

**HUBUNGAN GRADING HISTOPATOLOGI PADA
KARSINOMA PENIS DENGAN
TAMPILANIMUNOHISTOKIMIA *HER-2***

TESIS

OLEH:

REZA ADITYA DIGAMBIRO



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

MEDAN

2014

**HUBUNGAN GRADING HISTOPATOLOGI PADA
KARSINOMA PENIS DENGAN TAMPILAN
IMUNOHISTOKIMIA *HER-2***

TESIS

OLEH:

REZA ADITYA DIGAMBIRO

NIM. 107 108 002

**Diajukan Untuk Melengkapi Persyaratan Untuk Mencapai
Keahlian Dalam Bidang Patologi Anatomi
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

MEDAN

2014

PERNYATAAN

Hubungan Grading Histopatologi Pada Karsinoma Penis Dengan TampilanImunohistokimia *Her-2*

TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Medan, 25 Oktober 2013

Reza Aditya Digambiro

Judul Penelitian : Hubungan Grading Histopatologi Pada Karsinoma Penis Dengan Tampilan Immunohistokimia Her-2

Nama : Reza Aditya Digambiro

NIM : 107108002

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

TESIS INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI OLEH :

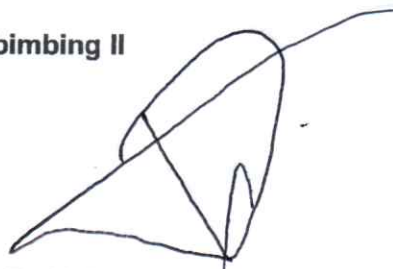
Pembimbing I



Dr. T.Ibnu Alferally, M.Ked(PA) SpPA, D.Bioet

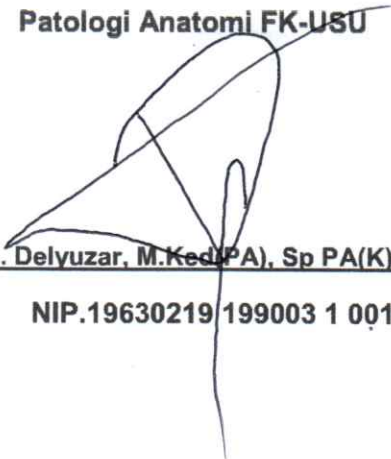
NIP.19620212 198911 1 001

Pembimbing II



NIP.19630219 199003 1 001

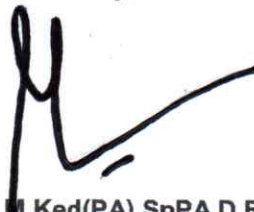
Ketua Program Studi
Patologi Anatomi FK-USU



Dr. H. Delyuzar, M.Ked(PA), Sp PA(K)

NIP.19630219 199003 1 001

Ketua Departemen
Patologi Anatomi FK-USU



NIP.19620212 198911 1 001

Hubungan Grading Histopatologi Pada Karsinoma Penis Dengan Tampilan Immunohistokimia *Her-2*

Reza Aditya Digambiro, Ibnu Alferally, Delyuzar

ABSTRAK

Latar Belakang : Insidensi karsinoma penis di seluruh dunia sekitar 1/100.000 populasi. Sebanyak 95% dari kanker penis adalah karsinoma sel skuamosa, sisanya adalah melanoma, leiomyosarcoma atau tipe lainnya. Pada umumnya penyakit ini lebih banyak dijumpai pada usia tua, angka insidensi ini semakin meningkat pada usia 80 tahun keatas. Phimosi, peradangan menahun, radiasi ultraviolet, adanya riwayat menderita papiloma warts (infeksi Human Papilloma Virus/HPV) , atau kondiloma serta tidak disirkumsisi merupakan beberapa faktor resiko terjadinya karsinoma penis. Pada riset yang dilakukan oleh Silva dan rekan-rekan (2012), dijumpai pewarnaan sitoplasma yang positif kuat oleh *HER-2* pada 28 kasus karsinoma penis (14,9%). Fakta ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stankiewicz dan kawan-kawan (2011), yang menyatakan bahwa *HER-2* tidak memiliki hubungan dengan karsinogenesis pada penis. Pada penelitian ini kami menganalisis adakah hubungan antargrading histopatologi karsinoma penis terhadap tampilan immunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis dengan melakukan pemeriksaan immunohistokimia *HER-2* terhadap sampel sediaan blok parafin dari jaringan penis.

Tujuan : Untuk mengetahui adanyahubungan antara grading histopatologi karsinoma penis terhadap tampilan immunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis yang telah didiagnosa secara histopatologi di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan 2008 – 2012.

Metode : Rancangan penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pada penelitian ini tidak memberikan perlakuan terhadap variabel tetapi hanya melihat ekspresi imunohistokimia *HER2*. Pengukuran pada variabel hanya dilakukan satu kali dan pada satu saat.

Hasil : Pada uji korelasi Spearman ternyata tidak terdapat hubungan yang signifikan antara grading histopatologi karsinoma penis dengan tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis ($p > 0.05$).

Kata kunci : karsinoma, penis, grading histopatologi, *HER-2*.

ABSTRACT

Background : The incidence of penile carcinoma all over the world is 1/100.000 per population. 95% overall penile cancer is squamous cell carcinoma, the rest are melanoma, leiomyosarcoma or other types. This disease most commonly found in elderly, the incidence number increased after 80 years old. Phimosi, chronic inflammation, ultraviolet radiation, history of papiloma warts (Human Papilloma Virus infection/HPV) , or condyloma and uncircumcised are some risk factors of penile carcinoma. On the research performed by Silva et al (2012), discovered strong cytoplasm staining by HER-2 of 28 cases penile carcinomas (14,9%). This fact is contradicted with previous research performed by Stankiewicz et al (2011), that stated HER-2 does not related to penile carcinogenesis. In this research we seek any correlations between histopathological grading of penile carcinoma with expression of HER-2 of penile carcinoma lesions by performing HER-2 immunohistochemistry examination of paraffin block samples of penile tissues.

Objective : to seek the correlations between histopathological grading of penile carcinoma with the expression of immunohistochemistry HER-2 of penile carcinomas that had been diagnosed histopathologically in Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan 2008 – 2012.

Methods : The research design is using analytic descriptive with cross sectional approach. In this research we do not give any treatment on variables only to observe the immunohistochemistry expression of HER-2. The measurement on variables is only one time and on one moment.

Results : On Spearman's correlation test, the significant relation between histopathological grading of penile carcinoma and HER-2 expression were not found. ($p > 0.05$).

Keywords : carcinoma, penile, histopathological grading, HER-2.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	iii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Hipotesa	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Penis	6
2.2.1. Epidemiologi.....	9
2.2.2. Faktor Resiko.....	9
2.2.3. Grading dan Klasifikasi.....	10
2.2.4. Gejala Klinis	13
2.2.5. Pemeriksaan Penunjang.....	14
2.2.6. Gambaran Makroskopis.....	14
2.2.7. Gambaran Histopatologi Karsinoma Penis.....	15
2.2.7.1. Varian Karsinoma Sel Skuamosa.....	16

2.2.8. Diagnosa Diferensial.....	22
2.2.9. Penatalaksanaan.....	22
2.2.10. Prognosis.....	22
2.3. <i>Human Epidermal Growth Factor-2</i> (HER-2).....	23
2.3.1. Struktur <i>HER-2</i>	23
2.3.2. Mekanisme Kerja.....	24
2.4. Kerangka Konsep.....	25

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian.....	26
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.2.1. Tempat Penelitian	26
3.3. Populasi, Sampel dan Besar Sampel Penelitian	27
3.3.1. Populasi	27
3.3.2. Sampel	27
3.3.3. Besar Sampel Penelitian	27
3.4. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	27
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	27
3.4.2. Kriteria Eksklusi	27
3.5. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	28
3.5.1. Variabel Penelitian.....	28
3.5.2. Kerangka Operasional	28
3.5.3. Definisi Operasional	29
3.6. Prosedur Penelitian	32
3.6.1. Pengambilan Sampel.....	32
3.6.2. Prosedur Pulasan Imunohistokimia <i>HER-2</i>	33
3.7. Alat Dan Bahan Penelitian.....	34
3.7.1. Alat-alat Penelitian	34

3.7.2. Bahan Penelitian	34
3.7.3 Cara Kerja	35
3.8. Instrumen Penelitian	36
3.9. Analisa Data.....	37

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian.....	38
4.2. Pembahasan.....	43

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan.....	45
5.2. Saran.....	45

DAFTAR PUSTAKA.....	46
----------------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Grading histologi karsinoma sel skuamosa penis.....	10
2.2. Klasifikasi histopatologi karsinoma penis.....	11
2.3. Klasifikasi TNM karsinoma penis.....	12
2.4. Tipe karsinoma sel skuamosa pada penis	13
4.1. Distribusi Kasus Menurut Umur.....	38
4.2. Distribusi Berdasarkan Grading Histopatologi Karsinoma Penis.....	39
4.3. Distribusi Tampilan Immunohistokimia <i>HER-2</i>	39
4.4. Distribusi Tampilan Immunohistokimia <i>HER-2</i> (Berdasarkan Luas Tampilan Imunohistokimia <i>HER-2</i>) pada Karsinoma Penis.....	40
4.5. Distribusi Tampilan Immunohistokimia <i>HER-2</i> (Hasil Perkalian intensitas dan Luas tampilan) pada Karsinoma Penis.....	41
4.6 Distribusi Grading Histopatologi dan Tampilan Immunohistokimia <i>HER-2</i> (Hasil perkalian intensitas dan luas tampilan) pada Karsinoma Penis.....	42
4.7. Korelasi Antara Grading Histopatologi Karsinoma Penis dengan Tampilan Imunohistokimia <i>HER-2</i>	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Anatomi penis	7
2.2. Potongan transversal dari korpus penis	8
2.3. Penektomi parsial menunjukkan fimosis dan neoplasma - sepanjang permukaan kompartemen anatomi penis.....	15
2.4. Karsinoma sel skuamosa.....	16
2.5. Karsinoma basaloid	17
2.6. <i>Warty (condylomatous) carcinoma</i>	18
2.7. <i>Verrucous carcinoma</i>	19
2.8. Karsinoma papilari	19
2.9. Karsinoma sarkomatoid.....	20
2.10. <i>Mixed warty-basaloid carcinoma</i>	21
2.11. Karsinoma adenoskuamosa.....	21
2.4. Kerangka konsep	25
3.5.2 Kerangka operasional.....	28

DAFTAR SINGKATAN

CT	: <i>Computed Tomography</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
EAU	: <i>European Association of Urology</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FISH	: <i>Fluorescence in Situ Hybridization</i>
HER 2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HIF 1 α	: <i>Hypoxia Inducible Factor 1 α</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NICE	: <i>National Institute for Clinical Excellence</i>
PIK3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
TGF α	: <i>Transforming Growth Factor α</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

Hubungan Grading Histopatologi Pada Karsinoma Penis Dengan Tampilan Immunohistokimia *Her-2*

Reza Aditya Digambiro, Ibnu Alferally, Delyuzar

ABSTRAK

Latar Belakang : Insidensi karsinoma penis di seluruh dunia sekitar 1/100.000 populasi. Sebanyak 95% dari kanker penis adalah karsinoma sel skuamosa, sisanya adalah melanoma, leiomyosarcoma atau tipe lainnya. Pada umumnya penyakit ini lebih banyak dijumpai pada usia tua, angka insidensi ini semakin meningkat pada usia 80 tahun keatas. Phimosis, peradangan menahun, radiasi ultraviolet, adanya riwayat menderita papiloma warts (infeksi Human Papilloma Virus/HPV) , atau kondiloma serta tidak disirkumsisi merupakan beberapa faktor resiko terjadinya karsinoma penis. Pada riset yang dilakukan oleh Silva dan rekan-rekan (2012), dijumpai pewarnaan sitoplasma yang positif kuat oleh *HER-2* pada 28 kasus karsinoma penis (14,9%). Fakta ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stankiewicz dan kawan-kawan (2011), yang menyatakan bahwa *HER-2* tidak memiliki hubungan dengan karsinogenesis pada penis. Pada penelitian ini kami menganalisis adakah hubungan antargrading histopatologi karsinoma penis terhadap tampilan immunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis dengan melakukan pemeriksaan immunohistokimia *HER-2* terhadap sampel sediaan blok parafin dari jaringan penis.

Tujuan : Untuk mengetahui adanyahubungan antara grading histopatologi karsinoma penis terhadap tampilan immunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis yang telah didiagnosa secara histopatologi di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan 2008 – 2012.

Metode : Rancangan penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pada penelitian ini tidak memberikan perlakuan terhadap variabel tetapi hanya melihat ekspresi imunohistokimia *HER2*. Pengukuran pada variabel hanya dilakukan satu kali dan pada satu saat.

Hasil : Pada uji korelasi Spearman ternyata tidak terdapat hubungan yang signifikan antara grading histopatologi karsinoma penis dengan tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis ($p > 0.05$).

Kata kunci : karsinoma, penis, grading histopatologi, *HER-2*.

ABSTRACT

Background : The incidence of penile carcinoma all over the world is 1/100.000 per population. 95% overall penile cancer is squamous cell carcinoma, the rest are melanoma, leiomyosarcoma or other types. This disease most commonly found in elderly, the incidence number increased after 80 years old. Phimosi, chronic inflammation, ultraviolet radiation, history of papiloma warts (Human Papilloma Virus infection/HPV) , or condyloma and uncircumcised are some risk factors of penile carcinoma. On the research performed by Silva et al (2012), discovered strong cytoplasm staining by HER-2 of 28 cases penile carcinomas (14,9%). This fact is contradicted with previous research performed by Stankiewicz et al (2011), that stated HER-2 does not related to penile carcinogenesis. In this research we seek any correlations between histopathological grading of penile carcinoma with expression of HER-2 of penile carcinoma lesions by performing HER-2 immunohistochemistry examination of paraffin block samples of penile tissues.

Objective : to seek the correlations between histopathological grading of penile carcinoma with the expression of immunohistochemistry HER-2 of penile carcinomas that had been diagnosed histopathologically in Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan 2008 – 2012.

Methods : The research design is using analytic descriptive with cross sectional approach. In this research we do not give any treatment on variables only to observe the immunohistochemistry expression of HER-2. The measurement on variables is only one time and on one moment.

Results : On Spearman's correlation test, the significant relation between histopathological grading of penile carcinoma and HER-2 expression were not found. ($p > 0.05$).

Keywords : carcinoma, penile, histopathological grading, HER-2.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Karsinoma penis merupakan jenis keganasan yang jarang dijumpai, insidensinya hanya sekitar 1% dari seluruh jenis keganasan yang dijumpai pada laki-laki. Meskipun insidensi di Amerika Serikat rendah, namun pada beberapa negara di benua Asia (India), Afrika (Uganda dan Jamaika), serta Amerika Latin (Brazil), insidensi kanker penis cukup tinggi. Insidensi karsinoma penis pada umum lebih banyak dijumpai pada umur yang lebih tua, dan semakin meningkat pada umur di atas 80 tahun.^{1,2,3,4,5,6}

Patogenesis kanker pada penis hingga saat ini belum diketahui secara pasti, namun faktor risiko yang diduga banyak dikaitkan dengan karsinoma penis diantaranya berupa sirkumsisi yang tertunda pada masa anak-anak, *phymosis*, merokok, serta infeksi *HPV (Humanpapillomavirus)*. Dalam proses karsinogenesis karsinoma penis, *HPV* berperan pada *RB/p16* dan *p21/p53 pathway*, meskipun demikian peran *HPV* yang terlibat secara langsung dalam proses karsinogenesis masih belum diketahui secara pasti. Karsinoma penis pada orang Yahudi jarang dijumpai, dan insidensi ini jauh lebih rendah dibandingkan negara-negara yang mayoritas penduduknya Muslim atau Kristen, keadaan ini dikaitkan dengan sirkumsisi yang dilakukan segera setelah lahir pada anak-anak Yahudi, sedangkan negara-negara yang mayoritas penduduknya Muslim maupun Kristen, yang pada umumnya sirkumsisi pada umur anak di atas 10 tahun insidensinya lebih tinggi. Gajalakshmi dkk (1993) dalam penelitiannya di India menyatakan bahwa karsinoma penis tidak dijumpai pada laki-laki muslim dibandingkan dengan laki-laki yang beragama Kristen maupun Hindu. Hal ini

menegaskan pentingnya sirkumsisi dalam mereduksi insidensi karsinoma penis. Di Indonesia sendiri data epidemiologi mengenai karsinoma penis masih sangat jarang. Penelitian Sastrodihardjo dkk (2009) di RS Sanglah Denpasar – Bali, adalah sebanyak 72 kasus penderita kanker penis selama 12 tahun (April 1993 – Mei 2005). Beberapa penelitian menduga karsinoma penis berkaitan dengan kebersihan individu dan efek karsinogenik dari smegma.^{1,2,3,4,5,6}

Karsinoma penis memiliki karakteristik biologik tertentu dimana diperlukan beberapa parameter demi kepentingan penentuan prognosis dan terapi yang akurat. Pada penentuan prognosis dan terapi konvensional, beberapa parameter yang dipakai diantaranya adalah gambaran histopatologi tumor, ukuran tumor, derajat mitosis, umur penderita serta ada tidaknya metastasis pada kelenjar getah bening. Akan tetapi seiring dengan semakin pesatnya perkembangan dalam riset-riset terkini, semakin banyak gen yang diketahui terlibat dalam karsinogenesis karsinoma penis, salah satunya adalah *HER2* yang dikategorikan sebagai faktor prognostik.^{6,7,8}

Pada riset yang dilakukan oleh Silva dkk (2012), dijumpai pewarnaan sitoplasma yang positif kuat pada 28 kasus karsinoma penis (14,9%). Meskipun hanya 14.9% dijumpai pewarnaan sitoplasma yang positif terhadap *HER-2*, namun menurut analisa statistik pada penelitian tersebut, terdapat korelasi kuat antara peningkatan grading dengan overekspresi *HER-2* pada sampel karsinoma penis ($p < 0.001$). Pewarnaan ini terbatas pada sel-sel tumor dan tidak merepresentasikan latar belakang ataupun artefak. Analisis univariat menunjukkan bahwa overekspresi berkaitan dengan derajat histopatologi yang tinggi dan prognosis yang lebih buruk. Analisis multivariat pada penelitian ini memperlihatkan bahwa *HER2* dalam sitoplasma merupakan faktor resiko independen bagi mortalitas penderita. Berdasarkan hal ini dapat ditarik kesimpulan, *HER2* didalam sitoplasma sel-sel tumor merupakan penanda

prognostik dalam karsinoma penis. Fakta ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stankiewicz dkk (2011), yang menyatakan bahwa *HER2* tidak memiliki hubungan dengan karsinogenesis pada penis.^{6,7,8}

Jaras *HER* sering terganggu pada kondisi malignansi. Pilihan pengobatan yang didasari target jaras *HER* ini banyak tersedia. *HER2* merupakan salah satu *family* dari reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (*human epidermal growth factor receptor*) yang banyak diteliti. Ikatan *ligand* ekstraselular pada reseptor *HER* memicu homodimerisasi atau heterodimerisasi, fosforilasi tirosin dan aktivasinya. Reseptor aktif dapat menstimulasi jaras persinyalan intraselular, termasuk jaras *PI3K/Akt*, yang bertugas mengatur diferensiasi sel, migrasi, proliferasi dan kemampuan sel untuk bertahan hidup. *HER2* kekurangan *ligand-binding domain* sementara fungsi kinase pada *HER3* terganggu namun defisiensi keduanya dapat dikompensasi dan masih dapat memberikan sinyal yang kuat melalui keterodimerisasi. Overekspresi dari protein *family HER* telah dihubungkan dengan prognosis yang buruk dari beberapa jenis kanker.^{6,7,8}

Standar pengobatan kanker penis pada pasien saat ini adalah untuk memperbaiki gangguan fungsi ataupun kosmetik. Penatalaksanaan kanker penis di Inggris meliputi pemeriksaan fisik standar, konseling dan penelitian. Untuk mendapatkan penanganan yang adekuat, *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* yang menangani lebih dari 4 juta orang kasus kanker penis dengan kasus baru minimal sebanyak 25 orang pertahunnya menganjurkan penanganan kanker penis dilakukan pada sentra yang lengkap seperti di *NICE* untuk mendapatkan hasil yang optimal.^{2,9}

Minhas, dkk, baru-baru ini melaporkan bahwa tumor primer dapat diterapi dengan eksisi pada glans penis atau penektomi parsial dengan rekonstruksi yang dapat meminimalisir dampak fungsional dan psikologi penderita. Reseksi yang umum dilakukan adalah dengan batas 2 cm. Namun batas reseksi ini tidak lagi

dianggap suatu keharusan , saat ini batas eksisi dengan hanya beberapa milimeter memberikan kendali onkologi yang baik.^{2,9}

1.2. Perumusan Masalah

Karsinoma penis merupakan keganasan yang tidak banyak diteliti seperti pada keganasan pada organ-organ lain. *HER-2* merupakan anggota famili *HER* kedua atau reseptor tirosin kinase *Erb B* (*HER-2/neu*, *Erb B-2*). Banyak penelitian yang telah mengeksplorasi hubungan potensial dari ekspresi *HER-2* dengan berbagai jenis karsinoma, terutama pada karsinoma payudara sementara korelasi *HER-2* dengan organ-organ lainnya masih dalam tahap penyelidikan. Eksplorasi hubungan Antara ekspresi *HER-2* dengan karsinoma penis menjadi perhatian peneliti dalam menggali informasi mengenai prognosis penyakit ini.

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan *grading* histopatologi pada karsinoma penis terhadap tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis.

1.4. Hipotesa

Terdapat hubungan antar *grading* histopatologi pada karsinoma penis dengan tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Sebagai diagnostik penunjang yang lebih akurat dalam menegakkan suatu proses keganasan pada penis, sehingga dapat dilakukan penanganan yang lebih komprehensif dengan harapan prognosis yang lebih baik.
2. Dapat dipergunakan untuk menyingkirkan diagnosa yang masih diragukan.

3. Dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut pada biologi molekuler gen *HER-2* dalam karsinogenesis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

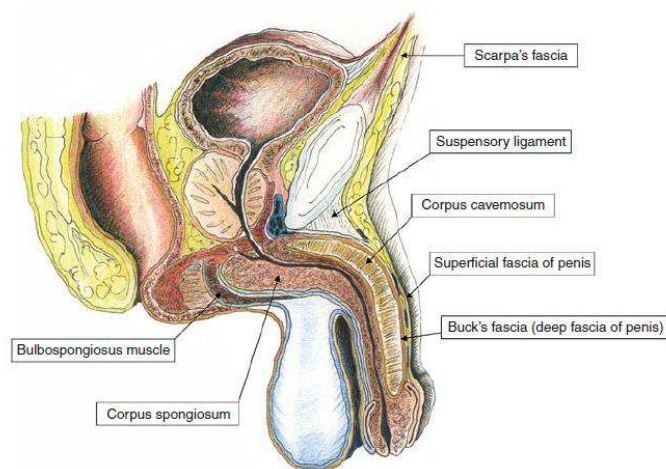
2.1. Penis

2.1.1. Anatomi Dan Histologi Penis

Penis terdiri dari tiga komponen utama : bagian distal (glans atau kepala), bagian tengah (corpus atau shaft) dan bagian proksimal (root). Pada bagian kepala terdapat glans dan sulkus koronaria, yang ditutup oleh *foreskin* (virtual sac), permukaan bagian dalam dilapisi oleh membran halus. Glans bersifat kenyal, dan berbentuk konus, serta terdiri dari meatus, corona dan frenulum. Meatus urethralis vertikal dan berlokasi pada apeks, dimana muncul frenulum, . glans corona merupakan lipatan lingkaran pada dasar glans. Pada permukaan glans terdapat empat lapisan anatomi: lapisan membran mukosa, termasuk epitelium dan lamina propria, korpus spongiosum dan korpora kavernosa. Tunika albuginea memisahkan kedua struktur ini, *penile* atau *pendulous urethra* terletak ventral didalam korpus dan glans; sementara korpus spongiosum yang erektil mengelilinginya. Pemotongan transversal dari *shaft* akan menampilkan kulit, dartos dan fascia ganda yang disebut dengan *penile fascia*, albuginea dan korpus kavernosum.^{6,10,11,12}

Komponen anatomi utama dari penis adalah korpus, glans dan preputium. Korpus terdiri dari korpora kavernosa (jaringan rongga vaskular yang dibungkus oleh tunika albuginea) dan di bagian inferior terdapat korpus spongiosum sepanjang uretra penis. Seluruh struktur ini dibungkus oleh kulit, lapisan otot polos yang dikenal sebagai dartos, serta lapisan elastik yang disebut *Buck fascia* yang memisahkan penis menjadi dorsal (korpora kavernosa) dan ventral (korpus spongiosum).^{6,10,11,12}

Kulit glans penis tersusun oleh pelapis epitel tata berlapis tanpa keratin sebanyak lima hingga enam lapis, setelah sirkumsisi bagian ini akan membentuk keratin. Glans dipisahkan dengan korpus penis oleh *balanopreputial sulcus* pada aspek dorsal dan lateral dan oleh frenulum pada regio ventral. Kelenjar sebaceous pada penis dikenal sebagai kelenjar Tyson dan bertanggungjawab atas produksi smegma.^{6,10,11,12}

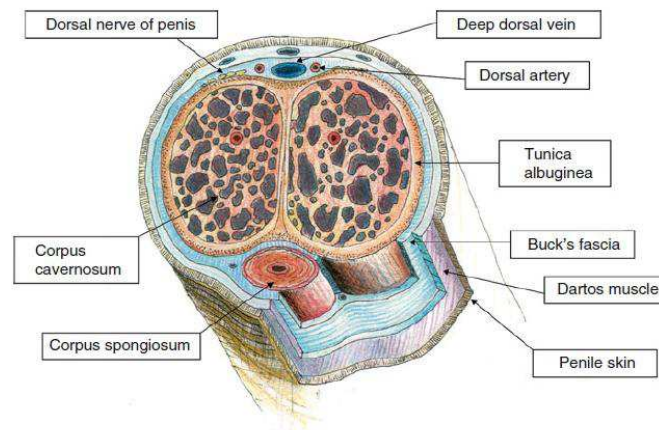


Gambar 2.1. Anatomi penis²⁸

Uretra terbagi atas tiga bagian : *prostatik* (segmen proksimal pendek yang dikelilingi oleh prostat), *membranosa* atau *bulbomembranosa* (memanjang dari kutub bawah prostat hingga bulbus korpus spongiosum) dan penil (yang melewati korpus spongiosum). Secara histopatologi, pelapis epitel uretra adalah tipe transisional di bagian proksimal (*prostatik*), *stratified squamous* pada bagian distal yang berhubungan dengan fossa navicularis dan *stratified* atau epitel *pseudostratified* kolumnar bersilia pada kanal. Metaplasia skuamosa pada epitel umumnya disebabkan oleh pengobatan dengan preparat estrogen. Struktur kelenjar yang berhubungan dengan uretra adalah kelenjar intraepitelial dari lakuna Morgagni (kelenjar intraepitel silindris selapis), Kelenjar *Littre* (Kelenjar

musinus tubuloacinar sepanjang korpus spongiosum), dan bulbouretral atau kelenjar *Cowper* (mucous acinar pada profunda membran uretra).^{6,10,11,12}

Drainase limfatik penis terdapat pada nodus superfisial dan profunda. Di bagian sentral beranastomosis diantara pembuluh-pembuluh limfe yang menghasilkan drainase bilateral.^{6,10,11,12}



Gambar 2.2. Potongan transversal dari korpus penis.²⁸

2.2. Kanker penis

Permukaan mukosa penis berawal dari orificium preputium hingga meatus uretra dan terdiri dari tiga kompartemen epitel penis : permukaan kulit bagian dalam, sulkus koronaria dan glans. Mayoritas kanker penis adalah karsinoma sel skuamosa yang muncul didalam epitel skuamosa pada salah satu dari ketiga kompartemen anatomik ini. Kanker primer dari luar kulit penis sangat jarang dijumpai. Cubilla dan kawan-kawan (2006) telah mengidentifikasi lebih dari 100 spesimen penektomi dengan kanker dan hanya menjumpai tiga kasus kanker primer dari luar kulit penis. Tumor yang berasal dari uretra bagian distal juga sangat jarang dan biasanya dikelompokkan dengan kanker urotelial lainnya.

^{6,10,11,12}

2.2.1. Epidemiologi

Kanker penis cukup jarang dijumpai di negara-negara maju. Insidensinya di seluruh dunia sekitar 1/100.000 populasi. Sebanyak 95% dari kanker penis adalah karsinoma sel skuamosa, selain karsinoma sel skuamosa pada penis, sisanya adalah melanoma, leiomyosarkoma atau tipe lainnya.^{13,14,15,16}

Insidensi kanker penis di Amerika Serikat rata-rata 0.3 hingga 1.8 per 100.000 populasi per tahunnya. Karsinoma penis lebih banyak mengenai populasi pada negara-negara di Afrika, Asia dan Amerika Latin. Angka insidensinya mencapai 10% pada negara-negara ini. Insidensi terendah adalah pada populasi Yahudi di Israel yaitu sebanyak 0.1/100.000.^{4,5,13,14,15,16}

2.2.2. Faktor Risiko

Phimosis, peradangan menahun, radiasi ultraviolet, adanya riwayat menderita papiloma warts (infeksi *Human Papilloma Virus/HPV*), atau kondiloma serta tidak disirkumsisi merupakan beberapa faktor resiko terjadinya karsinoma penis.^{4,5,16}

Human Papilloma Virus (HPV) telah sejak lama dilaporkan para ahli sebagai salah satu mikroorganisme penyebab karsinoma penis. Virus ini menyerang lapisan epitel skuamosa pada mukosa alat kelamin baik pada laki-laki maupun pada wanita.^{6,16}

Tersisnya smegma dalam preputium umumnya dijumpai pada kondisi higienis penis yang buruk. Selain itu berbagai kondisi seperti trauma pada penis, kelainan kongenital yang menyebabkan retensi air seni pada penis diduga memiliki keterkaitan dengan kanker penis. Kebiasaan merokok dan beberapa penyakit menular seksual juga disebutkan sebagai salah satu faktor resiko bagi kanker penis.^{7,16}

2.2.3. Grading dan Klasifikasi

Penentuan *grading* dilakukan berdasarkan derajat anaplasia sel (Tabel 2.1). Karsinoma penis dengan diferensiasi baik tidak menunjukkan adanya sel-sel anaplastik, diferensiasi sedang mengandung kurang dari 50% dan tumor dengan diferensiasi buruk mengandung lebih dari 50% sel-sel anaplastik.

1,2,3,4,5,6,27,28

Tabel 2.1. Grading histologi karsinoma sel skuamosa penis ²⁷

Grade	Keterangan
<i>Grade 1</i>	Sel-sel dengan diferensiasi baik, dengan <i>intracellular bridges</i> tipikal dan keratinisasi yang jelas serta produksi <i>keratin pearls</i> . Derajat anaplasia dan jumlah gambaran mitotiknya rendah.
<i>Grade 2</i>	Keratinisasi sel tunggal, tidak terdapat <i>keratin pearls</i> , banyak mitosis serta sel-sel anaplastik.
<i>Grade 3</i>	Diferensiasi sel buruk dengan sejumlah mitosis dan kurang dijumpai keratinisasi.
<i>Grade 4</i>	<i>Undifferentiated carcinomas</i>

World Health Organization (WHO) tahun 2005 membuat klasifikasi berdasarkan gambaran histopatologi bagi tumor epitel malignan pada penis. Hal ini dapat dilihat pada tabel 2.2. ^{4,6}

Tabel 2.2. Klasifikasi histopatologi karsinoma penis ^{4,6}

Malignant epithelial tumours of the penis

Squamous cell carcinoma

Basaloid carcinoma

Warty (condylomatous) carcinoma

Verrucous carcinoma

Papillary carcinoma,

Sarcomatous carcinoma

Mixed carcinomas

Adenosquamous carcinoma

Merkel cell carcinoma

Small cell carcinoma of neuroendocrine type

Sebaceous carcinoma

Clear cell carcinoma

Basal cell carcinoma

Precursor lesions

Intraepithelial neoplasia grade III

Bowen disease

Erythroplasia of Queyrat

Paget disease

Melanocytic tumours

Melanocytic nevi

Melanoma

Mesenchymal tumours

Haematopoietic tumours

Secondary tumours

Dalam penentuan stadium *World Health Organization* (WHO) di tahun 2005 mengklasifikasikannya berdasarkan *TNM* (Tabel 2.3).^{4,6}

Tabel 2.3. Klasifikasi TNM karsinoma penis⁶

T – Primary tumour	
TX	<i>Primary tumour cannot be assessed</i>
T0	<i>No evidence of primary tumour</i>
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
Ta	<i>Non-invasive verrucous carcinoma</i>
T1	<i>Tumour invades subepithelial connective tissue</i>
T2	<i>Tumour invades corpus spongiosum or cavernosum</i>
T3	<i>Tumour invades urethra or prostate</i>
T4	<i>Tumour invades other adjacent structures</i>

N - Regional lymph nodes	
NX	<i>Regional lymph nodes cannot be assessed</i>
N0	<i>No regional lymph node metastasis</i>
N1	<i>Metastasis in a single superficial inguinal lymph node</i>
N2	<i>Metastasis in multiple or bilateral superficial inguinal lymph nodes</i>
N3	<i>Metastasis in deep inguinal or pelvic lymph node(s), unilateral or bilateral</i>

M – Distant metastasis	
MX	<i>Distant metastasis cannot be assessed</i>
M0	<i>No distant metastasis</i>
M1	<i>Distant metastasis</i>

Stage grouping	
Stage 0	Tis N0 M0 Ta N0 M0
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T1 N1 M0 T2 N0,N1 M0
Stage III	T1, T2 N2 M0 T3 N0, N1, N2 M0
Stage IV	T4 Any N M0 Any T N3 M0 Any T Any N M1

European Association of Urology ditahun 2010 mengelompokkan karsinoma sel skuamosa pada penis menjadi beberapa tipe (Tabel 2.4.).⁹

Tabel 2.4. Tipe karsinoma sel skuamosa pada penis⁹

Classic
Basaloid
Verrucous and its varieties :
- <i>Warty (condylomatous) carcinoma</i>
- <i>Verrucous carcinoma</i>
- <i>Papillary carcinoma</i>
- <i>Hybrid verrucous carcinoma</i>
- <i>Mixed carcinomas (warty basaloid and adenobasaloid carcinoma)</i>
Sarcomatoid
Adenosquamous

Adapun pola pertumbuhan karsinoma sel skuamosa penis dikelompokkan atas tiga jenis yaitu *superficial spread*, *nodular/infiltrative*, *ulcerating* atau *vertical phase growth* (didominasi bentuk endofitik) dan *verrucous* (fungating/verruciform/ didominasi bentuk eksofitik). Secara umum, tumor eksofitik memiliki diferensiasi yang lebih baik dibandingkan endofitik. Seringkali muncul campuran dari berbagai tipe tumor ini.^{1,8,9}

2.2.4. Gejala Klinis

Lesi pada penis umumnya cukup jelas dan dapat dipalpasi. Gejala lainnya dapat berupa rasa nyeri yang bilang timbul, dijumpainya sekret atau *discharge*, terdapat perdarahan maupun *foul odor*. Predileksi tersering terutama pada glans penis.^{1,2,4}

Beberapa pemeriksaan fisik yang cukup penting dilakukan pada evaluasi kanker penis diantaranya adalah penentuan batas diameter lesi penis atau area yang dicurigai terkena kanker ini. Inspeksi meliputi lokasi lesi, jumlah lesi,

morfologi lesi (papiler, noduler, ulserosa atau flat), ada atau tidaknya kaitan lesi dengan struktur lainnya, (submukosa, tunika albuginea dan uretra), korpus spongiosum dan *corpuscavernosum* serta panjang dari penis.^{1,2,4}

2.2.5. Pemeriksaan Penunjang

Ultrasonografi dapat merupakan pemeriksaan penunjang yang sangat berguna, terutama dalam memperkirakan ukuran lesi serta hubungan anatomis terhadap struktur sekitarnya, seperti : tunica albuginea, corpus cavernosum dan uretra. European Association of Urology (*EAU*) di tahun 2004 menyatakan bahwa ultrasonografi penis berperan penting sebagai uji diagnostik awal dalam menentukan kedalaman penetrasi tumor.^{3,9}

Positron Emission Tomography (PET) atau *PET/CT* telah banyak dipergunakan secara luas dalam menentukan stadium kanker penis. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas dari kombinasi *PET* dan *CT scan* cukup tinggi. Beberapa literatur menyebutkan persentase hingga 75 % dalam mendeteksi lesi penis primer. Dalam memperkirakan stadium dapat dilakukan dengan pemeriksaan *MRI*.^{3,9,11}

2.2.6. Gambaran Makroskopis

Secara garis besar karsinoma penis memiliki tiga pola pertumbuhan, diantaranya : penyebaran superfisial yang disertai dengan pertumbuhan horizontal dan invasi, pertumbuhan vertikal yang invasif secara profunda serta multisentrik. Namun yang sering dijumpai adalah kombinasi dari ketiga pola. Pada permukaan kulit lebih sering didapati pola karsinoma multisentrik.^{1,2,3,4,5,6}

Massa umumnya berwarna putih keabu-abuan, dengan permukaan tumor yang iregular dan/atau granular parsial/seluruhnya menggantikan permukaan

kulit pada glans penis. Bentuk permukaan glans penis pada umumnya berupa *flat*, ulseratif atau deformasi dengan massa yang eksofitik. ^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.3. Penektomi parsial menunjukkan fimosis dan neoplasma sepanjang permukaan kompartemen anatomi penis. ¹¹

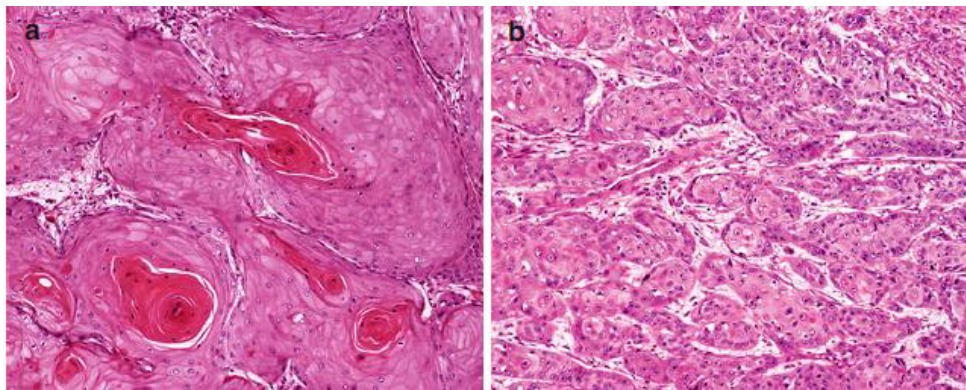
2.2.7. Gambaran Histopatologi Karsinoma Penis

Diagnosis berdasarkan histopatologi dapat dilakukan berdasarkan hasil *punch biopsy*, *excisional biopsy* ataupun *incisional biopsy*. Diferensiasi dari karsinoma penis sangat bervariasi, dari diferensiasi baik, sedang hingga buruk. Paling sering dijumpai tipe dengan keratinisasi dan derajat diferensiasi sedang. Jarang dijumpai karsinoma penis dengan diferensiasi yang sangat baik serta karsinoma penis dengan diferensiasi buruk tanpa keratinisasi yang solid. ireguler kecil dari sel-sel atipik, *cords*, atau lembaran kohesif besar terdapat pada lamina propria atau corpus spongiosum. ^{1,2,3,4,5,6}

Tumor yang bersifat invasif superfisial cenderung terdiferensiasi baik dan tumor yang invasif profunda pada umumnya terdiferensiasi buruk. Karsinoma invasif profunda memiliki sel-sel dengan bentuk *spindle*, pleomorfik, *acantholytic*, *giant*, *basaloid* ataupun *clear*. Pada tumor dengan diferensiasi

buruk dapat didapati nekrosis pada sel-sel individual atau *comedo-like necrosis* serta gambaran mitotik.^{1,2,3,4,5,6}

Sekitar 50-65% dari keseluruhan karsinoma sel skuamosa penis merupakan sub tipe *usual (classic, typical)*. Karakteristiknya berupa sarang-sarang tumor yang infiltratif yang terdiri atas sel-sel neoplastik poligonal dengan batas sel yang jelas, sitoplasma yang banyak dan eosinofilik, serta cenderung membentuk maturasi skuamosa dan keratin. Inti yang atipia dapat bervariasi dari atipia ringan hingga anaplastik, namun kebanyakan tumor terdiri dari sel-sel neoplastik dengan pleomorfisme sedang.^{1,2,3,4,5,6,27,28}

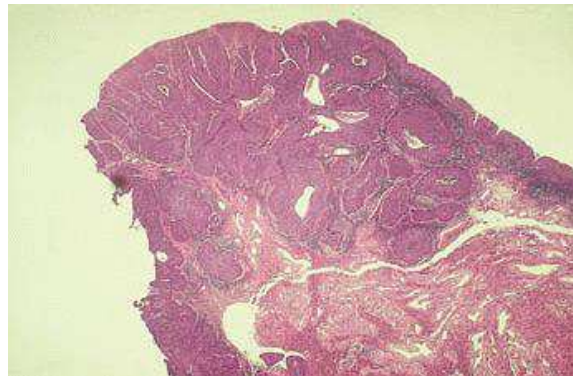


Gambar 2.4. Karsinoma sel skuamosa. (a) Diferensiasi baik (*grade 1*) *usual SCC*. Pada sarang-sarang tumor tampak atipia sitologi yang minimal, terbatas pada lapisan basal/parabasal, dengan sitoplasma eosinofilik yang banyak, batas sel yang jelas serta pembentukan *keratin pearl*. (b). *Usual SCC* diferensiasi sedang (*grade 2*) dengan atipia inti yang lebih jelas.²⁸

2.2.7.1. Varian Karsinoma Sel Skuamosa

(1) Karsinoma Basaloid

Karsinoma Basaloid merupakan varian yang memiliki hubungan erat dengan *Human Papilloma Virus (HPV)*, persentase insidensinya 5-10% dari keseluruhan keganasan penis. Memiliki predileksi pada glans penis. Pada gambaran makroskopis bentuk tumor datar (flat), ulseratif dengan massa yang ireguler, biasanya memiliki konsistensi keras, berwarna kecoklatan dan bersifat infiltratif. Secara histopatologi, terdiri dari *packed nests* dari sel-sel tumor, sering berhubungan dengan nekrosis tipe komedo. Ukuran sel-selnya kecil dengan sitoplasma yang sedikit (*scanty*), berbentuk oval hingga bundar, nukleinya hiperkromatik dan nukleolinya tidak jelas. Mitosisnya agresif. Terdapat palisade di perifer dari sarang-sarang tumor serta dijumpai keratinisasi sentral yang kasar. Tumor ini cenderung bersifat infiltratif ke dalam jaringan sekitarnya, dapat menyebar hingga nodus limfe inguinal dengan prognosis yang buruk.^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.5. Karsinoma basaloid. Berupa neoplasma yang solid yang terdiri dari sarang-sarang dengan epitel yang proliferasif.¹¹

(2) *Warty (condylomatous) carcinoma*

Insidensinya sekitar 20% dari keseluruhan neoplasma berbentuk veruca. Pada pemotongan makroskopik, permukaan tumor berwarna keputihan hingga kecoklatan, bentuk lesi menyerupai kembang kol (*cauliflower-like*). Pada pemeriksaan histopatologi, dijumpai pertumbuhan papilomatosa *arborizing* hiperparakeratotik. Dengan inti papila berupa fibrovaskular tipis dan ujungnya

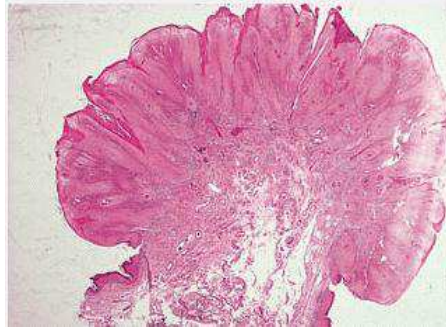
bervariasi bundar atau meruncing. Gradasi sitologi dari sel-sel tumor cukup bervariasi, dari rendah hingga *intermediate*. Terlihat jelas *atypiakoilocytotic* jelas. Inti membesar, hiperkromatik dan sering *binucleated*.^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.6. *Warty (condylomatous) carcinoma*. Tampak papila tipe kondilomatosa arboriformis, dengan inti fibrovaskular sentral.¹¹

(3) *Verrucous carcinoma*

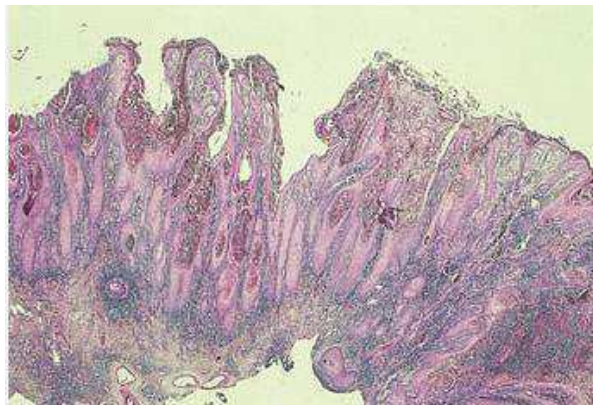
Umumnya *verrucous carcinoma* menyerang glans penis. Pada pemeriksaan makroskopik tumor bersifat eksofitik, massa berwarna abu-abu putih. Pada histopatologi, neoplasma papilernya terdiferensiasi baik disertai akantosis dan hiperkeratosis. Panjang papilla bervariasi dengan inti fibrovaskulernya yang tidak jelas. Nuklei halus, bundar atau vesikuler, meskipun nuklei yang lebih atipik dapat terlihat pada lapisan sel basal. Perubahan *koilocytotic* tidak begitu terlihat.^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.7. *Verrucous carcinoma*. Tampak hiperkeratosis, papilomatosis dan akantosis.¹¹

(4) *Papillary carcinoma, not otherwise specified (NOS)*

Karsinoma papilar pada umumnya bersifat eksofitik, dengan warna abu – abu putih dan keras. Pada histopatologi tampak diferensiasi yang baik, terdiri dari lesi hiperkeratotik dengan papila kompleks, ireguler, dengan/tanpa inti fibrovaskuler. Hubungan dengan stroma infiltratif dan ireguler.^{1,2,3,4,5,6}

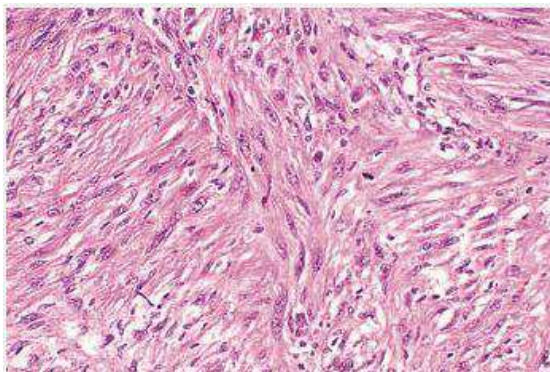


Gambar 2.8. Karsinoma papilari. Tampak struktur papila yang kompleks pada karsinoma papilari.¹¹

(5) Karsinoma Sarkomatoid (*spindle cell*)

Pemeriksaan makroskopik menunjukkan bentuk yang ireguler dengan warna putih abu-abu, gabungan eksofitik serta massa endofitik. Biasanya

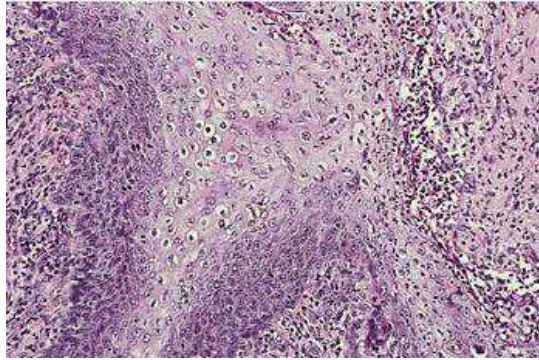
melibatkan korpus spongiosum dan kavernosum. Pada histopatologi dijumpai sel-sel spindel yang atipik. Strukturnya menyerupai fibrosarkoma, *malignant fibrous histiocytoma* atau leiomyosarkoma.^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.9. Karsinoma sarkomatoid. Neoplasma sel spindel yang menyerupai sarkoma pada karsinoma sarkomatoid.⁹

(6) *Mixed carcinoma*

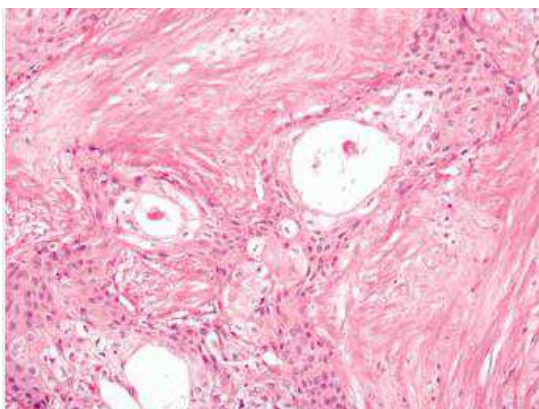
Dua puluh lima persen dari keseluruhan karsinoma penis umumnya merupakan campuran dari berbagai tipe. Terdapat jenis *hybrid verrucous*, yaitu campuran dari grade *moderate* hingga *high Squamous Cell Carcinoma* dalam *verrucous carcinoma* dengan potensi metastase yang tinggi. Tipe kombinasi lain yang umum dijumpai adalah adenobasaloid yang merupakan campuran dari adenokarsinoma dan basaloid.^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.10. *Mixed warty-basaloid carcinoma*. Tampak komponen-komponen sel-sel basaloid kecil dan sel-sel jernih (clear cell warty).¹¹

(7) Karsinoma adenoskuamosa

Ditandai dengan adanya diferensiasi kelenjar mucinosum yang berasal dari permukaan epitel. Diduga berkaitan dengan kelenjar–kelenjar musinosum yang metaplastik. Gambaran makroskopiknya berupa massa yang solid, keras berwarna putih keabu–abuan dan iregular. Massa melibatkan kelenjar. Secara mikroskopik, squamouosa didominasi komponen kelenjar.^{1,2,3,4,5,6}



Gambar 2.11. Karsinoma adenoskuamosa. Tampak kelenjar-kelenjar yang telah diinfiltrasi oleh sel-sel tumor.¹¹

2.2.8. Diagnosa Diferensial

Karsinoma penis yang bersifat invasif dengan diferensiasi baik dan superfisial harus dapat dibedakan hiperplasia pseduoepiteliomatosa. Pada karsinoma sel skuamosa, dijumpaiarang-sarang yang terpisah dari pelapis epitelnya, umumnya dijumpai keratinisasi Sitoplasmanya lebih eosinofilik dengan anak inti yang menonjol.^{1,2,3,4,5,6}

2.2.9. Penatalaksanaan

Dalam penatalaksanaan karsinoma penis, diupayakan untuk mempertahankan organ (preserving surgery) seoptimal mungkin. Rasionalitas dalam operasi dengan meminimalisir organ berdasarkan tiga konsep sebagai berikut : 1. Sekitar 80% karsinoma penis muncul di bagian distal, melibatkan glans dan/atau preputium dan secara potensial memungkinkan untuk operasi preservasi organ. 2. Penderita karsinoma penis stadium Tis, Ta, T1; derajat 1 dan 2 dengan resiko rendah untuk progresi lokal dan/atau penyebaran metastatik. 3. Eksisi marginal yang biasa dilakukan dengan mengeksisi 2cm lebih banyak dari lesi diperdebatkan tidak diperlukan pada pasien-pasien karsinoma penis yang dilakukan penektomi parsial. Pagliaro dan rekan-rekan melaporkan respon terapi yang baik dengan neoajuvan paclitaxel, ifosfamide dan cisplatin.^{17,18,19}

2.2.10. Prognosis

Perluasan ektranodal dengan keterlibatan pada nodus limfe inguinal dan pelvik berkaitan dengan harapan hidup 5 tahun penderita, masing-masing sebanyak 42% dan 22%. Direkomendasikan diseksi nodus limfe pada pasien-pasien dengan keterlibatan nodus limfe inguinal yang multipel.^{17,18,19}

2.3. Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2)

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) merupakan anggota kedua dari famili *human epidermal growth factor receptor*. *HER2* berperan penting dalam famili HER, bekerja sama dengan reseptor HER lainnya melalui jaringan persinyalan yang kompleks untuk mengendalikan pertumbuhan sel, diferensiasi dan daya bertahan hidup. Protoonkogen *HER2* (juga dikenal sebagai *neu* atau *c-erbB-2*) bertugas mengkodekan protein transmembran *HER2*. *HER2* tertampil pada berbagai sel dan jaringan normal termasuk yang berasal dari hematopoietik, dan tertampil berlebihan (overekspresi) pada sejumlah jenis kanker.^{22,23,24,25,26}

Reseptor *HER* terlibat dalam regulasi pertumbuhan dan perkembangan jaringan normal, overekspresi dari *HER2* terdapat pada tipe kanker tertentu. Gen amplifikasi *HER2* adalah mekanisme yang tersering dijumpai yang memicu peningkatan ekspresi protein *HER2*. Amplifikasi gen *HER2* menimbulkan overekspresi dari reseptor dan mengganggu mekanisme pengendalian yang normal, dimana hal ini secara potensial memicu pembentukan sel-sel tumor yang agresif.^{22,23,24,25,26}

2.3.1. Struktur *HER2*

HER2 merupakan suatu glikoprotein yang separuhnya homolog dengan *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR-2)* atau *c-erb B2* atau *neu* yang merupakan bagian dari *erb B* famili kelas I dari reseptor tirosin kinase (RTKs). Reseptor *HER2/neu* dijumpai pada permukaan membran, transmembran dan sitoplasma sel yang berperan sebagai kontrol pada pembelahan sel. *HER2/neu* tidak terdapat pada ligand spesifik tetapi merupakan koreseptor sebagai faktor

pertumbuhan multipel. Adanya perubahan genetik pada gen *HER2* akan memproduksi reseptor faktor pertumbuhan pada permukaan sel tumor.^{22,23,24,25,26}

Reseptor tirosin kinase kelas I dapat dibedakan dengan sedikitnya delapan jenis reseptor tirosin kinase lain berdasarkan karakteristik sekuensi dan strukturnya. Karakteristik struktur reseptor tirosin kinase kelas I termasuk bidang yang berikatan secara ekstraselular, kaya akan sistein dan posisi glikosilasi pada regio transmembran amfipatik terletak pada regio pendek jukstatransmembran, domain tirosin kinase dan karboksil yang mengandung tirosin fosforilasi. *HER2* dapat berinteraksi dengan molekul *HER3* dan *HER4* dimana kedua reseptor dapat terkait pada ligand, kombinasi koekspresi dari reseptor tirosin kinase kelas I dan *HER2* dapat menunjukkan spesifikasi dan amplifikasi persinyalan pada sel-sel epitel yang mengandung reseptor tersebut.^{22,23,24,25,26}

Pada kebanyakan kasus, tampilan *HER2* berkaitan dengan amplifikasi pada gen 17q21. Hal ini dapat dievaluasi melalui teknik pemeriksaan imunohistokimia atau berdasarkan jumlah gen yang disalin dengan menggunakan FISH (*fluorescence in situ hybridization*). Pada umumnya overekspresi *HER2* berhubungan dengan prognosis yang buruk.^{22,23,24,25,26}

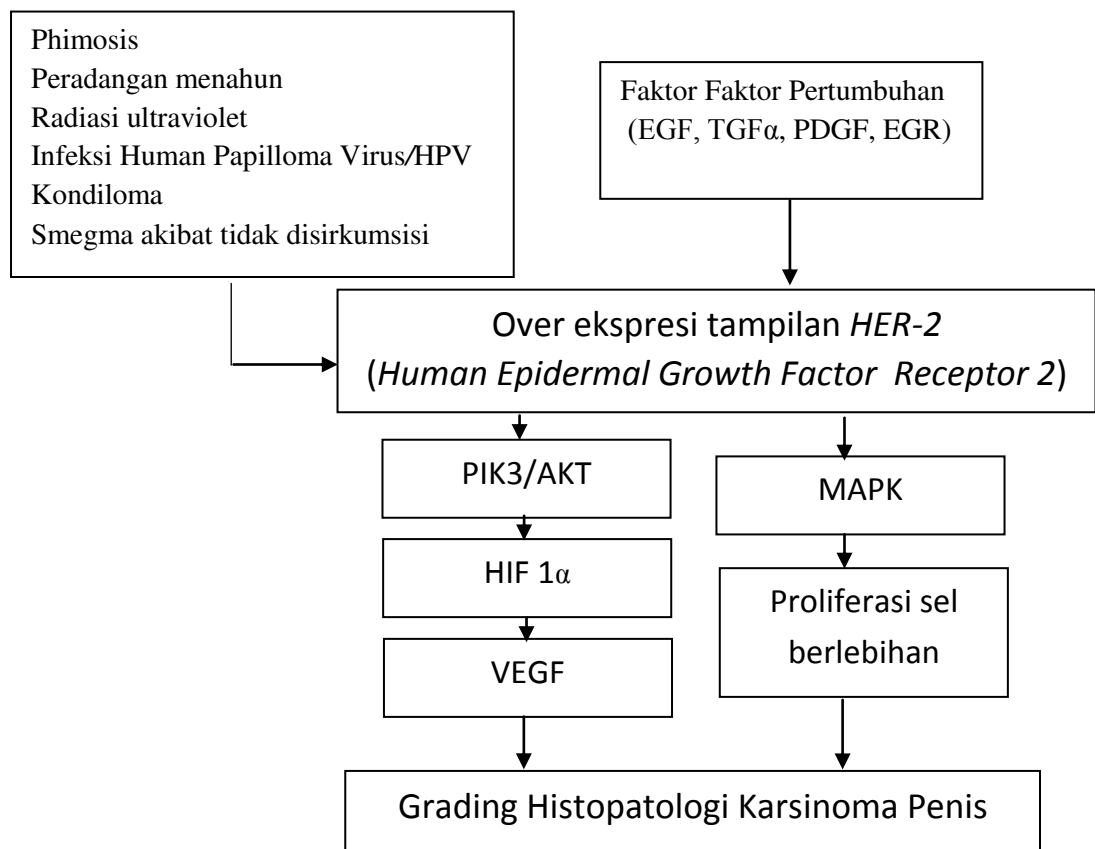
2.3.2. Mekanisme Kerja

Protein *HER2* merupakan proto-onkogen yang berlokasi pada kromosom 17q dan meng-*encode* 185 kDa transmembran reseptor protein dengan aktivitas tirosin kinase inhibitor. *HER2* awalnya diidentifikasi sebagai onkogen yang mengalami transformasi sebagai neuroglioblastoma pada tikus, dimana terjadi mutasi titik tunggal (single point mutation) pada domain transmembran molekul yang mengaktivasi onkogen. Pada kondisi normal Gen *HER2* bertanggung jawab untuk membuat protein *HER2* yang bekerja mengatur proses pertumbuhan dan pembelahan sel, terutama sel-sel epitel. Mekanisme kerja overekspresi

HER2 belum diketahui secara pasti, namun para ahli menduga *HER2* berhubungan dengan transduksi sinyal pada reseptor.^{22,23,24,25,26}

HER2 yang positif berarti terjadi tampilan yang berlebihan (overekspresi) akibat amplifikasi gen yang menyebabkan peningkatan transkripsi pada mRNA dan translasi protein. Selain itu juga terjadi peningkatan transkripsi pada gen sekitarnya sehingga menyebabkan amplifikasi pada segmen DNA. Keadaan ini tidak dijumpai pada subtype kanker yang berhubungan dengan reseptor estrogen dan keratin basal. Reseptor *HER2* pada permukaan sel akan mengirimkan pesan untuk pertumbuhan dan pembelahan sel yang terus menerus. Pada keadaan normal, sel dalam keadaan istirahat dapat dijumpai dua salinangen *HER2*, dimana pada salah satunya terdapat pada kromosom 17. Pada karsinogenesis dimana didapati *HER2* yang positif terjadi amplifikasi gen sehingga menghasilkan salinanyang berlebihan.^{22,23,24,25,26}

2.4.3. Kerangka Konsep



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk melihat hubungan *grading* histopatologi dengan tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis. Tidak ada pemberian perlakuan terhadap sampel. Penilaian *grading* histopatologi maupun tampilan hasil pewarnaan imunohistokimia *HER2* hanya dilakukan satu kali dan pada satu saat. Penelitian ini dilakukan terhadap 30 sampel yang diambil secara *totalsampling* dari tahun 2008-2012.

3.2. Tempat dan waktu penelitian

3.2.1. Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi RSUP Haji Adam Malik / Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan.

3.2.2. Waktu penelitian

Penelitian dilakukan selama bulan Januari 2013-April 2014 yang meliputi studi kepustakaan, pengumpulan data, pengumpulan sampel, penelitian dan penulisan.

3.3. Populasi, Sampel dan Besar Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah sediaan histopatologi yang berasal dari jaringan penis dan didiagnosa sebagai karsinoma penis pada Instalasi Patologi Anatomi RSUP Haji Adam Malik / Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan.

3.3.2. Sampel

Sampel dari penelitian ini adalah blok paraffin dan sediaan histopatologi yang berasal dari jaringan karsinoma penis yang memenuhi kriteria inklusi dan sesuai dengan besar sampel penelitian.

3.3.3. Besar sampel penelitian

Pada penelitian ini jumlah sampel yang dipergunakan adalah keseluruhan jumlah populasi penderita karsinoma penis selama empat tahun (2008 – 2012). Hal ini dikarenakan sedikitnya jumlah populasi sehingga keseluruhan populasi diangkat menjadi sampel dalam penelitian ini.

3.4. Kriteria inklusi dan eksklusi

3.4.1. Kriteria inklusi

1. Preparat histopatologi yang telah didagnosa sebagai karsinoma penis.
2. Blok sediaan histopatologi yang adekuat dan dapat diproses dengan pulasan imunohistokimia *HER2*.

3.4.2. Kriteria eksklusi

1. Sediaan blok histopatologi dari penis dengan pewarnaan Hematoxyllin-Eosin dan didiagnosa bukan sebagai karsinoma penis.
2. Sediaan blok histopatologi dari penis yang rusak, tidak dapat diperbaiki dan tidak dapat diproses dengan pulasan imunohistokimia *HER2*.

3.5. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

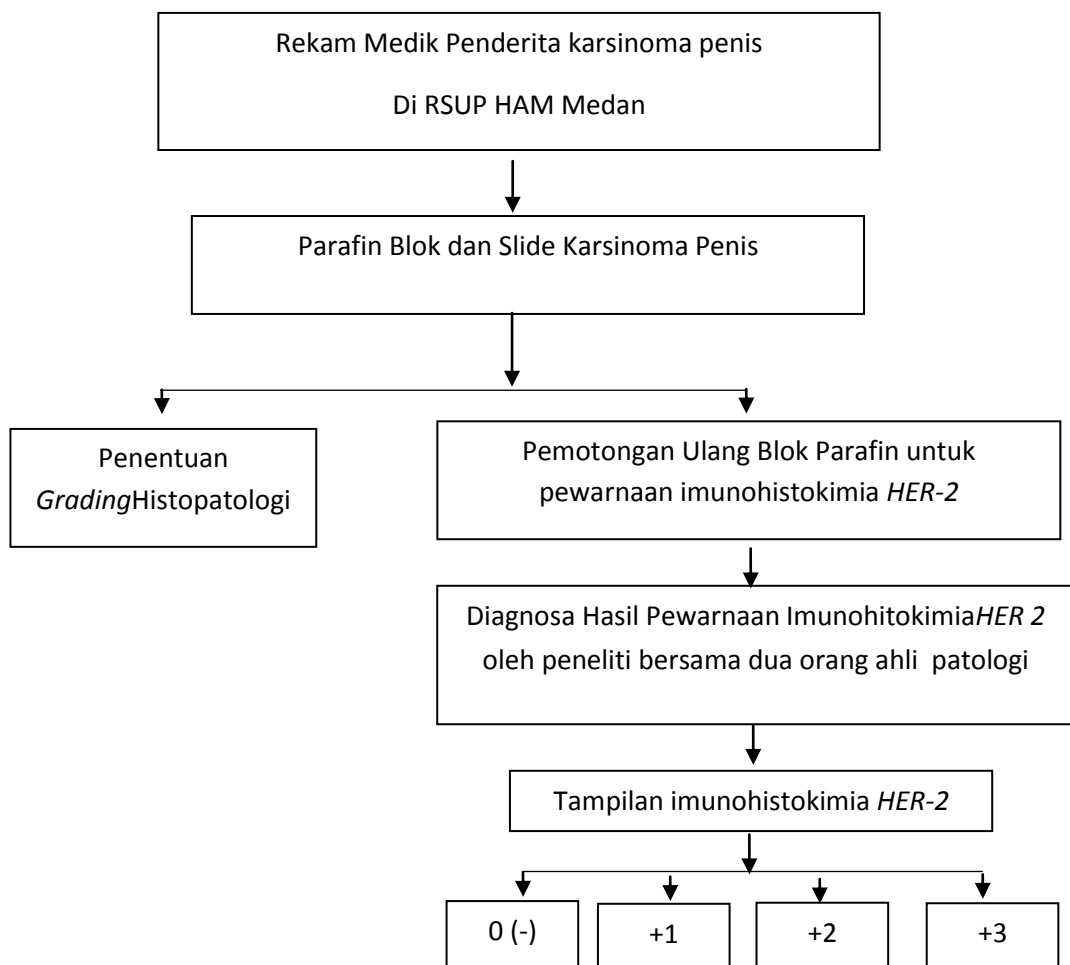
3.5.1. Variabel penelitian

Variabel yang diteliti adalah :

1. Variabel bebas adalah *HER2*.
2. Variabel terikat adalah grading histopatologi karsinoma penis

3.5.2. Kerangka Operasional

Kerangka operasional penelitian yang akan digunakan adalah sebagai berikut :



Gambar 3.2. Kerangka operasional penelitian

3.5.3. Definisi operasional

1. Karsinoma penis merupakan keganasan yang berasal dari sel epitel penis.
2. Imunohistokimia merupakan suatu jenis pemeriksaan yang bertujuan untuk mengenali bahan tertentu didalam jaringan dengan menggunakan antibodi dan sistem deteksi. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah menggabungkan antara reaksi imunologi (reaksi antara antigen dengan antibodi) dan kimia (reaksi antara enzim dengan substrat).^{20,21}

Pada pemeriksaan imunohistokimia, antibodi bereaksi terhadap determinan dari antigen dalam bahan. Antibodi determinan di *tagged* dengan beberapa *reporter molecule* seperti *fluorescein* atau enzim yang mengkatalisasi reaksi berikutnya sehingga dapat divisualisasi.^{20,21}

Antibodi yang spesifik terhadap suatu bahan spesifik akan berikatan dengan antigen. Dalam menentukan antibodi ini dilakukan pengenalan dengan anti-antibodi yang serupa yang dihasilkan oleh spesies lain yang telah mengenal antibodi tersebut sebagai antigen. Pada anti-antibodi (*secondary antibody*) terdapat molekul biotin yang dapat dideteksi lanjut oleh protein avidin.^{20,21}

Antibodi monoklonal dengan *idiotype* dan *isotype* yang sama dipergunakan dalam menjaga spesifisitas reaksi ini. Selanjutnya antibodi monoklonal diproduksi dengan teknologi hibridoma dan dapat digunakan untuk mendeteksi penanda (*marker*) yang ditampilkan pada permukaan sel atau cairan tubuh. Metode imunohistokimia digunakan untuk menentukan penanda yang ditampilkan pada permukaan sel, sedangkan

metode imunosuspensi seperti : PCR (*Polymerase Chain Reaction*) atau ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) digunakan untuk menampilkan penanda yang dilepaskan pada cairan tubuh.^{20,21}

3. *HER2* merupakan gen yang normal dan berfungsi untuk mengatur pertumbuhan. Gen *HER2* bertanggung jawab untuk membuat protein *HER2* yang bekerja mengatur proses pertumbuhan dan pembelahan sel, terutama sel epitel. Overekspresi akibat amplifikasi gen ini menyebabkan peningkatan transkripsi pada mRNA dan translasi protein. *HER2/neu* 50% mempunyai struktur homolog dengan EGFR dan terdapat pada permukaan membran, transmembran dan sitoplasma dan merupakan glikoprotein transmembran yang berperan sebagai kontrol pada pembelahan sel.
4. *Grading* histopatologi karsinoma penis dibagi atas :*Grade 1*; sel-sel dengan diferensiasi baik, dengan *intracellular bridges* tipikal dan keratinisasi yang jelas serta produksi *keratin pearls*. Derajat anaplasia dan jumlah gambaran mitotiknya rendah. *Grade 2*; keratinisasi sel tunggal, tidak terdapat *keratin pearls*, banyak mitosis serta sel-sel anaplastik. *Grade 3*; diferensiasi sel buruk dengan sejumlah mitosis dan kurang dijumpai keratinisasi. *Grade 4*; *Undifferentiated carcinomas*.
5. Massa keratin merupakan skleroprotein yang merupakan salah satu komponen utama epidermis yang dihasilkan oleh sel keratinosit.
6. Penilaian pewarnaan imunohistokimia *HER2* dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya merek *Olympus CX21* pembesaran 400x.

Penilaian hasil pewarnaan imunohistokimia *HER2* pada karsinoma penis yaitu tertampalnya warnacoklat (kromogen *DAB*) yang tertampil pada

membran sitoplasma sel epitel tumor. Hasil pewarnaan tampilan Imunohistokimia *HER2* pada karsinoma penis adalah hasil perkalian dari intensitas pewarnaan dengan luas tampilan *HER2*.^{7,8}

Dalam penilaian intensitas pewarnaan imunohistokimia *HER2*, digunakan:

- Kontrol positif digunakan jaringan karsinoma payudara yang menampilkan *HER2* (+)
- Kontrol negatif, digunakan jaringan karsinoma penis tanpa menggunakan antibodi primer (*polyclonal rabbit anti human c-erbB-2*).. ;

Intensitas hasil pewarnaan imunohistokimia *HER2* pada karsinoma penis dinilai dengan menggunakan skoring 0, 1, 2, dan 3, dimana :

- Skor 0 : Bila tidak tertampil warna coklat pada membran sitoplasma sel
- Skor 1 : Bila tertampil lemah
- Skor 2 ; Bila tertampil sedang
- Skor 3 : Bila tertampil kuat

Sedangkan penilaian luas tampilan imunohistokimia *HER2* pada karsinoma penis dinilai dengan menggunakan skoring 0, 1, 2, dan 3 seperti berikut ini:

- Skor 0 : Bila sel tumor tidak menampilkan warna coklat
- Skor 1 : Bila <10% sel tumor yang menampilkan warna coklat pada membran sitoplasma sel
- Skor 2 : Bila $\geq 10\%$ sampai 50% sel tumor yang menampilkan warna coklat pada membran sitoplasma sel
- Skor 3 : Bila > 50% sel tumor yang menampilkan warna coklat pada membran sitoplasma sel

Hasil pewarnaan imunohistokimia *HER2* karsinoma penis yang merupakan hasil perkalian antara intensitas pewarnaan dengan luas tampilan, didapat skor 0-9, dimana:

- Skor 0 : Tampilan negatif
- Skor 1-3 : Tampilan Lemah
- Skor 4-6 : Tampilan Sedang
- Skor 7-9 : Tampilan kuat

3.6. Prosedur Penelitian

3.6.1. Pengambilan Sampel

Pembuatan Sediaan Mikroskopis

Sediaan mikroskopis dibuat dengan cara sebagai berikut :

1. Blok paraffin yang telah dikumpulkan, disimpan dalam *freezer* sampai cukup dingin, selanjutnya dipotong tipis dengan menggunakan mikrotom dengan tebal 4 μm . Setiap blok parafin, dipotong ulang 1 kali untuk pulasan imunohistokimia *HER2*.
2. Sampel blok parafin yang sudah dipotong tipis (4 μm), selanjutnya ditempelkan pada objek gelas. Pada pulasan imunohistokimia *HER2* digunakan kaca objek yang telah di-*coating* agar jaringan dapat menempel pada kaca objek selama proses pulasan imunohistokimia.

Proses pembuatan *coating* kaca objek gelas adalah sebagai berikut:

1. Kaca objek direndam seluruhnya dalam Aseton selama 10 menit.
2. Masukkan dalam larutan *APES* (*3-aminopropyltriethoxysilene, cat no.A 3548 sigma* 5 mL + aseton 195 mL) selama 10 menit
3. Kaca objek selanjutnya dicuci dengan akuades
4. Keringkan dalam inkubator bersuhu 370C selama semalam

5. Kaca objek siap digunakan

Cara menempelkan potongan tipis pada kaca objek adalah menggunakan ujung pisau atau pinset yang runcing, potongan-potongan tipis dipisahkan dan diratakan dengan memasukkan potongan tersebut dalam air hangat, setelah mengembang pindahkan ke objek gelas. Selanjutnya, kaca objek yang mengandung potongan jaringan diletakkan di atas alat pemanas (*hot plate*) atau dimasukkan dalam air panas (*floating bath*) dengan temperatur 50-60°C. Setelah parafin melunak karena panas, potongan jaringan diletakkan dalam kaca objek kembali dan dikeringkan dengan cara menyandarkan pada alat pemanas. Setelah kering, potongan jaringan siap untuk dipulas.

3.6.2. Prosedur Pulasan Imunohistokimia *HER2*

1. Siapkan preparat berupa potongan tipis jaringan 4µm yang sudah ditempelkan pada objek gelas yang telah di *coating*
2. Preparat yang siap dipulas dimasukkan dalam inkubator 1 malam, suhu 38°C.
3. Deparafinisasi dengan mencelupkan preparat kedalam cairan *xylol* sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit.
4. Rehidrasi dengan cara mencelupkan secara berurutan dalam Etanol 98% sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit, Alkohol 90%, 80% dan 70%, masing-masing selama 5 menit dilanjutkan dengan reaksi blocking dengan 0.5% H₂O₂.
5. Selanjutnya dilakukan *antigen retrieval* menggunakan *microwave* pada *power level* tinggi selama 5 menit dan *power level* rendah selama 5 menit.
6. Didinginkan dan dicuci dengan PBS, dilakukan *blocking* terhadap aktifitas non spesifik *binding site* dengan *Normal Horse Serum* selama 20 menit.

7. Dilakukan inkubasi selama satu malam dengan antibodi primer *polyclonal rabbit anti human c-erbB-2 oncoprotein* DAKO konsentrasi 1/500 untuk *HER2/neu*; antibodi primer *monoclonal mouse anti human estrogen receptor clone 1DS* DAKO untuk reseptor estrogen dan *monoclonal mouse anti human progesteron receptor clone PgR 636* DAKO.
8. Setelah dicuci dengan PBS sediaan diinkubasi dengan antibodi sekunder *polyclonal goat anti rabbit immunoglobuline/Biotynylated* DAKO untuk *HER2/neu*.
9. Kemudian dicuci dengan PBS, dan diinkubasi kembali dengan *Streptavidin* DAKO selama 60 menit, selanjutnya sediaan diinkubasi dengan *chromogen Diaminobenzidine (DAB)* dalam Tris HCl pH 7,6 selama 10 menit.
10. Lalu dilakukan *counterstain* dengan hematoksilin Lillie-Mayer lemah, dehidrasi dalam alkohol bertingkat, *clearing* dalam xylol dan ditutup dengan entelan.

3.7. Alat Dan Bahan Penelitian

3.7.1. Alat-alat Penelitian

Alat-alat yang diperlukan untuk penelitian ini adalah: mikrotom, *waterbath*, *hot plate*, *freezer*, inkubator, *staining jar*, rak objek glass, rak imkubasi, pensil *Diamond*, pipet mikro, timbangan bahan kimia, kertas saring, pengukur waktu, gelas *Erlenmeyer*, gelas beker, tabung sentrifuge 15 ml, *microwave*, *Spin master*, *thermolyte stirrer*, gelas objek, kaca penutup, Entelan dan mikroskop cahaya.

3.7.2. Bahan Penelitian

1. Blok parafin yang telah didiagnosa dengan pulasan Hematoksilin Eosin sebagai karsinoma penis.
2. Pulasan imunohistokimia menggunakan metode *Labelled Streptavidin Biotin Immunoperoxidase Complex*. Antibodi *HER2/neu :HER2-pY 1248*.

3.7.3. Cara Kerja

Terdapat dua metode pada pemeriksaan imunohistokimia yaitu metode langsung (*direct*) dan metode tidak langsung (*indirect*). Pada metode langsung, antibodi monoklonal diberikan label dengan enzim tertentu. Pada metode tidak langsung, antibodi monoklonal tidak diberikan label oleh enzim. Pelabelan adalah pada antiimunoglobulin yang dikenal dengan sebutan antibodi sekunder. Pelabelan ini dapat langsung ataupun tidak langsung. Pada pelabelan secara langsung antibodi sekunder telah terlabel oleh enzim. Sedangkan pada pelabelan secara tidak langsung artinya pelabelan perantara seperti : biotin-streptavidin atau biotin-avidin.^{20,21}

Metode langsung dilakukan dengan cara sebagai berikut : pada persiapan reagen, pertama-tama digunakan larutan H₂O₂ 3% (untuk menghilangkan aktifitas endogenous peroksidase). Selanjutnya Trypsin 0,025% dalam PBS (digunakan untuk membersihkan debris protein yang kemungkinan menutup epitope dari bahan yang akan dideteksi). Lalu larutan kerja DAB (digunakan sebagai indikator warna pada reaksi enzimatik).^{20,21}

Selanjutnya dilakukan deparafinisasi dengan memasukkan jaringan berturut-turut kedalam^{20,21} :

1. xylol : 2 menit

2. xylol : 2 menit
3. etanol absolute : 1 Menit
4. etanol absolute : 1 menit
5. etanol 95% : 1 menit
6. etanol 95% : 1 menit
7. etanol 80% : 1 menit
8. etanol 70% : 1 menit
9. air mengalir : 10-15 menit
10. Masukkan kedalam larutan H₂O₂ 30% : 30 menit
11. Cuci dengan PBS 3 kali (a : 2 menit)
12. Trypsin 0,025% selama 6 menit pada 37°C
13. Cuci dengan PBS (a : 2 menit)
14. Masukkan kedalam antibodi monoklonal yang dilabel enzim: 30 menit
15. Cuci dengan PBS 3 kali (a : 2 menit)
16. Masukkan kedalam substrat kromogen : 5 menit
17. Cuci dengan PBS 3 kali (a : 2 menit)
18. Cuci dengan aquadestilata
19. Masukkan ke dalam Mayer's Haematoksilin : 6 menit
20. Cuci dengan air mengalir, sampai bersih
21. Dehidrasi – *Clearing* – *Mounting*

Metode tidak langsung dilakukan dengan cara yang sama namun ditambahkan dengan antibodi sekunder selama 30 menit. Metode kombinasi tidak langsung (combine indirect) ditambahkan dengan memasukkan jaringan kedalam streptavidin/avidin HRP label selama 30 menit.^{20,21}

3.8. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah hasil pulasan imunohistokimia *HER2* terhadap sampel sediaan jaringan penis. Untuk penilaian terhadap pulasan imunohistokimia *HER2* adalah sebagai berikut :

- Kontrol positif : jaringan yang telah diketahui positif terhadap *HER2* pada penelitian terdahulu (kontrol positif adalah jaringan payudara).
- Kontrol negatif : *antibody* primer yang digantikan dengan serum normal.

Menurut Hofmann dkk (2008), perhitungan luas hasil pulasan imunohistokimia *HER2* adalah sebagai berikut ²⁹ :

- Skor 0 : negatif ; tidak reaktif
- Skor 1+ : negatif ; pucat , reaktivitas < 10% sel-sel tumor reaktif hanya sebagian dari membran.
- Skor 2+ : ekuivalen ; lemah hingga moderat, reaktivitas \geq 10% -50% sel-sel tumor.
- Skor 3+ : positif ; kuat, reaktivitas \geq 50% sel-sel tumor.

Penilaian

Skor 0 dikategorikan negatif, skor 1+ dikategorikan negatif, skor 2+ dikategorikan positif dan skor 3+ dikategorikan positif.

3.9. Analisa data

Pengolahan data dilakukan dengan cara Tabulasi silang dalam bentuk presentase (%). Untuk mengetahui hubungan *grading* histopatologi karsinoma penis terhadap tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis digunakan alat analisis ujikorelasi *Spearman*.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Pada pemeriksaan pulasan imunohistokimia *HER-2* terhadap 30 sediaan blok parafin jaringan penis yang didiagnosa histopatologi dengan pulasan Haematoksilin Eosin sebagai karsinoma penis. Adapun perincian distribusi kasus menurut umur dan *grading* histopatologi dari 30 sampel sediaan blok parafin jaringan karsinoma penis seperti berikut.

Tabel 4.1. Distribusi Karsinoma Penis berdasarkan Umur

Umur (Tahun)	Frekuensi	Persentase (%)
20 – 29	3	10
30 – 39	3	10
40 – 49	8	26.67
50 – 59	12	40
60 – 69	3	10
70 – 79	1	3.33
Jumlah	30	100

Jumlah kasus yang terbanyak adalah pada kelompok umur 50 – 59 tahun dengan jumlah 12 kasus (40 %), sedangkan jumlah kasus yang paling sedikit adalah pada kelompok Umur 70 – 79 tahun hanya dijumpai 1 kasus (3.33 %).

Tabel 4.2. Distribusi Berdasarkan *Grading* Histopatologi Karsinoma Penis

<i>Grading</i>	Jumlah	persentase (%)
1	7	23.33
2	10	33.33
3	10	33.33
4	3	10
Jumlah	30	100

Gambaran histopatologi karsinoma penis berdasarkan *grading* terbanyak adalah grade 2 dan grade 3 masing – masing berjumlah 10 kasus (33.33%). Pada Grade 1 hanya didapati 7 kasus (23.33%) sedangkan pada Grade 4 hanya didapati 3 kasus (10%).

Tabel 4.3 Distribusi Tampilan Imunohistokimia *HER-2*(berdasarkan intensitas pewarnaan imunohistokimia *HER2*) pada Karsinoma Penis

Skor Tampilan Imunohistokimia <i>HER2</i>	Frekuensi	Persentase (%)
0	5	16.70
1+	19	63.30
2+	6	20
3+	0	0
Jumlah	30	100

Tampilan imunohistokimia *HER-2*berdasarkan intensitas warna (1+) adalah 19 dari 30 kasus (63.30 %). Tampilan *HER-2* (2+) sebanyak 6 dari 30

kasus (20 %). Tampilan *HER-2* (0) adalah sebanyak 5 dari 30 kasus (16.70 %). Tidak dijumpai tampilan *HER-2* yang positif, kuat ;3+ (0.00 %).

Tabel 4.4 Distribusi Tampilan Imunohistokimia *HER-2*(Berdasarkan Luas Tampilan Imunohistokimia *HER2*) pada Karsinoma Penis

SkorLuas Tampilan Imunohistokimia <i>HER2</i>	Frekuensi	Persentase (%)
0	5	16.70
1+	19	63.30
2+	6	20
3+	0	0
Jumlah	30	100

Tampilan imunohistokimia *HER-2* berdasarkan luas tampilan imunohistokimia *HER2* - skor 1 adalah 19 dari 30 kasus (63.30 %). Tampilan *HER-2*- skor 2 sebanyak 6 dari 30 kasus (20 %). Tampilan *HER-2*- skor 0 adalah sebanyak 5 dari 30 kasus (16.70 %). Tidak dijumpai tampilan *HER-2* yang positif, kuat ;skor 3 (0.00 %).

Tabel 4.5 Distribusi Tampilan Imunohistokimia *HER-2*(Hasil perkalian intensitas dan luas tampilan) pada Karsinoma Penis

Skor Tampilan Imunohistokimia <i>HER2</i>	Frekuensi	Persentase (%)
Negatif	5	16.70
Lemah	19	63.30
Sedang	6	20
Kuat	0	0
Jumlah	30	100

Tampilan imunohistokimia *HER-2*lemah adalah 19 dari 30 kasus (63.30 %). Tampilan *HER-2*sedang sebanyak 6 dari 30 kasus (20 %). Tampilan *HER-2*yang negatif adalah sebanyak 5 dari 30 kasus (16.70 %). Tidak dijumpai tampilan *HER-2* yang kuat ; (0.00 %).

Tabel 4.6 Distribusi Grading Histopatologi dan Tampilan Imunohistokimia *HER-2* (Hasil perkalian intensitas dan luas tampilan) pada Karsinoma Penis

		<i>HER2</i>				
		0	1+	2+	3+	Jumlah
Grading Histopatologi Karsinoma Penis	Skor 1	1	6	1	0	8
	Skor 2	2	7	1	0	10
	Skor 3	2	6	1	0	9
	Skor 4	0	0	3	0	3
Jumlah		5	19	6	0	30

Tampilan *HER-2* dengan skor 0 terbanyak adalah pada *grade 2* dan *grade 3* karsinoma penis. Skor 1+ *HER-2* terbanyak pada *grade 2*. Skor 2+ terbanyak dijumpai pada *grade 4*.

Tabel 4.7. Korelasi Antara Grading Histopatologi Karsinoma Penis Dengan Tampilan Imunohistokimia *HER-2*.

		Grading Histopatologi		Her-2
Grading Histopatologi	<i>Correlation coefficient</i>	1.000		0.126
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	0.0		0.506
	N	30		30
Her-2	<i>Correlation coefficient</i>	0.126		1.000
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	0.506		0.0
	N	30		30

$$p = 0.506$$

Setelah dilakukan uji statistik korelasi Spearman (Tabel 4.5), pada grading histopatologi karsinoma penis dan hubungannya dengan tampilan imunohistokimia *HER-2*. Didapat nilai p dari uji korelasi Spearman adalah 0.506 atau $p > 0,05$. Karena nilai signifikansi $0.506 > 0.05$ maka berarti bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara grading histopatologi karsinoma penis dengan tampilan *HER-2*.

4.2. Pembahasan

Jumlah kasus yang terbanyak adalah pada kelompok umur 50 – 59 tahun. Grading terbanyak adalah grade 2 dan grade 3 masing – masing berjumlah 10 kasus (Tabel 4.2). Kasus dengan *keratinizing* adalah sebanyak 26, sedangkan non *keratinizing* hanya 4 kasus (Tabel 4.3).

Tampilan imunohistokimia *HER-2* dengan nilai 1+ adalah 19 dari 30 kasus. ; 2+ sebanyak 6 dari 30 kasus. Nilai 0 adalah sebanyak 4 dari 30 kasus. Tidak dijumpai tampilan *HER-2* yang positif, kuat ;3+ (Tabel 4.5).

Pada uji korelasi Spearman (Tabel 4.5) terhadap variabel grading histopatologi karsinoma penis dengan tampilan *HER-2* didapati angka koefisien korelasi antara grading histopatologi karsinoma penis dengan *HER-2* adalah sebesar 0.126 dengan $p = 0.506$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara grading histopatologi karsinoma penis dengan tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis.

Berdasarkan hasil pembahasan diatas didapatkan bahwa grading histopatologi karsinoma penis ternyata tidak memiliki hubungan terhadap tampilan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis. Hal ini bertentangan dengan hasil penelitian Silva dan rekan-rekan (2012) yang menyatakan bahwa setelah dilakukan analisis univariat, ekspresi *HER-2* yang berlebihan memiliki hubungan yang bermakna dengan grading histopatologi pada karsinoma penis.⁷

Sementara penelitian yang dilakukan oleh Stankiewicz dan rekan-rekan (2012) serta Protzel dan Spiess (2013) menyatakan bahwa *HER-2* tidak terdeteksi pada karsinoma penis.^{8,30}

Beberapa penelitian sebelumnya mengenai massa keratin disebutkan pada riset yang dilakukan oleh Rakha dan Reiss (2009). Dalam penelitiannya, mereka menemukan adanya hubungan antara keratin basal pada *Basal-like breastcarcinoma* dengan *HER-2*. Tetapi mereka menyatakan bahwa signifikansinya tidak begitu jelas.³¹ Sementara Sardari dan rekan-rekan (2012) juga menemukan hubungan antara mutiara keratin (*keratin pearls*) pada sampel-sampel karsinoma sel skuamosa pada leher dan kepala dengan *HER-2/neu*, namun mereka juga menyatakan bahwa signifikansinya belum jelas.³² Mengenai hal ini, Cavalot dan rekan-rekannya (2007) pernah memberikan argumentasi bahwa pewarnaan sitoplasma dengan *HER-2* dan hubungannya dengan keratin mungkin diakibatkan oleh reaksi silang antibodi dengan keratin atau antigen *retrieval*.³³

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Karsinoma penis terbanyak dijumpai pada kelompok umur 50-59 tahun.
2. Grading histopatologi karsinoma penis terbanyak dijumpai adalah *Grade2* dan *Grade 3*.
3. Tampilan *HER-2* dengan nilai tampilan yang lemah adalah yang terbanyak dijumpai pada karsinoma penis.
4. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara grading histopatologi karsinoma penis terhadap tampilan hasil pulasan imunohistokimia *HER-2* pada karsinoma penis.

5.2. Saran

Diperlukan penelitian lanjutan untuk membedakan tampilan imunohistokimia *HER-2* pada lesi karsinoma penis dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan proporsi yang lebih seimbang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, et.al. Cancer of the penis. *Cancer control* 2002; 9(4): 305-15.
2. Sonpavde G, Pagliaro LC, Buonerba C, Dorff TB, Lee RJ, Di Lorenzo G. Penile cancer: current therapy and future. *Annals of Oncology* 2013;00:1-11.
3. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;205:189-193.
4. Pow-Sang M, Nardi AC, Pow-Sang JM, Ferreira U, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. In : Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P. Penile cancer. 2008. International Consultation on Penile Cancer. Santiago. pp: 3-4.
5. Cubilla AL, Chaux A, Velazquez EF, Algaba F, Ayala G. Developments in the pathology of penile cancer. In : Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P. Penile cancer. 2008. International Consultation on Penile Cancer. Santiago. pp:17-8.
6. Cubilla AL, Dillner J, Schelhammer PF, et.al. Malignant epithelial tumous. In : Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004. IARC Press. Lyon. pp: 281-90.
7. Silva AM, Cunha IW, Guimaraes GC, Cubilla A, Lopes A, Soares FA. *HER2* cytoplasmic staining and penile cancer. *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement) : 5577.
8. Stankiewicz E, Prowse DM, Ng M, Cuzik J, Mesher D, et.al. Alternative HER/PTEN/Akt pathway activation in HPV positive and negative penile carcinomas. *Plos One* Mar 2, 2012; 6(3):e17517.

9. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU Int* 2006; **98**: 526-31.
10. Cubilla A, Chaux A. Penis and scrotum Squamous cell carcinoma and variants Adenosquamous carcinoma. [Am J Surg Pathol 1996; 20:156.](#)
11. Cubilla AL, Velazquez EF, Barreto E, Ayala G. The penis. In : Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's diagnostic surgical pathology 4th ed. 2004. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. pp: 1072-3.
12. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th ed. 2011. Elsevier. New York. pp :875-6.
13. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU Int* 2006; **98**: 526-31.
14. Lawindy SM, Rodriguez AR, Horenblas S, Spiess PE. Current and future strategies in the diagnosis and management of penile cancer. *Advances in Urology* 2011; Article id 593751: 1-9.
15. Bezerra ALR, Lopes A, Ssantiago GH, Ribeiro KCB, Latorre MRDO, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis – analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001 : 91: 2315-21.
16. Bleeker MCG, Heldeman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM. Penile cancer : epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009; 27: 141-50.
17. Albersen M, Joniau S. Organ-preserving surgery for penile cancer. *European Urological Review* 2009; 25-9.

18. Chaux A, Tamboli P, Ayala A, et.al. Warty-basaloid carcinoma: clinicopathological features of a distinctive penile neoplasm. Report of 45 cases. *Modern Pathology* (2010) 23, 896–904.
19. Minervini A, Pagni R, Siena G, et.al. Conservative surgery for the treatment of penile carcinoma. *Journal of Andrological Sciences* 2010; 17: 42-8.
20. Boenisch T. Basic immunohistochemistry. Dalam : Boenisch T (ed). Handbook immunohistochemical staining methods 3rd ed. 2001. Dako Corp. Carpinteria. pp: 12-13.
21. Taylor CR, Shi SR, Barr NJ. Techniques of immunohistochemistry : principles, pitfalls, and standardization. Dalam : Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry – theranostic and genomic applications.1-15.
22. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER 2. *Annals of Oncology* 12 (Suppl 1): S3-S8, 2001.
23. Ceran C, Cokol M, Cingoz S, Tasan I, Ozturk M, Yagci T. Novel anti-*HER2* monoclonal antibodies : synergy and antagonism with tumor necrosis factor- α . *BMC Cancer* 2012, 12:450.
24. Nahta R, Esteva FJ. *HER2* targeted therapy : lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res* 2003;9 : 5078-84.
25. Press MF, Sauter G, Bernstein L, et.al. Diagnostic evaluation of *HER2* as a molecular target ; an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18) : 6598-607.
26. Zaczek A, Brandt B, Bielawski KP. The diverse signaling network of EGFR, *HER2* and HER 4 tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches. *Histol Histopathol* (2005) 20: 1005-15.

27. Valdes AM, Heyns CF, Pompeo ACL. Diagnosis and staging of penile cancer. In : Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P. Penile cancer. 2008. International Consultation on Penile Cancer. Santiago. pp: 71-100.
28. Chaux A, Cubilla AL. Diagnosis and pathology of penile cancer. In : Muneer A, Arya M, Horenblas S. Textbook of penile cancer. 2012. Springer. London. pp: 27-8.
29. Hofmann M, Stoss O, Shi D et.al. Assessment of a *HER2* scoring system for gastric cancer : results from a validation study. *Histopathology* (June 2008) ; Vol 52(7) : 797-805.
30. Protzel C, Spiess PE. Molecular research in penile cancer – lessons learned from the past and bright horizons of the future? *Int.J.Mol.Sci.*2013,14; 19494-502.
31. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like Breast Carcinoma : from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med-Vol133* (June 2009); 860-9.
32. Sardari Y, Pardis S, Tadbir AA, Ashraf MJ, Fattahi MJ, Ebrahimi H, et.al. HER2/neu expression in head and neck squamous cell carcinoma patients is not significantly elevated. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13 (2012) ; 2891-6.
33. Cavalot A, Martone T, Roggero N, et.al. Prognostic impact of HER-2/neu expression of squamous cell head and neck carcinomas. *Head Neck*, 29 (2007); 655-64.