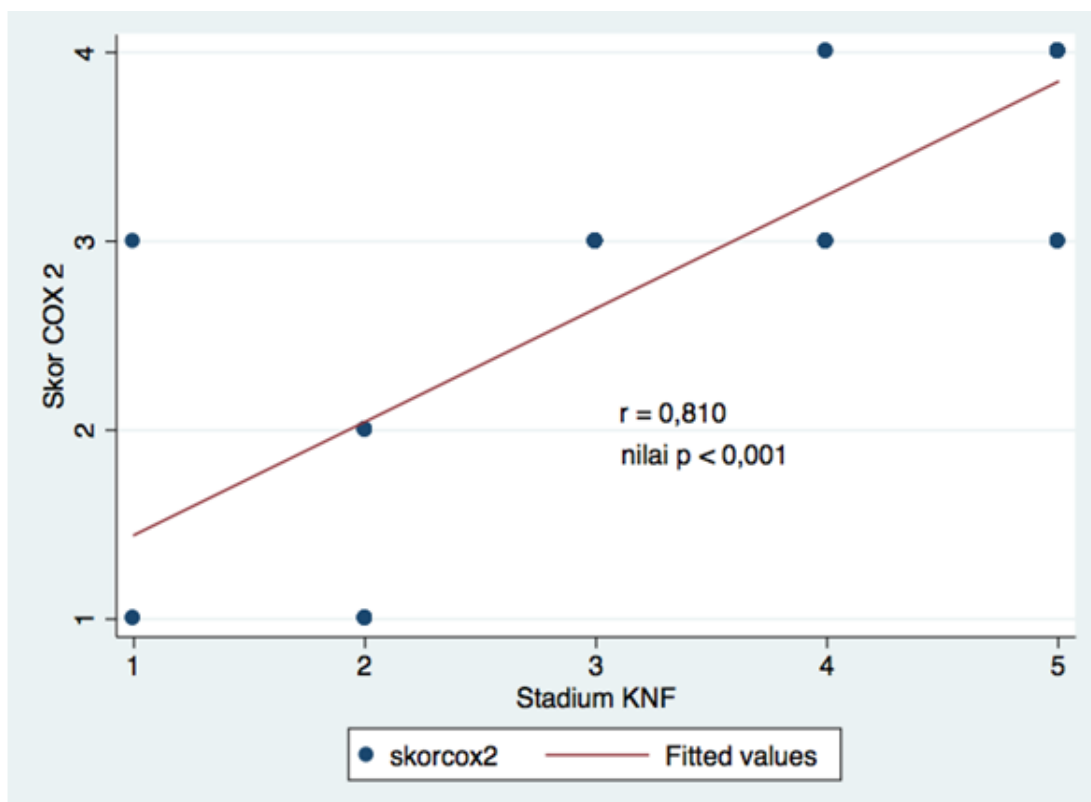
Tabel 3. Gambaran Stadium Klinis KNF dan Intensitas Pewarnaan IHK COX-2

Stadium	Intensitas COX-2		Total
	lemah-sedang	kuat	
<IV	11 (35,48)	20 (64,52)	31 (100)
IV	0 (0,00)	31 (100)	31 (100)
Total	11 (17,94)	51 (82,26)	62 (100)

Hubungan antara COX-2 dengan stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma* menurut uji korelasi Pearson bahwa terdapat hubungan positif kuat antara stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma* dengan skor COX-2, dimana semakin tinggi stadium

klinis KNF maka ekspresi COX-2 akan semakin tinggi pula. Hubungan antara stadium klinis KNF dengan skor COX-2 ditunjukkan pada **Gambar 1**.

Gambar 1. Hubungan antara stadium klinis KNF tipe undifferentiated carcinoma dengan skor COX-2.



PEMBAHASAN

Berdasarkan umur pada penelitian ini, umur termuda pada usia 18 tahun dan tertua usia 80 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Jeon dkk,⁸ didapatkan penderita KNF bisa terjadi pada semua umur dan rata – rata penderita KNF berumur antara 45 -55 tahun. Penelitian Chan dan Felip,² menyatakan bahwa secara umum KNF ditemukan pada populasi yang lebih muda daripada kanker kepala leher di tempat lain. Pada daerah

endemik insiden meningkat sejak usia 20 tahun dan mencapai puncak pada dekade IV dan dekade V. Pada daerah resiko rendah usia terbanyak pada dekade V dan dekade VI tapi masih terdapat angka kejadian signifikan pada usia di bawah 30 tahun, dengan puncak awalnya antara usia 15 – 25 tahun.

Proporsi jenis kelamin pasien KNF pada penelitian ini didapatkan laki-laki 42 pasien (67,7%) dan perempuan 20 pasien (32,3%), sesuai dengan penelitian Jeon dkk,⁸ di mana rata – rata penderita KNF berumur 45 – 55 tahun dengan 23,3 kasus /100.000 laki – laki dan 8,9 kasus / 100. 000 perempuan. Rasio laki – laki : perempuan yaitu 2-3 : 1. penelitian Widiastuti dkk,¹⁰ menyatakan bahwa di Indonesia perbandingan penderita laki – laki dan perempuan berkisar antara 2 – 3 : 1, dengan frekuensi terbanyak pada umur 40 – 60 tahun.

Berdasarkan karakteristik pekerjaan pasien KNF pada penelitian ini petani 17 orang (27,4%), PNS 13 orang (21,0%) dan swasta sebanyak 32 orang (51,6%). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Brennan,¹ di mana etiologi KNF sangat kompleks, mencakup faktor genetik, infeksi *Epstein – Barr Virus* (EBV) dan lingkungan. Menurut penelitian Chan dan Felip² serta penelitian Her,⁷ menyatakan sedikitnya ada 3 faktor etiologi KNF yaitu infeksi EBV, kerentanan genetik dan faktor lingkungan.

Pada penelitian ini gambaran stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma* dan skor COX-2 menunjukkan bahwa pada stadium IV terdapat 17 pasien dari 31 pasien atau 54,84% ekspresi COX-2 yang bernilai 4, sedangkan pada stadium <IV tidak ada yang skor COX-2 bernilai 4. Hal ini sesuai dengan penelitian Chen dkk,³ yaitu ekspresi COX-2 ditemukan meningkat sekitar 60% pada pasien KNF stadium IV dan juga pada KNF yang

mengalami metastasis. Menurut penelitian Tan dan Putti,⁹ menyatakan bahwa ekspresi COX-2 sangat sering terlihat pada epitel nasofaring dari sel normal yang progresif, displasia dan karsinoma. Di samping itu juga terdapat hubungan ekspresi COX-2 dan prognosis buruk pada stadium lanjut KNF tipe *undifferentiated carcinoma*.

Gambaran stadium klinis KNF tipe *undifferentiated carcinoma* dan intensitas pewarnaan IHK COX-2 yang dikategorikan dalam intensitas lemah, sedang dan kuat dimana didapatkan pada stadium IV intensitas pewarnaan IHK kuat 100%, sedangkan stadium <IV hanya 64,52% yang kuat. Hal ini sesuai dengan penelitian Choy dan Milas,⁶ di mana ekspresi COX-2 meningkat diatas nilai normal pada stadium awal karsinogenesis dan melalui perkembangan tumor serta pertumbuhan invasif tumor. Penelitian Tan dan Putti,⁹ melakukan penelitian untuk menilai ekspresi COX-2 pada KNF, menyatakan terdapat hubungan ekspresi COX-2 dan prognosis buruk pada stadium lanjut KNF tipe *undifferentiated carcinoma*.

Dari hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan positif yang kuat antara skor COX-2 dengan stadium klinis pasien KNF tipe *undifferentiated carcinoma*, dimana semakin tinggi stadium klinis KNF maka ekspresi COX-2 akan semakin tinggi pula dan secara statistik bermakna dengan nilai p dari *Fisher's exact test* = < 0.001 serta diuji dengan uji korelasi Pearson. Sesuai dengan penelitian Tan dan Putti,⁹ melakukan penelitian untuk menilai ekspresi COX-2 pada KNF, menyatakan terdapat hubungan ekspresi COX-2 dan prognosis buruk pada stadium lanjut KNF tipe *undifferentiated carcinoma*. Menurut penelitian Loong dkk (2009),¹¹ menyatakan terdapat hubungan positif kuat antara ekspresi COX-2 dengan stadium klinis KNF.

SIMPULAN

Pada penelitian ini kami dapat simpulkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara skor COX-2 dengan stadium klinis pasien KNF tipe *undifferentiated carcinoma*, di mana terlihat pola semakin tinggi ekspresi COX-2 maka kejadian stadium IV makin tinggi pula serta ekspresi COX-2 dapat dijadikan faktor prediktif sebagai acuan untuk penatalaksanaan KNF.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brennan, B. Nasopharyngeal Carcinoma. *Orphanet Journal in Rare Disease*. 2006; 1(23): 1-5.
2. Chan, A.T.C. dan Felip, E. Nasopharyngeal Cancer : ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2009; 4:123-5.
3. Chen,C.W., McBride,W.H., Chen,S.M., Lee,K.F., Hwang,T.Z., Jung,S.M., Shau,H.,Liao,S.K., Hong,J.H., Chen,M.F. Prediction of Poor Survival by Cyclooxygenase-2 in Patients with T4 Nasopharyngeal Cancer Treated by Radiation Therapy: Clinical and in Vitro Studies. *Wiley Interscience*. 2005; (11):1-6.
4. Cho, W.C. Nasopharyngeal carcinoma: molecular biomarker discovery and progress. *Molecular Cancer*. 2007; 6:1
5. Kim, K., Wu, G.H., Park,W.S., Kim, J.C., Park, C.I. Expression of Cyclooxygenase (COX-2) as a Prognostic Factor in Nasopharyngeal Cancer. *Cancer Research and Treatment*. 2004; 36(3): 187-191.
6. Choy, H. dan Milas, L. Enhancing Radiotherapy With Cyclooxygenase-2 Enzim Inhibitors: A Rational Advance. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (19): 1440-52.
7. Her, C. Nasopharyngeal cancer and the Southeast Asian patient. *American Family Physician*. 2001; 63 (9): 1776-80.
8. Jeon,Y.K., Lee,B.Y., Kim,J.E., Lee,S.S., Kim,C.W. Molecular Characterization of Epstein-Barr Virus and Oncoprotein Expression in Nasopharyngeal Carcinoma in Korea. *Wiley Interscience*. 2005; p. 573-583.

9. Tan, K.B. dan Putti, T.C. Cyclooxygenase-2 Expression in Nasopharyngeal Carcinoma: Immunohistochemical Findings and Potential Implication. *J Clin Pathol.* 2005; 58 (5) : 535-538.
10. Widiastuti., Prija, T.K.S., Alsagaff, J.H., Kentjono, W.A. Ekspresi Protein COX-2 pada Karsinoma Nasofaring Respon Tinggi dan Respon Rendah Pasca Radioterapi. *JBP.* 2011; 13(2) : 105-114.
11. Loong, S.L.E., Hwang, J.S.G., Li, H.H., Wee, J.T.S., Yap, S.P., Chua, M.L.K., Fong, K.W., Tan, T.W.K. Weak Ekspresi of Cyclooxygenase-2 is Associated with Poorer Outcome in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma: Analysis of Data From Randomized Trial Between Radiation Alone Versus Concurrent Chemo-Radiation. *Radiation Oncology.* 2009. 4:23.