

## HUBUNGAN EKSPRESI COX-2 DENGAN SUBTIPE KANKER PAYUDARA

Asdar<sup>1</sup>, Septiman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Alamat korespondensi: asdarhikari@med.unismuh.ac.id/081354926483

### ABSTRAK

Peranan patogenesis COX-2 terhadap pertumbuhan tumor belum jelas dan dapat dilihat dari korelasi perubahan ekspresi COX-2 dengan tingkat proliferasi dan apoptosis serta pertumbuhan tumor. Perubahan ini ditemukan pada respons kemoradiasi, selain itu ada bukti yang menunjukkan bahwa COX-2 menginduksi angiogenesis (*in vitro*), dan bisa mengurangi fungsi sel-T NK. Ekspresi COX-2 yang berlebihan pada KPD berhubungan dengan kekambuhan, harapan hidup pasien yang pendek dan hasil terapi yang jelek. Dengan melihat protein COX-2 yang berperan pada tumorigenesis KPD di level molekuler, maka hal yang penting data pemeriksaan IHC COX-2 dalam strategi penatalaksanaan serta mengetahui prognosis penderita KPD. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui atau menguji hubungan ekspresi COX-2 dengan sub tipe Kanker Payudara. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan subtype KPD ( $p < 0,05$ ), dengan persentase tertinggi pada subtype Luminal A (35,7%), sedangkan pada subtype Luminal B, Overekspresi Her-2, dan TNBC didapatkan persentase tertinggi pada pemeriksaan COX-2 negatif. Diperlukan penelitian longitudinal tentang peranan COX-2 sebagai faktor risiko prognostik pada KPD dan diperlukan penelitian lebih lanjut tentang kontribusi ekspresi COX-2 terhadap grading histopatologi dalam peranannya terhadap derajat keganasan kanker payudara.

*Kata Kunci* : COX-2, Kanker Payudara

### PENDAHULUAN

Angka Kanker payudara (KPD) merupakan jenis kanker yang sering ditemukan pada wanita, menempati urutan ke dua setelah kanker serviks, dengan insiden yang semakin meningkat dari tahun ke tahun, baik secara global maupun nasional<sup>1</sup>. Data dari RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita KPD yang datang berobat dari tahun 2008-2012 adalah 1497 pasien, dengan rata-rata 299 pasien per tahunnya. dengan frekuensi usia 40-49 tahun sebesar 39,4% (Lester et al, 2010).

Penyebab KPD adalah suatu proses multifaktorial, dan tidak ada faktor yang dominan<sup>3</sup>. Derajat diferensiasi KPD dinilai berdasarkan sistem *Nottingham Grading System*. Sistem ini menilai histologi tumor payudara berdasarkan tiga karakteristik tumor yaitu formasi tubulus, pleomorfisme inti sel

dan jumlah mitosis. Skor dari ketiga penilaian tersebut dijumlahkan menghasilkan total skor dengan rentang 3-9, kemudian derajat diferensiasi ditentukan sebagai berikut: derajat 1 (*well-differentiated*) bila skor 3-5; derajat 2 (*moderately differentiated*) bila total skor 6-7; dan derajat 3 (*poorly differentiated*) bila total skor 8-9 (Ellis, Schiniu, & Sastrc, 2003; Roses et al, 2009). Pemeriksaan gambaran histopatologi, derajat diferensiasi, stadium dan status hormonal serta status Human Epidermal Growth Factor Reseptor-2 (HER-2) dipakai sebagai standar dalam menentukan diagnosis, prognosis dan prediktif karsinoma payudara (Kresno, 2011).

Peranan patogenesis COX-2 terhadap pertumbuhan tumor belum jelas dan dapat dilihat dari korelasi perubahan ekspresi COX-2 dengan tingkat proliferasi dan apoptosis serta pertumbuhan tumor.

Perubahan ini ditemukan pada respons kemoradiasi, selain itu ada bukti yang menunjukkan bahwa COX-2 menginduksi angiogenesis (in vitro), dan bisa mengurangi fungsi sel-T NK (Gandamihardja et al, 2010; Surowiak, 2005). Ekspresi COX-2 yang berlebihan pada KPD berhubungan dengan kekambuhan, harapan hidup pasien yang pendek dan hasil terapi yang jelek. Dengan melihat protein COX-2 yang berperan pada tumorogenesis KPD di level molekuler, maka adalah hal yang penting data pemeriksaan IHC COX-2 dalam strategi penatalaksanaan serta mengetahui prognosis penderita KPD.

**BAHAN DAN METODE**

***Lokasi dan Desain Penelitian***

Penelitian ini dilakukan di sub bagian Bedah Onkologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring di Makassar. Penelitian observasional dengan desain *cross sectional*.

***Populasi dan Sampel***

Populasi adalah wanita penderita KPD yang dirawat di sub bagian Bedah Onkologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya. Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian, diperoleh berdasarkan urutan masuknya di rumah sakit dan setuju untuk dilakukan pemeriksaan status COX-2 selama kurun waktu penelitian.

Sampel penelitian diambil dari jaringan tumor pada wanita penderita KPD yang telah didiagnosis sebagai kanker payudara (sesuai pemeriksaan klinis dan histopatologi).

Kriteria inklusi adalah wanita penderita KPD dengan atau tanpa infeksi yang menjalani MRM atau biopsi dan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi adalah wanita penderita KPD yang mendapat kemoterapi atau hormonal terapi, tidak menderita jenis kanker yang lain, tidak menderita tumor jinak payudara, tidak

menderita phylloides tumor. Jaringan yang tidak representatif.

Penderita KPD yang memenuhi kriteria inklusi dicatat umur, tanda vital (frekuensi nadi, pernapasan, tekanan darah, suhu dan tingkat kesadaran), gejala klinik, faktor resiko, stadium klinis, serta diagnosa klinisnya. Penderita KPD dan keluarganya menandatangani *informed consent* kemudian dilakukan tindakan operasi dan jaringan tumor dibawa ke Bagian Patologi Anatomi RSWS Makassar untuk dilakukan pemeriksaan ekspresi COX-2 dan subtipe nya.

***Analisa dan penyajian data***

Data yang diperoleh dicatat dan dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Kemudian dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu dilakukan analisis dengan menggunakan SPSS versi 22, uji yang sesuai dan dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ . Besarnya hubungan dinilai berdasarkan nilai koefisien korelasi (R), yang mempunyai kategori sebagai berikut:

1.  $R = 0,00-0,25$  (hubungan lemah)
2.  $R = 0,26-0,50$  (hubungan sedang)
3.  $R = 0,51-0,75$  (hubungan kuat)
4.  $R = 0,76-1,00$  (hubungan sangat kuat)

Uji statistik yang digunakan adalah Chi Square test dan Spearman's Correlation test hasil uji signifikan jika nilai  $p < 0,05$  Keputusan hasil pengujian hipotesis ditetapkan sebagai berikut:

1. Tidak bermakna bila  $p > 0.05$
2. Bermakna, bila  $p \leq 0.05$

**HASIL**

Tabel 1. Distribusi frekuensi berdasarkan umur responden

| Kategori Umur | n  | %   |
|---------------|----|-----|
| <50 tahun     | 29 | 58  |
| ≥50 tahun     | 21 | 42  |
| Total         | 50 | 100 |

Berdasarkan tabel 1 deskripsi karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur didapatkan umur minimal 32 tahun dan maksimal usia 61 tahun dengan rerata dari sampel penelitian adalah 49,5 tahun. Kelompok umur <50 tahun didapatkan 29 subjek dan kelompok umur ≥50 tahun didapatkan 21 subjek penelitian.

Tabel 2. Distribusi frekuensi berdasarkan diagnosis kanker payudara (KPD)

| Diagnosis       | N  | %   |
|-----------------|----|-----|
| Ca mammae       | 38 | 76  |
| Ulkus Ca mammae | 12 | 24  |
| Total           | 50 | 100 |

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa karakteristik diagnosis tumor, didapatkan dari seluruh sampel penelitian paling banyak yaitu sebanyak 38 kasus (76%) Ca mammae dan ulkus ca mammae sebanyak 12 kasus (24%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi berdasarkan grading histopatologi

| Grading Histopatologi | N  | %   |
|-----------------------|----|-----|
| Low grade             | 11 | 22  |
| Moderate grade        | 17 | 34  |
| High grade            | 22 | 44  |
| Total                 | 50 | 100 |

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan histopatologi pada 50 sampel penelitian kasus KPD, didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi lebih tinggi pada pemeriksaan moderate grade 17 kasus (34,0%) kemudian dengan kasus high grade 22 kasus (44,0%) dan low grade sebanyak 11 kasus (22,0%).

Tabel 4. Sebaran skor COX-2 menurut umur

| Umur      |   | Skor COX-2 |         | Total |
|-----------|---|------------|---------|-------|
|           |   | Positif    | Negatif |       |
| <50 tahun | N | 24         | 5       | 29    |
|           | % | 82.8       | 17.2    | 100   |
| ≥50 tahun | n | 18         | 3       | 21    |
|           | % | 85.7       | 14.3    | 100   |
| Total     | N | 42         | 8       | 50    |
|           | % | 84.0       | 16.0    | 100   |

Berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan IHC COX-2 menurut umur subjek penelitian didapatkan pemeriksaan IHC COX-2 paling tinggi pada kelompok umur <50 tahun sebanyak 29 kasus dibandingkan kelompok umur ≥50 tahun sebanyak 21 kasus. Pada kelompok umur <50 tahun dari 29 kasus didapatkan hasil pemeriksaan IHC COX-2 sebanyak 24 kasus (82,8%) dengan IHC COX-2 positif (intensitas kuat >+3), 5 kasus (17,2%) dengan IHC COX-2 Negatif (intensitas <+3). Pemeriksaan IHC COX-2 pada kelompok umur ≥50 tahun didapatkan hasil pemeriksaan IHC COX-2 sebanyak 18 kasus (85,7%) dengan IHC COX-2 positif (intensitas kuat >+3), 3 kasus (14,3%) dengan IHC COX-2 Negatif (intensitas <+3).

Tabel 5. Hubungan kategori COX-2 dengan subtype

| COX-2 |   | Subtype   |           |                    |        | Total |
|-------|---|-----------|-----------|--------------------|--------|-------|
|       |   | Luminal A | Luminal B | OV ER EKS P HE R-2 | TNBC C |       |
| Pos   | n | 15        | 14        | 10                 | 3      | 42    |
|       | % | 35.7      | 33.3      | 23.8               | 7.1    | 100   |
| Neg   | n | 1         | 3         | 3                  | 1      | 8     |
|       | % | 12.5      | 37.5      | 37.5               | 12.5   | 100   |
| Total | n | 16        | 17        | 13                 | 4      | 50    |
|       | % | 32.0      | 34.0      | 26.0               | 8.0    | 100   |

Berdasarkan tabel 5 menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 pada subtype KPD, didapatkan 42 pasien dengan pemeriksaan COX-2 positif (intensitas kuat >+3) dengan persentase tertinggi pada subtype Luminal A (35,7%), sedangkan pada subtype Luminal B, Overekspresi Her-2, dan TNBC didapatkan persentase tertinggi pada pemeriksaan COX-2 negatif (intensitas <+3). Tidak ada

hubungan signifikan antara COX-2 dengan subtype ( $p>0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Angka kejadian KPD meningkat pesat pada wanita usia di bawah 50 tahun. Hal ini mungkin disebabkan pada usia di bawah 50 tahun aktivitas ovarium masih tinggi dalam memproduksi hormon seks steroid yang memicu proliferasi sel payudara selama siklus menstruasi. Penggunaan kontrasepsi oral terutama lebih dari 4 tahun dari kehamilan pertama juga meningkatkan risiko KPD.

Pada penelitian ini dari semua kasus, umur penderita KPD terbanyak adalah pada kelompok umur <50 tahun dengan jumlah 29 kasus (58%) dengan usia minimum 32 tahun dan maksimal 61 tahun dengan rata-rata umur pasien adalah 49,5 tahun. Umur penderita pada penelitian ini relatif lebih muda apabila dibandingkan dengan umur penderita KPD invasif di negara-negara barat, dimana 80-90% penderitanya adalah berumur diatas 60 tahun. Pada jaringan payudara ekspresi COX-2 dapat dijumpai pada sel epitel, makrofag yang teraktivasi dan sel tumor.

Ekspresi COX-2 pada KPD berperan dalam berbagai proses karsinogenesis seperti meningkatkan proliferasi sel, menekan apoptosis, meningkatkan kemampuan invasi dan meningkatkan kemampuan metastasis sel ganas. Jalur COX-2 pada mekanisme karsinogenesis KPD invasive melalui empat jalur, yaitu melalui peningkatan ekspresi PGE2, stimulasi terdapat CD4, mengaktivasi ER, peningkatan produksi asam arakidonat, sehingga akan menyebabkan terbentuknya bahan mutagen baru.

Progresivitas KPD ditentukan oleh angiogenesis. Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari sel-sel endotel pembuluh darah yang telah ada sebelumnya. Pertumbuhan KPD setelah mencapai ukuran 2 mm, jika tidak

terdapat angiogenesis akan terjadi kematian sel akibat hipoksia dan kekurangan nutrisi. Oleh karena itu diperlukan angiogenesis agar Pertumbuhan KPD terus terjadi.

Penelitian kami menunjukkan overekspresi COX-2 pada penderita dengan hormon reseptor positif, serta pada grading *High Grade*. Prevalensi yang lebih rendah nampak pada subtype *triple negative*. Kami tidak mendapatkan adanya hubungan antara overekspresi COX-2 dengan subtype KPD. Hal ini nampaknya bertentangan dengan konsep bahwa overekspresi

COX-2 akan memberikan prognosis buruk. Penelitian yang sama dengan mempertimbangkan status reseptor hormonal, baru-baru ini dilaporkan oleh peneliti dari Norway yang mencatat bahwa ekspresi COX-2 tidak menunjukkan angka survival kanker payudara yang spesifik. Dengan demikian, pemahaman umum bahwa ekspresi COX-2 merupakan penanda buruknya prognosis perlu dievaluasi atau diteliti lebih lanjut. Interaksi COX-2 dengan estrogen merupakan bahasan yang kontroversial dan kompleks. khususnya masalah efek dan penyebab.

Aktivasi aromatase COX-2 melalui produksi prostaglandin, menyebabkan konversi androgen menjadi estrogen pada jaringan mammae dan aktivasi reseptor estrogen dan target gen nya, diduga menjadi jalur di mana pertumbuhan sel neoplastik dimulai. Penelitian-penelitian baru juga menekankan peran pathway COX-2 prostaglandin E2-aromatase pada obesitas dan proliferasi kanker-kanker dengan estrogen positif. Dengan mengingat hal tersebut, ekspresi COX-2 dapat berperan lebih pada tumorigenesis dibandingkan pada proses progresivitas kanker invasif.

Peningkatan prevalensi ekspresi COX-2 seiring dengan penambahan usia juga nampak pada penelitian kami. Prevalensi lebih tinggi pada kelompok dengan reseptor hormon juga telah diketahui pada kanker

payudara yang terjadi pada wanita-wanita post menopause. Maka dengan mengingat hubungan timbal balik antara COX-2 dan estrogen. maka penelitian tersebut lebih menggambarkan peran status reseptor hormon dibandingkan usia.

Meski demikian, tidak dapat dipungkiri bahwa banyak penelitian yang menunjukkan bahwa COX-2 mengalami overekspresi pada kelompok hormone reseptor negative dan HER2/neu overekspresi pada karsinoma payudara, dan telah diketahui berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk. Kami belum menilite apakah ekspresi COX-2 berkaitan dengan kanker dengan estrogen positif yang lebih agresif, karena data outcome belum tersedia.

COX-2 inhibitor relatif murah dan mudah diperoleh dibandingkan obat lain yang digunakan dalam terapi kanker payudara seperti tamoxifen dan Herceptin. Inhibitor COX-2, juga relative tolerable dengan efek samping minimal. Yang menarik, pada penelitian-penelitian baru tentang polimorfism gen COX-2 tidak menunjukkan hubungan yang konklusif mengenal ekspresi COX-2 pada kanker payudara, menyiratkan bahwa jalur molekuler aktivasi COX-2 merupakan jalur yang kompleks.

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan subtype KPD ( $p < 0,05$ ), dengan persentase tertinggi pada subtype Luminal A (35,7%), sedangkan pada subtype Luminal B, Overekspresi Her-2, dan TNBC didapatkan persentase tertinggi pada pemeriksaan COX-2 negatif.

## SARAN

Diperlukan penelitian longitudinal tentang peranan COX-2 sebagai faktor risiko prognostik pada KPD dan diperlukan penelitian lebih lanjut tentang kontribusi ekspresi COX-2 terhadap grading

histopatologi dalam peranannya terhadap derajat keganasan kanker payudara.

## DAFTAR PUSTAKA

- Chung, A. M. & Bland, I. K. 2001. Neoplasms of The Breast. Surgical Oncology Contemporary Principles and Practice. New York: McGraw-Hill Companies.
- Czemiecki, B. J. 2009. HER-2/neu overexpression as : predictor for the transition from in situ to invasive breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18, 1386-1389.
- Ellis, I. O., Schiniu, S. J. & Sastrc, G. X. 2003. Invasive breast carcinoma in world health organisation classification of tumors pathology and genetics tumous of breast and female genital organs. IARC Press.
- Gandamihardja, S., Wirakusumah, K., Shahib, N., Sastramihardja. H. & Aziz, M. 2010. Role of Cyclooxygenase on Cervical Cancer Growth. *MKB*.
- Kresno, S. 2011. Tumor Supresor Gen. Ilmu dasar onkologi. *Edisi Kedua. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indomia. Jakarta*.
- Lester, S. C., Bae, J. W., Woo, S. U., Kim. H. & Kim. C. H. 2010. The Breast. in: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Roses, R. E., Paulson, B. C., Sharma, A., Schucller, J. E., Niscnbaum, H., Weinstein. S., Fox, K. R., Zhang, P. J. & Sampepajung, D. 2010 Kanker Payudara di Indonaia, Masalah dan Penanggulangannya. Naskah Pidato Pengukuhan Guru Besar FK. UNHAS.
- Surowiak, P., Matano, V., Maktowski, R., Sznzmaszek, K, Kandel. J., Wojnar. A., Pudelko, M., Dietel, M., Denkert; C. & Zabel, M. 2005. Relationship between the expression of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein invasive breast cancers and their prognostic significance. *Breast Cancer Res.* 7, R862-870.