

## Artikel Penelitian

# Perbedaan Ekspresi Enzim *Cyclooxygenase-2* pada Pasien Karsinoma Nasofaring Berdasarkan Stadium Dini dan Stadium Lanjut

Diflayzer<sup>1</sup>, Sukri Rahman<sup>1</sup>, Hirowati Ali<sup>2</sup>, Yessy Setiawati<sup>3</sup>, Husna Yetti<sup>4</sup>

1) Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang.  
2) Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 3) Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang. 4) Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring. Kelangsungan hidup dan prognosis pasien KNF sangat tergantung pada stadium tumor. Pemahaman yang baik tentang faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis dan perkembangan penyakit sangat penting dalam pengelolaan KNF. Salah satu faktor yang berpotensi memainkan peran kunci dalam hal ini adalah enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). Peningkatan aktivitas COX-2 dapat memfasilitasi sel-sel tumor untuk memperoleh berbagai kemampuan biologis yang berkontribusi pada pertumbuhan dan perkembangan tumor. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan ekspresi enzim COX-2 berdasarkan stadium karsinoma nasofaring. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* analitik komparatif numerik tidak berpasangan dua kelompok satu kali pengukuran pada jaringan tumor dalam bentuk blok parafin dari hasil biopsi pasien KNF dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai ekspresi COX-2 pada jaringan tumor KNF yang dibagi menjadi kelompok stadium dini dan stadium lanjut. Data dianalisis secara statistik dengan program komputer dan dinyatakan bermakna jika  $p < 0,05$ . **Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan rerata ekspresi COX-2 pada KNF stadium lanjut ( $69,59 \pm 11,75$ ) lebih tinggi dibandingkan dengan KNF stadium dini ( $47,29 \pm 31,04$ ), namun hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik ( $p = 0,28$ ). **Kesimpulan:** Terdapat kecenderungan peningkatan ekspresi COX-2 pada stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini, namun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.

**Kata kunci:** Enzim *Cyclooxygenase-2*, Karsinoma Nasofaring, Stadium Tumor

## ABSTRACT

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignancy originating from nasopharyngeal epithelial cells. The survival rate and prognosis of NPC patients are highly dependent on the tumor stage. A good understanding of the factors influencing prognosis and disease progression is essential in managing NPC. One such factor that may play a key role is the *cyclooxygenase-2* (COX-2) enzyme. Increased COX-2 activity can facilitate tumor cells in acquiring various biological capabilities that contribute to tumor growth and progression. The purpose of this study was to investigate the differences in COX-2 enzyme expression based on the stages of nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** This study is a comparative, cross-sectional, non-paired numerical analysis with a single measurement of tumor tissue in paraffin blocks obtained from NPC biopsy samples. Immunohistochemical examination was performed to assess COX-2 expression in NPC tumor tissues, which were divided into early-stage and advanced-stage groups. Statistical analysis was performed using computer software, and results were considered significant if  $p < 0.05$ . **Results:** The study found that the average COX-2 expression in advanced-stage NPC ( $69.59 \pm 11.75$ ) was higher compared to early-stage NPC ( $47.29 \pm 31.04$ ). However, statistical testing showed that this difference was not statistically significant ( $p = 0.28$ ). **Conclusion:** There is a tendency for increased COX-2 expression in advanced-stage NPC compared to early-stage NPC, but this difference is not statistically significant.

**Keywords:** *Cyclooxygenase-2* Enzyme, Nasopharyngeal Carcinoma, Tumor Stage

## Korespondensi

Sukri Rahman, Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Email: [sukri rahman@med.unand.ac.id](mailto:sukri rahman@med.unand.ac.id)

## Article Information

Received: Oktober 11, 2025

Available online: December 24, 2025

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring, terutama dari fossa Rosenmuller.<sup>1</sup> Karsinoma nasofaring berbeda dari kanker sel epitel di kepala dan leher yang lain karena memiliki distribusi geografis dan ras tertentu.<sup>2</sup> Tumor ini bersifat endemik pada penduduk asli Asia Tenggara, Asia Timur, wilayah Arktik, Afrika Utara dan Timur Tengah.<sup>3</sup> Sebanyak 80% beban global terjadi di negara-negara Asia.<sup>4</sup> Keganasan yang terkonsentrasi di daerah geografis tertentu menunjukkan bahwa faktor genetik dan lingkungan yang stabil berperan signifikan dalam perkembangan KNF.<sup>3</sup>

Insiden KNF tertinggi tercatat di Guangzhou, Cina, dengan angka kejadian yang dilaporkan lebih dari 30 per 100.000.<sup>5</sup> Insiden di Indonesia, termasuk Sumatera Barat, terdapat sekitar 6,2 dari 100.000 orang yang terdiagnosa KNF.<sup>6</sup> Sementara itu, angka kejadian kanker nasofaring di dunia adalah 1,2 per 100.000.<sup>7</sup> Berdasarkan data pada tahun 2018, KNF merupakan kanker dengan insiden kasus urutan ke-23 dan penyebab kematian akibat kanker urutan ke-21 di seluruh dunia. Sementara pada Asia Tenggara, KNF tercatat dengan insiden kasus urutan ke-9 dan penyebab kematian akibat kanker urutan ke-8 diantara kanker lainnya.<sup>3</sup> Kota Asia Tenggara dengan insiden KNF tertinggi adalah Malaysia, Singapura, Indonesia, Vietnam dan Brunei.<sup>2</sup>

Kelangsungan hidup (*survival*) dan prognosis pasien KNF sangat tergantung pada stadium tumor. Karsinoma nasofaring stadium lanjut memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan stadium dini. Sebagian besar pasien KNF (sebanyak 60-70% kasus) terdiagnosis saat stadium telah lanjut yaitu stadium III dan IV.<sup>8,9</sup> Lee *et al.* melaporkan angka kelangsungan hidup selama 5 tahun (5-year disease-specific survival) pada lebih dari 900 pasien dari tahun 1998 sampai 2007 untuk stadium I dan II adalah 100% dan 90% sedangkan pada stadium III, IVA dan IVB didapatkan hanya 67-68%.<sup>10</sup> Rekurensi dan metastasis jauh pada stadium lanjut menyebabkan buruknya prognosis, dengan kejadian tersebut terjadi pada 15-30% pasien stadium lanjut.<sup>9,11,12</sup>

Pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis dan perkembangan penyakit sangat penting dalam pengelolaan karsinoma nasofaring. Salah satu faktor yang berpotensi memainkan peran kunci dalam hal ini adalah enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). *Cyclooxygenase* (COX) adalah enzim yang mengkatalis perubahan asam arakidonat menjadi Prostaglandin H<sub>2</sub> yang kemudian dikonversi lagi menjadi beberapa prostanoid seperti Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin D<sub>2</sub> dan Prostacyclin.<sup>13</sup> Proses sintesis prostaglandin ini berperan penting dalam berbagai fungsi tubuh seperti reaksi inflamasi, proteksi gastrointestinal, proses homeostasis dan hemodinamik ginjal. *Cyclooxygenase* memiliki dua isoform utama yaitu *Cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2).<sup>14</sup>

*Cyclooxygenase-1* adalah bentuk konstitutif yang diekspresikan secara normal oleh sebagian besar sel untuk mempertahankan homeostasis. Sebaliknya, ekspresi COX-2 adalah bentuk yang diinduksi pada kondisi patologis tertentu.<sup>15</sup> *Cyclooxygenase-2* terdapat dalam jumlah yang sangat rendah di jaringan dan organ-organ tertentu pada kondisi fisiologis. Enzim ini diekspresikan secara konstitutif di lambung, sistem saraf pusat dan ginjal.<sup>16</sup> Meskipun begitu, ekspresi COX-2 meningkat secara drastis sebagai respon terhadap stimulus tertentu seperti faktor pertumbuhan, sitokin-sitokin inflamasi, karsinogen, onkogen dan virus-virus onkogenik.<sup>13,17</sup> *Cyclooxygenase-2* adalah faktor inflamasi utama yang diekspresikan secara berlebihan pada sel-sel tumor dan berkontribusi dalam pertumbuhan tumor, rekurensi dan metastasis.<sup>13</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa COX-2 memainkan peran penting dalam pengaturan lingkungan mikro tumor dan berhubungan erat dengan berbagai proses biologis, seperti proliferasi sel, angiogenesis, dan inhibisi apoptosis. COX-2 berperan dalam meningkatkan respons inflamasi yang mendukung kelangsungan hidup tumor serta meningkatkan kemampuan sel kanker untuk metastasis ke jaringan yang lebih jauh.<sup>18</sup> Selain itu, COX-2 diduga terlibat dalam perkembangan dan pertumbuhan sel tumor, dengan peningkatan ekspresi COX-2 yang

ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru, payudara, ovarium, dan kolorektal. COX-2 dapat mempercepat pertumbuhan tumor dengan mempertahankan proliferasi sel dan menghambat apoptosis. Di samping itu, COX-2 juga meningkatkan sifat invasif, angiogenesis, dan kemampuan metastasis dari sel-sel tumor, yang akhirnya berkontribusi pada tingkat rekurensi yang tinggi dan memperburuk prognosis.<sup>19-21</sup>

Penelitian yang menilai hubungan antara ekspresi COX-2 dan stadium penyakit pada karsinoma nasofaring masih sangat terbatas, khususnya di Indonesia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa imunoekspresi COX-2 secara signifikan berkorelasi dengan stadium kanker pada karsinoma sel skuamosa mulut, laring, mucoepidermoid, serta berbagai kanker kepala dan leher lainnya. Namun, pada beberapa jenis kanker, termasuk karsinoma nasofaring, hubungan ini tidak selalu signifikan secara statistik, yang menandakan perlunya penelitian lebih lanjut untuk memahami apakah ekspresi COX-2 benar-benar berhubungan dengan perkembangan penyakit pada KNF.<sup>13,21</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perbedaan ekspresi COX-2 antara stadium dini dan stadium lanjut pada pasien KNF. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai peran COX-2 dalam perkembangan penyakit serta membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut yang dapat mengkaji peran COX-2 sebagai faktor prognostik atau terapeutik pada KNF.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* analitik komparatif numerik tidak berpasangan dua kelompok satu kali pengukuran. Penelitian dilakukan di Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-BKL) RSUP Dr. Djamil Padang, pada bulan April 2024 - Februari 2025.

Sampel penelitian adalah 24 pasien yang telah didiagnosis karsinoma nasofaring berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien yang pernah menderita kanker dan mendapatkan

pengobatan kemoterapi atau radioterapi sebelumnya dieksklusikan. Sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok KNF stadium dini dan KNF stadium lanjut. Stadium KNF ditetapkan berdasarkan *American Sistem Joint Committee on Cancer Staging* (AJCC) *TNM Staging system* edisi ke-8.

Dilakukan pengukuran ekspresi COX-2 pada jaringan tumor sampel penelitian dalam bentuk blok parafin dengan pemeriksaan imunohistokimia. Data dianalisis secara statistik dengan program komputer dan dinyatakan bermakna jika  $p < 0,05$ .

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang (Nomor: DP.04.03/D.XVI.XI/372/2024).

## HASIL

### Karakteristik Demografis dan Klinis

Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel untuk masing-masing kelompok adalah 12 pasien, baik pada stadium dini maupun stadium lanjut. Mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki, dimana rerata umur untuk stadium dini adalah 43,41 tahun, sedangkan stadium lanjut 52,41 tahun. Terdapat tren yang menunjukkan bahwa seiring bertambahnya usia, terutama di atas 50 tahun, proporsi pasien dengan stadium lanjut cenderung meningkat.

Sebagian besar pasien dalam sampel ini tidak memiliki komorbiditas. Pada stadium dini, terdapat 2 pasien yang memiliki komorbid, sementara pada stadium lanjut terdapat 3 pasien. Komorbid yang ditemui dalam penelitian ini meliputi diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dan limfadenitis TB. Terkait dengan parameter leukosit darah, rata-rata jumlah leukosit pada stadium dini lebih tinggi dibandingkan dengan stadium lanjut. Lebih banyak pasien dengan leukositosis ditemukan pada stadium dini. Sebagian besar pasien pada penelitian ini terdiagnosis dengan WHO histopatologi Tipe 3, baik pada stadium dini maupun stadium lanjut.

Pada tumor primer, mayoritas pasien pada stadium dini menunjukkan kategori T1 dan T2, sementara pada stadium lanjut, mayoritas pasien berada pada kategori T3

dan T4. Mengenai metastasis regional, sebagian besar pasien pada stadium dini berada pada kategori N0 dan N1, sedangkan pada stadium lanjut lebih banyak pasien ditemukan pada kategori N2 dan N3. Seluruh pasien pada stadium dini tidak menunjukkan adanya metastasis jauh, sedangkan terdapat satu pasien dengan metastasis jauh pada stadium lanjut. Sebagian besar pasien pada stadium dini berada pada stadium II, sementara pada stadium lanjut, mayoritas pasien berada pada stadium IV (Tabel 1).

**Tabel 1.** Karakteristik Demografis dan Klinis

| Karakteristik                                               | Stadium Dini (%)          | Stadium Lanjut (%)        |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Jenis Kelamin</b>                                        |                           |                           |
| Laki-laki                                                   | 8 (47,1%)                 | 9 (52,9%)                 |
| Perempuan                                                   | 4 (57,1%)                 | 3 (42,9%)                 |
| <b>Umur rerata, SD</b>                                      | 43,41 ( $\pm 12,81$ )     | 52,41 ( $\pm 9,76$ )      |
| <b>Komorbiditas</b>                                         |                           |                           |
| Ada komorbid                                                | 2 (40,0%)                 | 3 (60,0%)                 |
| Tidak ada komorbid                                          | 10 (52,6%)                | 9 (47,3%)                 |
| <b>Rata-rata Leukosit Darah (sel/<math>\mu</math>L), SD</b> | 9758,33 ( $\pm 2162,40$ ) | 7731,33 ( $\pm 1494,92$ ) |
| leukositosis (>10.000)                                      | 4 (80,0%)                 | 1 (20,0%)                 |
| Tidak leukositosis                                          | 8 (42,1%)                 | 11 (57,9%)                |
| <b>Jenis Histopatologi</b>                                  |                           |                           |
| WHO tipe 1                                                  | 2 (100,0%)                | 0 (0,0%)                  |
| WHO tipe 2                                                  | 4 (66,7%)                 | 2 (33,3%)                 |
| WHO tipe 3                                                  | 6 (37,5%)                 | 10 (62,5%)                |
| <b>Tumor Primer (T)</b>                                     |                           |                           |
| T1                                                          | 1 (100,0%)                | 0 (0,0%)                  |
| T2                                                          | 11 (91,7%)                | 1 (8,3%)                  |
| T3                                                          | 0 (0,0%)                  | 6 (100,0%)                |
| T4                                                          | 0 (0,0%)                  | 5 (100,0%)                |
| <b>Metastasis Regional (N)</b>                              |                           |                           |
| N0                                                          | 3 (60,0%)                 | 2 (40,0%)                 |
| N1                                                          | 9 (75,0%)                 | 3 (25,0%)                 |
| N2                                                          | 0 (0,0%)                  | 6 (100,0%)                |
| <b>Metastasis Jauh (M)</b>                                  |                           |                           |
| M0                                                          | 12 (100,0%)               | 11 (91,7%)                |
| M1                                                          | 0 (0,0%)                  | 1 (8,3%)                  |
| <b>Stadium TNM</b>                                          |                           |                           |
| I                                                           | 1 (8,3%)                  | 0 (0,0%)                  |
| II                                                          | 11 (91,7%)                | 0 (0%)                    |
| III                                                         | 0 (0%)                    | 5 (41,7%)                 |
| IV                                                          | 0 (0%)                    | 7 (58,3%)                 |

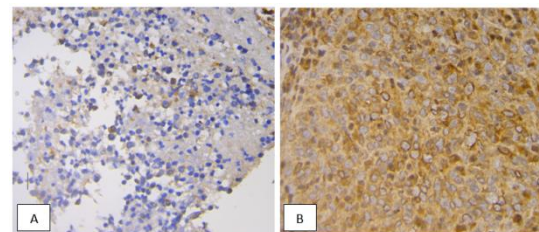
### Ekspresi COX-2 pada KNF

Rerata ekspresi COX-2 pada KNF stadium lanjut lebih tinggi dibandingkan dengan KNF stadium dini. Standar deviasi yang besar pada stadium dini menunjukkan adanya variasi data yang tinggi, sehingga nilai tengahnya kurang mewakili distribusi data tersebut. Meskipun terdapat peningkatan rerata ekspresi COX-2 pada stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik (Tabel 2).

**Tabel 2.** Ekspresi COX-2 Karsinoma Nasofaring Stadium Dini dan Stadium Lanjut.

|                                                      | KNF Stadium Dini  | KNF Stadium Lanjut | <i>p Value</i> |
|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|
| <b>Rerata Ekspresi COX-2 (%) <math>\pm</math> SD</b> | 47,29 $\pm$ 31,04 | 69,59 $\pm$ 11,75  | 0,28           |

Terdapat perbedaan nilai ekspresi COX-2, tampak sel tumor positif COX-2 ditandai dengan sel tumor yang ditandai warna coklat kekuningan (Gambar 1).



**Gambar 1.** Ekspresi COX-2 pada Karsinoma Nasofaring. Pewarnaan terpulas pada sitoplasma sel tumor berwarna coklat kekuningan. A. Ekspresi COX-2 <10% sel tumor, B. Ekspresi COX-2 >80% sel tumor.

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Responden

Penelitian ini melibatkan 24 pasien karsinoma nasofaring (KNF) yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu 12 pasien pada stadium dini dan 12 pasien pada stadium lanjut, sesuai dengan sistem stadium AJCC edisi ke-8. Distribusi jenis kelamin pada penelitian ini menunjukkan dominasi laki-laki pada kedua kelompok stadium, dengan rasio sekitar 2,4:1.

Temuan ini konsisten dengan hasil penelitian-penelitian lain yang menunjukkan bahwa karsinoma nasofaring lebih sering ditemukan pada pria.<sup>22,23</sup> Perbedaan ini lebih disebabkan oleh faktor risiko eksternal seperti merokok dan paparan zat berbahaya, daripada perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan. Selain itu, laki-laki juga lebih mudah terpapar zat karsinogenik yang cenderung meningkatkan risiko terjadinya KNF, terutama dalam lingkungan kerja.<sup>23</sup>

Penelitian ini tidak menemukan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam distribusi jenis kelamin antara stadium dini dan stadium lanjut, namun penelitian lain mendapatkan hasil yang berbeda. Penelitian Nyangasi *et al.* menemukan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan stadium kanker, dengan pasien pria yang lebih tua cenderung datang dengan stadium yang lebih lanjut.<sup>24</sup> Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk potensi interaksi yang lebih sering dengan sistem kesehatan di kalangan wanita, seperti yang disebutkan oleh penelitian di Botswana.

Sebagian besar pasien pada stadium dini dan stadium berusia antara 40-59 tahun. Data ini dapat menunjukkan bahwa karsinoma nasofaring cenderung terdiagnosis pada usia yang lebih tua, terutama pada stadium lanjut, di mana tumor mungkin sudah berkembang cukup lama sebelum terdeteksi. Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang mendapatkan bahwa KNF sering ditemukan pada kelompok usia lanjut dini yaitu usia 45-64 tahun, dibandingkan dengan kelompok usia anak-anak dan remaja.<sup>25</sup> Menurut Zhang *et al.*, usia saat terdiagnosis berpengaruh terhadap tingkat bertahan hidup spesifik kanker (*cancer-specific survival*) pada pasien KNF dimana usia  $\leq 42$  tahun tingkatnya adalah 85,8%, 43-70 tahun tingkatnya 73,8% dan  $>70$  tahun adalah 67,1%.<sup>26</sup> Selain itu, pasien usia tua memiliki angka kelangsungan hidup lima tahun yang secara signifikan lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.<sup>27</sup>

Rata-rata jumlah leukosit pada pasien dengan stadium dini adalah 9758,33 sel/ $\mu$ L, sedangkan pada stadium lanjut lebih

rendah, yaitu 7731,33 sel/ $\mu$ L. Leukosit atau sel darah putih mempengaruhi prognosis pada pasien KNF. Menurut penelitian yang dilakukan Zeng X *et al.*, leukosit adalah faktor prognostik independen untuk overall survival pada sebuah analisis multivariat.<sup>28</sup> Lebih spesifik, risiko kematian pada pasien dengan leukosit tinggi adalah sekitar 3,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan leukosit rendah. Leukositosis berhubungan dengan perkembangan kanker yang lebih agresif dan kondisi ini dapat meningkatkan jumlah sel kanker itu sendiri.<sup>29</sup>

WHO Tipe 3 adalah tipe yang paling umum ditemukan pada kasus karsinoma nasofaring dalam penelitian ini, baik pada stadium lanjut maupun stadium dini. Temuan ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Menurut penelitian Gupta *et al.*, jenis histopatologi karsinoma nasofaring yang paling banyak ditemukan adalah karsinoma non-keratinisasi undiferensiasi atau WHO Tipe 3, yang mencakup 56% dari kasus, diikuti dengan karsinoma non-keratinisasi berdiferensiasi (36%) dan karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi (8%).<sup>30</sup> Penelitian Ayu *et al.* juga menemukan hal serupa, di mana WHO Tipe 3 merupakan tipe yang paling banyak ditemukan, sebanyak 92,60% kasus di RSUD Buleleng, Bali, Indonesia.<sup>31</sup> Jenis histopatologi ini lebih sering ditemukan di daerah endemik, sementara proporsi KNF berkeratinisasi lebih tinggi di daerah dengan insiden rendah. Faktor-faktor seperti merokok dan konsumsi alkohol hanya berkontribusi pada KNF berkeratinisasi, sedangkan KNF tidak berdiferensiasi memiliki etiologi yang lebih kompleks, yang terkait dengan predisposisi rasial, faktor lingkungan dan diet, serta infeksi virus *Epstein-Barr*.<sup>32,33</sup>

Pada stadium dini, sebagian besar pasien memiliki tumor primer T1 dan T2, dengan metastasis regional pada kategori N0 dan N1, serta tidak ada yang menunjukkan metastasis jauh. Stadium lanjut, sebagian besar tumor primer terdiagnosis sebagai T3 dan T4, dengan kategori N sebagian besar berada pada N2 dan N3, dan satu pasien mengalami metastasis jauh. Dalam hal stadium TNM, sebagian besar pasien di stadium dini terdiagnosis pada stadium II sedangkan di

Stadium Lanjut terdiagnosis pada stadium IV. Perbedaan antara stadium dini dan lanjut pada kategori tumor primer dapat menunjukkan bahwa pada stadium dini tumor cenderung lebih terlokalisasi dan belum menyebar ke jaringan yang lebih luas, sebagaimana terlihat pada dominasi T2 dimana tumor terbatas pada ruang parafaring atau jaringan lunak sekitar. Sebaliknya pada stadium lanjut, proporsi tumor T3 dan T4 yang lebih tinggi mengindikasikan bahwa tumor sudah mengalami perkembangan dan invasi yang lebih agresif, seperti infiltrasi pada struktur tulang dasar tengkorak, sinus paranasal hingga ekstensi tumor ke intrakranial.<sup>4</sup> Hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti inflamasi atau ekspresi yang lebih tinggi pada enzim COX-2.<sup>16</sup>

Pada Stadium dini, sebagian besar pasien terdiagnosis pada stadium II, yang biasanya memiliki prognosis lebih baik karena tumor masih terlokalisasi dan terbatas pada jaringan sekitarnya. Hampir semua pasien stadium dini sembuh dengan radioterapi modulasi intensitas, baik dengan atau tanpa kemoterapi. Angka harapan hidup keseluruhan setelah 5 tahun untuk stadium I dan II masing-masing adalah 98% dan 92%. kelangsungan hidup tanpa kekambuhan di area lokal dan regional adalah 98% untuk stadium I dan 94% untuk stadium II, sementara kelangsungan hidup bebas kekambuhan metastasis jauh mencapai 98% dan 91%.<sup>12</sup>

Pada stadium lanjut, mayoritas pasien terdiagnosis pada stadium IV, yang menunjukkan bahwa kanker telah berkembang pesat dan penyebarannya lebih luas sehingga mempengaruhi pilihan tatalaksana dan peluang kesembuhan. Karsinoma nasofaring stadium lanjut (stadium III dan IV) memiliki prognosis yang memiliki prognosis buruk karena sering terjadi metastasis jauh setelah radioterapi 2D konvensional. Angka harapan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup tanpa perkembangan penyakit selama 5 tahun masing-masing hanya 58,6% dan 52,1%. Sejak awal 2000-an, pengobatan berkembang dengan menambahkan kemoterapi dan beralih ke radioterapi modulasi intensitas yang lebih efektif.<sup>12</sup> Radioterapi, terutama IMRT, yang dikombinasikan dengan kemoterapi

konkuren, memberikan hasil yang lebih baik, dengan tingkat kelangsungan hidup tanpa perkembangan penyakit selama 3 tahun meningkat dari 24% dengan radioterapi saja menjadi 78% dengan kemoterapi konkuren.<sup>34</sup>

### **Perbedaan Ekspresi COX-2 pada Karsinoma Nasofaring Stadium Dini dan Stadium Lanjut**

Penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh sampel mengekspresikan COX-2 pada jaringan tumor. Namun, terdapat variasi dalam tingkat ekspresi, mulai dari yang terendah yaitu 0,004% hingga tertinggi yaitu 84,03%. Terdapat peningkatan ekspresi COX-2 pada kelompok stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini, meskipun uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan.

Fenomena ekspresi COX-2 yang sangat rendah ini konsisten dengan beberapa laporan sebelumnya yang mendapatkan ekspresi COX-2 yang rendah bahkan negatif pada sel tumor. Dalam studi imunohistokimia terhadap 65 sampel reseksi kanker kolorektal, yang dilakukan oleh Venkatachala *et al.* mendapatkan bahwa meskipun COX-2 diekspresikan pada sebagian besar kasus, terdapat variasi dalam tingkat ekspresi. Empat kasus tidak menunjukkan ekspresi COX-2, sementara lima kasus lainnya menunjukkan ekspresi COX-2 yang sangat lemah (kurang dari 25% sel tumor positif). Temuan ini menyiratkan heterogenitas ekspresi COX-2 dalam kanker kolorektal, yang mencerminkan kompleksitas peran COX-2 dalam perkembangan tumor.<sup>35</sup> Menurut Meric *et al.* Studi tertentu menunjukkan bahwa tidak semua kanker prostat dan payudara menunjukkan ekspresi COX-2 yang tinggi, dengan beberapa kasus memperlihatkan ekspresi yang rendah.<sup>36</sup> Penelitian Tan *et al.* menunjukkan tidak adanya hubungan signifikan antara ekspresi COX-2 dan stadium tumor. Penelitian ini melibatkan 85 kasus Karsinoma Nasofaring yang diperiksa menggunakan imunohistokimia COX-2, di mana meskipun lebih banyak pasien dengan ekspresi COX-2 positif berada pada stadium lanjut, hubungan ini tidak signifikan secara statistik.<sup>37</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak mengeksklusi faktor-faktor potensial seperti kondisi inflamasi sistemik dan komorbid pasien yang dapat mempengaruhi ekspresi COX-2 pada sel tumor, sehingga berpotensi untuk mempengaruhi hasil ekspresi COX-2 pada penelitian ini. Diperlukan penelitian lanjutan untuk mengontrol faktor-faktor tersebut, dan menilai pengaruh COX-2 terhadap prognosis pasien KNF.

## KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan ekspresi COX-2 pada stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini, namun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mat Lazim N, Abdullah B. Risk factors and etiopathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. In: An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer: From Basic Science to Clinical Presentation and Treatment. United kingdom: Elsevier; 2020. p. 11–30.
2. Lao TD, Le Huyen TA. Epidemiology, incidence and mortality of Nasopharynx Cancer in Southeast Asia: an update report. *Epidemiol Incid Mortal Nasopharynx Cancer Southeast Asia an Updat Rep*. 2020;7(2):86–90.
3. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(6):1035–1047.
4. Anne W, Lydiatt WM, Colevas D, Glastonbury CM, Thu X Q, Sullivan BO, *et al*. Nasopharynx. In: Amin M., editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: American college of surgeons; 2017. p. 103–111.
5. Eu D, Loh T. Benign and malignant tumors of nasopharynx. In: Flint P, editor. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1391–1401.
6. Rahman S, Yerizel E, Khambri D, Tjong DH. Plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma in Minangkabau ethnic group. *AIP Conf Proc*. 2021;2353(1):1–3.
7. Salehiniya H, Mohammadian M, Mahdavi N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World cancer Res J*. 2018;5(1):1–8.
8. Lazim NM, Spinato G, Abdullah K, Rizzo-boscolo P. Survival rates and quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients. In: *An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer: From Basic Science to Clinical Presentation and Treatment*. United kingdom: Elsevier; 2020. p. 255–276.
9. Jiromaru R, Nakagawa T, Yasumatsu R. Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Current and Emerging Treatment Options. *Cancer Manag Res*. 2022;14(8):2681–2689.
10. Tsang RK, Kwong DL. Nasopharyngeal carcinoma. In: *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Volume 3*. 8th Ed. New York: CRC press; 2018. p. 93–113.
11. Chen S, Yang D, Liao X, Lu Y, Yu B, Xu M, *et al*. Failure Patterns of Recurrence and Metastasis After Intensity-Modulated Radiotherapy in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: Results of a Multicentric Clinical Study. *Front Oncol*. 2022;11(2):1–10.
12. Wong KCW, Hui EP, Lo KW, Lam WKJ, Johnson D, Li L, *et al*. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(11):679–695.
13. Frejborg E, Salo T, Salem A. Role of cyclooxygenase-2 in head and neck tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1–17.
14. Berbecka M, Forma A, Baj J, Furtak-niczyporuk M, Maciejewski R, Sitarz R. A systematic review of the cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression in rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *J Clin Med*. 2021;10(19):1–21.

15. Chrestella J, Farhat F, Daulay ER, Asnir RA, Yudhistira A, Nasution IA. *Cyclooxygenase-2* expression and its correlation with primary tumor size and lymph node involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(11):2001–2005.
16. Ji X, Madhurapantula SV, He G, Wang K, Song C, Zhang J, *et al*. Genetic variant of *cyclooxygenase-2* in gastric cancer: More inflammation and susceptibility. *World J Gastroenterol*. 2021;27(28):4653–4666.
17. Pu D, Yin L, Huang L, Qin C, Zhou Y, Wu Q, *et al*. *Cyclooxygenase-2* Inhibitor: A Potential Combination Strategy With Immunotherapy in Cancer. *Front Oncol*. 2021;11(2):1–7.
18. Zhang Y, Tighe S, Zhu Y-T. COX-2 signaling in the tumor microenvironment. In: Birbrair A, editor. *Tumor Microenvironment Molecular Players - Part B*. Switzerland: Springer; 2020. p. 87–104.
19. Shi C, Guan Y, Zeng L, Liu G, Zhu Y, Xu HE, *et al*. High COX-2 expression contributes to a poor prognosis through the inhibition of chemotherapy-induced senescence in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Oncol*. 2018;1(1):1138–1148.
20. Farhat, Asnir RA, Yudhistira A, Nurdiansyah F, Yulius S, Daulay ER. Overexpression of *Cyclooxygenase-2* in Advanced Stages of Nasopharyngeal Carcinoma. *Stem Cell Oncol*. 2018;1(1):137–141.
21. Farhat F, Daulay ER, Chrestella J. The Association between Cox-2 and MMP-9 with Clinical Staging in NPC Patients. *Int J Nasopharyngeal Carcinoma*. 2020;2(3):88–92.
22. Li WZ, Lv SH, Liu GY, Liang H, Xia WX, Xiang YQ. Age-dependent changes of gender disparities in nasopharyngeal carcinoma survival. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):1–10.
23. Fauzan A, Susilawati S, Larasati V. The Association Between Clinical Characteristics and Histopathology of Nasopharyngeal Carcinoma At Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, In 2019-2020. *Biomed J Indones*. 2022;8(1):13–19.
24. Nyangasi MF, McLigeyo AA, Kariuki D, Mithe S, Orwa A, Mwenda V. Decentralizing cancer care in sub-Saharan Africa through an integrated regional cancer centre model: The case of Kenya. *PLOS Glob Public Heal*. 2023;3(1):1–11.
25. Nurada IGK, Ayu IG, Wahyu P. Characteristic of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in Mangusada General Hospital in January-December 2019. *Int J Nasopharyngeal Carcinoma*. 2020;02(04):112–114.
26. Zhang W-M, Mo Q-Y, Zhu X-D. Contribution of age at diagnosis to cancer-specific survival of nasopharyngeal carcinoma patients receiving radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(33):1–6.
27. Chan WL, Chow JCH, Xu ZY, Li J, Kwong WTG, Ng WT, *et al*. Management of Nasopharyngeal Carcinoma in Elderly Patients. *Front Oncol*. 2022;12(February):1–11.
28. Zeng X, Liu G, Pan Y. Development and validation of immune inflammation – based index for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):8326–8349.
29. Susilawati S, Kadriyan H, Sutirtayasa WP. Hematologic Profile in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Adv Heal Sci Res*. 2022;46(1):110–115.
30. Haque TU, Resident S, Surgery N, Hospital S. Nasopharyngeal Carcinoma - A Clinicopathological Study. *Int J Sci Res*. 2020;9(9):16–17.
31. Susantini IGAD, Adiprayoga NR, Mahayana IBY, Fredlina UTD. Gambaran klinis-histopatologi pasien karsinoma nasofaring di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Buleleng pada tahun 2021-Agustus 2023. *Intisari Sains Medis*. 2023;14(3):1064–1068.
32. Pontoriero F, Silverman AM, Pascasio JM, Bajaj R. Nonkeratinizing Nasopharyngeal Carcinoma, Undifferentiated Type With Trisomy 2: A Case Report and Short Review of Cytogenetic and Molecular Literature. *Sage*. 2020;0(0):1–5.

33. Cantù G. Nasopharyngeal carcinoma. A “different” head and neck tumour. Part A: from histology to staging. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2023;43(2):85–98.
34. Liu Z, Chen Y, Su Y, Hu X, Peng X. Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Achievements and Considerations Among Treatment Options. *Front Oncol.* 2021;11(1):1–11.
35. Venkatachala S, Rajendran M. Correlation of COX-2 expression in colorectal carcinoma with clinicopathological features. *Turk Patoloji Derg.* 2017;33(3):228–234.
36. Méric JB, Rottey S, Olausson K, Soria JC, Khayat D, Rixe O, *et al.* Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(1):51–64.
37. Tan KB, Putti TC. Cyclooxygenase 2 expression in nasopharyngeal carcinoma: Immunohistochemical findings and potential implications. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):535–538.