



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Hubungan antara densitas mikrovaskular dan limfoplasmatik dengan metastasis kelenjar getah bening inguinal pada pasien karsinoma penis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



CrossMark

Silvester Kristian Taopan^{1*}, Anak Agung Gde Oka², I Gde Raka Widiana³, I Wayan Juli Sumadi⁴

ABSTRACT

Background: Carcinoma is the most common malignancy that occurs in penile tissue. Most of the metastasis of penile carcinoma is lymphogenic to the nearest lymph node. Metastasis is a significant prognosis factor in reflecting the outcome of penile carcinoma patients. To begin a process of metastasis requires the formation of new blood vessels (angiogenesis) and infiltration of mononuclear cells. Both of these can be assessed through micro vessel density and lymphoplasmacytic. This study aims to determine the relationship between microvascular and lymphoplasmic density with inguinal lymph node metastases in penile carcinoma patients at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia.

Methods: This research is an analytic cross-sectional study. Data collection was carried out from the patient's Medical Record during January 2014 - December 2018. From 40 samples of penectomy surgery the micro vessel Density and lymphoplasmacytic readings were first stained with staining of hematoxylin eosin by anatomic pathologist. Cut-off point microvessel density

and lymphoplasmacytic is taken by calculating the mean and standard deviation. Bivariate analysis with Chi Square Test and multivariate analysis using logistic regression tests were used for statistical analysis. Data were analyzed using SPSS version 20 for Windows.

Results: From the Bivariate Analysis it was found that there was a significant relationship between Micro-vessel Density and Metastasis to the inguinal lymph node ($P=0.019$) and there was a significant relationship between lymphoplasmacytic and metastasis to the inguinal lymph node ($P=0.005$). The Multivariate Analysis confirms that microvessel density, lymphoplasmacytic and history of phimosis are significantly related to the occurrence of metastasis to inguinal lymph node in penile carcinoma patients ($p=0.040$).

Conclusion: There were significant relationships between Micro vessel Density and Lymphoplasmacytic density with metastasis to inguinal lymph nodes in patients with penile SCC. A history of phimosis was proved to be a dominant risk factor.

Keywords: Penile Carcinoma, Microvessel Density, Lymphoplasmacytic, History of Phimosis, Inguinal Lymph Node Metastasis.

Cite This Article: Taopan, S.K., Oka, A.A.G., Widiana, I.G.R., Sumadi, I.W.J. 2021. Hubungan antara densitas mikrovaskular dan limfoplasmatik dengan metastasis kelenjar getah bening inguinal pada pasien karsinoma penis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(1): 101-106. DOI: [10.15562/ism.v12i1.940](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.940)

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma merupakan keganasan tersering yang terjadi pada jaringan penis. Sebagian besar metastasis karsinoma penis bersifat limfogen menuju Kelenjar Getah Bening (KGB) terdekat. Untuk memulai suatu proses metastasis diperlukan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan infiltrasi sel mononuklear. Kedua hal tersebut bisa dinilai melalui densitas mikrovaskular dan limfoplasmatik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara densitas mikrovaskular

dan limfoplasmatik dengan metastasis kelenjar getah bening inguinal pada pasien karsinoma penis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang analitik. Pengambilan data dilaksanakan dari Rekam Medis pasien selama Januari 2014 – Desember 2018. Dari 40 sampel Operasi Penektomi dilakukan pembacaan densitas mikrovaskular dan limfoplasmatik yang telah lebih dulu diberikan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* oleh ahli patologi

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

²Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

⁴Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Silvester Kristian Taopan;
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah,
Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP
Sanglah, Bali, Indonesia;
silvestertaopan2013@gmail.com

Diterima: 20-01-2021

Disetujui: 20-03-2021

Diterbitkan: 01-04-2021

anatomi. Titik potong densitas mikrovaskuler dan limfoplasmositik diambil dengan cara menghitung rerata dan standar deviasi. Analisis bivariat dengan Uji Chi-Square dan analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik digunakan untuk analisis statistik. Data dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows.

Hasil: Analisis bivariat didapatkan hubungan yang bermakna antara Densitas Mikrovaskuler dengan metastasis ke KGB Inguinal ($p=0,019$) dan terdapat

hubungan yang bermakna antara limfoplasmositik dengan metastasis ke KGB inguinal ($p=0,005$). Analisis multivariat menegaskan bahwa densitas mikrovaskuler, limfoplasmositik dan riwayat fimosis berhubungan secara bermakna dengan terjadinya metastasis ke KGB Inguinal pada pasien karsinoma penis ($p=0,040$).

Simpulan: Adanya hubungan antara Densitas Mikrovaskuler dan Limfoplasmositik dengan metastasis ke KGB inguinal pada pasien dengan KSS penis. Riwayat fimosis merupakan faktor resiko dominan.

Kata kunci: Karsinoma Penis, Densitas Mikrovaskuler, Limfoplasmositik, Riwayat Fimosis, Metastasis KGB Inguinal.

Sitasi Artikel ini: Taopan, S.K., Oka, A.A.G., Widiana, I.G.R., Sumadi, I.W.J. 2021. Hubungan antara densitas mikrovaskuler dan limfoplasmositik dengan metastasis kelenjar getah bening inguinal pada pasien karsinoma penis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(1): 101-106. DOI: [10.15562/ism.v12i1.940](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.940)

PENDAHULUAN

Karsinoma merupakan keganasan tersering yang terjadi pada jaringan penis.¹ Sebagian besar penyebaran (metastasis) karsinoma penis bersifat limfogen menuju kelenjar getah bening (KGB) terdekat.² Metastasis merupakan faktor prognosis signifikan dalam mencerminkan hasil akhir (*outcome*) pasien karsinoma penis. Tata laksana diseksi KGB oleh klinisi muncul sebagai tindak lanjut berbagai pertimbangan berdasarkan tingginya angka morbiditas pasien.³ Informasi tentang prognosis kliniko-patologi dan marka biologi prediktif sangat diperlukan untuk penanganan karsinoma penis dalam memahami keparahan penyakit, memprediksi terjadinya kekambuhan, dan kelangsungan kehidupan pasien.⁴

Berdasarkan data WHO, kanker penis merupakan keganasan yang jarang terjadi di dunia barat dengan angka insiden 0,3–1/100.000 penduduk.^{5,6} Insiden tertinggi terdapat di Paraguay, Amerika Selatan dengan nilai *age-standardized rate* (ASR) 4,2/100.000 penduduk di mana puncak insiden terletak pada usia 60 tahun.^{7,8} Dasar proses karsinogenesis karsinoma penis secara garis besar dibedakan menjadi 2 yaitu disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) tipe risiko tinggi (16 dan 18) dan bukan HPV.⁹ Lesi yang berasal dari bukan HPV dapat berasal dari lesi prekursor, hipermetilasi gen promotor, kerusakan gen p53, dan inflamasi yang diinduksi oleh bukan virus dimana disebabkan oleh progresi

dari lesi inflamasi kronis.¹⁰ Manifestasi patologis umum karsinoma penis adalah karsinoma sel skuamosa (KSS) yang berasal dari preputium bagian dalam atau kelenjar (*glans*).^{9,10} Pada stadium lanjut, karsinogenesis berimplikasi pada metastasis kanker sebagai penentu luaran prognostik terhadap status tumor primer karsinoma penis.^{9,10}

Dewasa ini penanda inflamasi kronis menggunakan gambaran histopatologi pada lingkungan mikro tumor terbukti bermanfaat sebagai faktor prediktif metastasis kanker.¹¹ Inflamasi kronis adalah peradangan dengan durasi yang berkepanjangan (berminggu-minggu hingga bertahun-tahun) di mana peradangan yang berlanjut menjadi peradangan kronis yang ditandai oleh serangkaian reaksi yang berbeda meliputi: 1) Infiltrasi sel mononuklear, termasuk makrofag, limfosit, dan sel plasma; 2) kerusakan jaringan, sebagian besar disebabkan oleh produk sel-sel inflamasi; dan 3) perbaikan, yang melibatkan proliferasi pembuluh darah baru (angiogenesis) dan fibrosis.¹² Hubungan inflamasi dengan sel kanker merupakan hubungan dua arah; kerusakan DNA dalam sel kanker dapat menyebabkan inflamasi makin parah dan memicu perkembangan sel kanker.¹² Angiogenesis adalah langkah penting untuk progresi dan diseminasi pada karsinoma penis.¹³ Pembentukan pembuluh darah baru pada kanker dipelopori oleh banyak stimulus baik fisiologis maupun patologis,

di mana stimulus utamanya adalah hipoksia.¹³ Nilai numerik dari tumor angiogenesis didefinisikan sebagai densitas mikrovaskuler.¹⁴ Peningkatan densitas mikrovaskuler pada tumor primer penis mempengaruhi angka bebas penyakit.¹⁵ Korelasi klinikopatologi juga memastikan peranan penting angiogenesis pada progresivitas KSS penis. densitas mikrovaskuler terbukti tertinggi secara histopatologi pada KSS penis.¹⁵

Infiltrasi sel mononuklear, termasuk makrofag, limfosit, dan sel plasma dapat menentukan metastasis pada karsinoma penis.¹⁶ Makrofag, sel dominan peradangan kronis, adalah sel jaringan yang berasal dari monosit darah yang bersirkulasi setelah emigrasi dari aliran darah.¹⁷ Makrofag menunjukkan antigen pada limfosit T dan merespons sinyal dari sel T, sehingga membentuk *loop* umpan balik yang penting untuk pertahanan melawan banyak mikroba melalui respons imun yang diperantarai sel. Aktivasi limfosit T dan B adalah bagian dari respon imun adaptif pada infeksi dan penyakit imunologis.¹⁷ Kedua kelas limfosit bermigrasi ke situs inflamasi menggunakan beberapa pasangan molekul adhesi yang sama dan kemokin yang merekrut leukosit lain. Dalam jaringan, limfosit B dapat berkembang menjadi sel plasma, yang mengeluarkan antibodi, dan limfosit T CD4 + diaktifkan untuk mengeluarkan sitokin dimana berperan dalam progresivitas dari kanker.¹⁷

Berdasarkan pemaparan di atas, densitas mikrovaskuler dan limfoplasmositik diketahui merupakan parameter yang baik terhadap prognosis, luaran klinis, dan hasil terapi pada pasien KSS penis. Berkaitan dengan hal tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara densitas mikrovaskuler dan limfoplasmasitik dengan metastasis kelenjar getah bening inguinal pada pasien karsinoma penis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

METODE

Penelitian ini berupa sebuah studi analitik observasional dengan rancangan potong lintang (*cross-sectional*). Sampel penelitian yang dimaksudkan dalam studi ini adalah sediaan preparat histopatologi dari bahan operasi penektomi beserta KGB inguinal penderita KSS penis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam rentang periode Januari 2014 hingga Desember 2018. Dari 40 sampel Operasi Penektomi dilakukan pembacaan densitas mikrovaskuler dan limfoplasmositik yang telah lebih dulu diberikan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* oleh ahli patologi anatomi. Titik potong densitas mikrovaskuler dan limfoplasmositik diambil dengan cara menghitung nilai rerata dan standar baku yang ditampilkan dalam data numerik.

Analisis bivariat dengan uji *Chi-Square* dan analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik digunakan untuk analisis statistik. Seluruh data dianalisis dengan piranti lunak SPSS versi 20 untuk Windows.

HASIL

Tabel 1 mendeskripsikan umur responden dalam penelitian ini dimana didapatkan dengan nilai rerata adalah 52,5±11,71 tahun atau dibulatkan menjadi 53 tahun sehingga kategori umur dibedakan menjadi umur ≥ 53 sebanyak 20 responden (50,0%) dan < 53 tahun sebanyak 20 responden (50%). Karakteristik berdasarkan grading KSS penis didapatkan data grade 1 sebanyak 7 responden (17,5%) dan grade 2 sebanyak 33 responden (82,5%) (Tabel 1). Kategori berdasarkan limfoplasmasitik didapatkan kategori padat sebanyak 19 responden (47,5%) dan kategori ringan sebanyak 21

Tabel 1. Karakteristik dasar responden penelitian

Variabel	Sampel (n=40)
Umur (Tahun) (rerata±SB)	52,5±11,71
Kelompok Umur (Tahun), n (%)	
≥ 53	20 (50,0)
< 53	20 (50,0)
Grade KSS penis, n (%)	
Grade 1	7 (17,5)
Grade 2	33 (82,5)
Limfoplasmositik, n (%)	
Padat	19 (47,5)
Ringan	21 (52,5)
Densitas mikrovaskuler, n (%)	
Padat	23 (57,5)
Ringan	17 (42,5)
Riwayat sirkumsisi, n (%)	
Ya	2 (5,0)
Tidak	38 (95,0)
Riwayat fimosis, n (%)	
Ya	10 (25,0)
Tidak	30 (75,0)
Metastasis ke KGB, n (%)	
Ya	18 (45,0)
Tidak	22 (55,0)

Tabel 2. Analisis bivariat

Variabel	Metastasis KGB (N=40)			RP	95% IK	p
	Ya (N=18)	Tidak (N=22)				
Limfoplasmasitik, n (%)						
Padat	13 (72,2)	6 (27,3)	2,8	1,26-6,55	0,005*	
Ringan	5 (27,8)	16 (72,7)				
Densitas Mikrovaskuler, n (%)						
Padat	14 (77,8)	9 (40,9)	2,5	1,03-6,47	0,019*	
Ringan	4 (22,2)	13 (59,1)				

RP: Rasio Prevalensi; IK: Interval Kepercayaan; *nilai-p dikatakan bermakna apabila kurang dari 0,05

responden (52,5%) (Tabel 1).

Karakteristik berdasarkan densitas mikrovaskuler didapatkan kategori padat sebanyak 23 responden (57,5%) dan kategori ringan sebanyak 17 responden (42,5%). Kategori berdasarkan riwayat sirkumsisi didapatkan data ada riwayat dilakukan sirkumsisi sebanyak 2 responden (5,0%) dan tidak ada riwayat dilakukan sirkumsisi sebanyak 38 responden (95,0%) (Tabel 1). Kategori berdasarkan riwayat fimosis didapatkan data ada riwayat fimosis 10 responden (25%) dan tidak ada riwayat fimosis 30 responden (75,0%). Secara keseluruhan sampel yang mengalami metastasis ke KGB sebanyak 18 responden (45%) dan yang tidak mengalami metastasis ke KGB

sebanyak 22 responden (55,0%) (Tabel 1).

Tabel 2 mendeskripsikan hubungan antar variabel. Variabel limfoplasmasitik dalam penelitian ini dikategorikan menjadi dua yaitu kategori padat yang mengalami metastasis ke KGB sebanyak 13 responden (72,2%) dan yang tidak mengalami metastasis sebanyak 6 responden (27,3%) (Tabel 2). Sedangkan kategori ringan yang mengalami metastasis diketahui sebanyak 5 responden (27,8%) dan yang tidak mengalami metastasis sebanyak 16 responden (72,7%) dengan nilai RP sebesar 2,8 (p=0,005; 95% IK:1,26-6,55) dimana menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara limfoplasmasitik dengan metastasis ke KGB (Tabel 2). Rasio prevalensi 2,8 berarti limfoplasmasitik

Tabel 3. Hasil analisis multivariat

Variabel	B	OR	95% IK	p
Limfoplasmasitik	1,98	7,24	1,22-42,93	0,029
Grade KSS	20,58	0,00	0,000-0,000	0,999
Riwayat sirkumsisi	0,28	1,32	0,03-47,39	0,878
Riwayat fimosis	2,49	12,15	1,12-131,31	0,040*
Umur	-0,56	0,57	0,09-3,53	0,546
Densitas Vaskular	1,55	4,75	0,81-27,60	0,082
Umur	-0,26	0,76	0,13-4,29	0,764
Grade KSS	20,73	0,00	0,000-0,000	0,999
Riwayat sirkumsisi	-0,64	0,52	0,02-11,73	0,683
Riwayat fimosis	2,42	11,34	1,12-114,81	0,040*

OR: Odds-Ratio; IK: Interval Kepercayaan; *nilai-p dikatakan bermakna apabila kurang dari 0,05

menjadi faktor risiko yang meningkatkan metastasis ke KGB Inguinal pada pasien KSS penis (Tabel 2).

Densitas mikrovaskuler dalam penelitian ini dikategorikan menjadi dua yaitu kategori padat yang mengalami metastasis ke KGB sebanyak 14 responden (77,8%) dan yang tidak mengalami metastasis sebanyak 9 responden (40,9%) (Tabel 2). Sedangkan kategori ringan yang mengalami metastasis sebanyak 4 responden (22,2%) dan yang tidak mengalami metastasis sebanyak 13 responden (59,1%) dengan RP 2,5 ($p=0,019$; 95% IK: 1,03-6,47) yang menunjukkan ada hubungan bermakna antara densitas mikrovaskuler dengan metastasis ke KGB Inguinal (Tabel 2). Rasio prevalensi 2,5 berarti densitas mikrovaskuler menjadi faktor risiko yang meningkatkan metastasis ke KGB pada pasien KSS penis (Tabel 2).

Tabel 3 mendeskripsikan variabel limfoplasmasitik setelah dikontrol oleh variabel umur, grade KSS, riwayat sirkumsisi dan riwayat fimosis terhadap metastasis ke KGB. Pada pasien KSS penis didapatkan dengan nilai B positif 1,98 yang berarti ada hubungan yang positif antara limfoplasmasitik dengan terjadinya metastasis ke KGB. Sedangkan pada pasien KSS penis diperoleh nilai OR sebesar 7,24 ($p=0,029$; 95% IK: 1,22-42,93) yang menunjukkan bahwa limfoplasmasitik yang berat dapat menyebabkan metastasis ke KGB pada pasien KSS penis sebesar 7,24 kali secara bermakna (Tabel 3). Analisis variabel densitas mikrovaskuler setelah dikontrol oleh variabel umur, grade KSS, riwayat sirkumsisi dan riwayat fimosis terhadap metastasis ke KGB pada

pasien KSS penis didapatkan dengan nilai B positif 1,55 yang berarti ada hubungan yang positif antara densitas mikrovaskuler dengan terjadinya metastasis ke KGB (Tabel 3). Pada pasien KSS penis diperoleh nilai OR sebesar 4,75 ($p=0,082$; 95% IK: 0,81-27,60) yang berarti bahwa densitas mikrovaskuler yang padat dapat menyebabkan metastasis ke KGB pada pasien KSS penis sebesar 4,75 kali namun tidak bermakna (Tabel 3). Sedangkan variabel riwayat fimosis didapatkan nilai B positif 2,4 dengan OR sebesar 11,3 ($p=0,040$; 95% IK: 1,12-114,81) yang menunjukkan bahwa riwayat fimosis dapat menyebabkan metastasis ke KGB sebanyak 11,3 kali secara bermakna (Tabel 3).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan rerata umur dalam penelitian ini adalah 53 tahun. Tidak ada hubungan antara umur dengan metastasis ke KGB pada pasien KSS penis. Hasil penelitian Chauv A et al., menyebutkan bahwa kejadian kanker penis meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncak usia pada dekade keenam kehidupan.⁶ Akan tetapi studi yang dilakukan oleh Barnholtz-Sloan JS et al., menyatakan bahwa penyakit KSS penis juga terjadi pada pria yang lebih muda.⁵ Di Bali, jumlah penderita KSS penis menunjukkan peningkatan sejak 2009-2012. Puncak insiden pasien KSS penis di Bali berkisar pada usia 65-74 tahun sedangkan studi yang dilakukan oleh Marchionne E et al., menyatakan bahwa KSS penis lebih banyak terjadi pada umur 50-70 tahun.¹⁸

Hasil penelitian yang didasarkan pada grade KSS penis menunjukkan ada hubungan bermakna antara grade KSS penis dengan metastasis ke KGB pada pasien KSS penis. Derajat diferensiasi atau *grade* suatu kanker ditetapkan berdasarkan pada derajat anaplasia sel tumor.¹⁸ Derajat anaplasia ditentukan dari bentuk dan ukuran sel menyerupai struktur asalnya.¹⁸ Sistem *grading* KSS yang sering dipakai adalah sistem *scoring* menurut Maiche AG et al., yaitu berdasarkan pada derajat keratinisasi, aktivitas mitosis, sel atipik, dan infiltrat inflamasi.¹⁹ Derajat diferensiasi secara konsisten merupakan faktor prediktif yang penting terjadinya metastasis ke KGB inguinal dan menyebarnya karsinoma penis.⁷ Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa semakin meningkatnya derajat diferensiasi maka semakin meningkatnya kemungkinan terjadinya metastasis.²⁰⁻²² Hasil penelitian Geng JH et al., yang melibatkan 5 pasien KSS penis didapatkan bahwa grade KSS, metastasis dan limfovaskular merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan KSS penis.²³

Penanda inflamasi kronis menggunakan gambaran histopatologi pada lingkungan mikro tumor terbukti bermanfaat sebagai faktor prediktif metastasis kanker.¹¹ Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara limfoplasmasitik dengan metastasis ke KGB pada pasien KSS penis. Kondisi mikrovaskuler dalam jaringan tumor dapat berperan sebagai penanda luaran pasien dengan KSS dan dihubungkan dengan metastasis yang terjadi pada KGB inguinal.²⁴ Hasil penelitian ini didapatkan data ada hubungan antara densitas mikrovaskuler dengan metastasis KGB pasien KSS penis. Representasi skematis dari transformasi neoplastik dan *immune landscape* pada karsinoma sel skuamosa penis.²⁴ Melalui pengaruh berbagai faktor seperti merokok, inflamasi kronis, dan infeksi HPV persisten, sel skuamosa epitel normal dapat mengalami transformasi neoplastik. Sistem imun memainkan peran penting dalam tumorigenesis dengan mengeliminasi sel-sel yang dikenali oleh sel T infiltrasi sitotoksik CD8. Namun, sel-sel tumor dapat menghindari pengenalan melalui mekanisme *downregulation*.²⁴

Hasil penelitian menunjukkan riwayat pasien yang dilakukan sirkumsisi sangat sedikit. Morris BJ et al., menyebutkan bahwa pada negara yang melakukan sirkumsisi secara rutin seperti Israel, dimana hampir semua laki-laki disirkumsisi, insiden kanker penis sangat rendah yaitu 0,1 per 100.000.⁸ Berbeda dengan negara-negara yang tidak melakukan sirkumsisi secara rutin seperti di Amerika Selatan dan Afrika, kanker penis 10 kali lebih sering dibandingkan dengan negara maju.⁸ Kouka SCN et al, dalam penelitiannya menyatakan bahwa tidak dilakukannya sirkumsisi merupakan faktor yang meningkatkan terjadinya KSS penis.²⁵

Faktor resiko *Fimosi* berhubungan kuat dengan perkembangan kanker penis invasif, kemungkinan disebabkan berkaitan dengan infeksi kronis yang disebabkan oleh smegma dimana bukan merupakan karsinogen.²⁶ Sekitar 45-85% dari laki-laki dengan kanker penis mempunyai riwayat *fimosi*.^{8,26} Balanitis kronis yang disebabkan oleh infeksi bakteri, jamur, atau virus dapat meningkatkan risiko kanker penis, 45% dari penderita kanker penis dilaporkan menderita balanitis.²⁷ Penelitian deskriptif yang dilakukan di RSUP Sanglah dari tahun 1993 sampai 2001, dari 46 pasien karsinoma penis yang diamati menunjukkan memiliki riwayat *fimosi* 40 (87%), infeksi traktus urinarius 33 (72,0%) dan sirkumsisi 0 (0,0%).²⁸ Faktor risiko lainnya adalah infeksi Herpes Simpleks 2 dimana diduga ikut berperan serta menyebabkan terjadinya kanker penis dan higienis yang buruk.²⁹

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa limfoplasmasitik merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap metastasis ke KGB pada pasien KSS penis. Aktivasi sel-sel imun dan hasil inflamasi dalam produksi sitokin mempunyai pengaruh pada pertumbuhan serta perkembangan sel kanker.³⁰ Hal ini disebabkan beberapa produk pro-inflamasi yang diproduksi oleh berbagai sel imun penyebab inflamasi kronis tersebut memiliki peran penting dalam supresi sifat apoptosis, memicu proliferasi, angiogenesis, invasi, maupun metastasis.³⁰ Beberapa mediator inflamasi tersebut meliputi TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, IL-

17, kemokin, MMP-9, VEGF, COX-2 dan 5 - LOX.³⁰ Berkaitan dengan hal tersebut maka sel-sel proinflamasi ini diketahui memiliki peran secara tidak langsung terhadap metastasis kanker khususnya KSS penis pada jaringan sekitar seperti inguinal dan lainnya. Hal ini didukung oleh studi literatur yang dilakukan oleh Nielsen SR dan Schmid MC dimana makrofag sebagai sel proinflamasi melepaskan beberapa sitokin utama seperti TNF- α , IL-1, maupun nitrogen oksida (NO) dalam mengubah lingkungan mikro tumor sehingga ekstrasvasi maupun proses metastasis tumor dapat berlangsung.³¹

Riwayat *fimosi* merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap metastasis ke KGB pada pasien KSS penis dengan nilai OR sebesar 11,3. Hal ini sejalan dengan Hakenberg OW et al., yang menyatakan bahwa riwayat *fimosi* mempunyai hubungan yang sangat kuat dengan KSS penis dengan OR sebesar 11-16.³² Hal senada juga diungkapkan oleh Pullen R bahwa faktor risiko yang berperan terhadap terjadinya KSS penis adalah *fimosi* dan tidak dilakukannya sirkumsisi yang menyebabkan penumpukan smegma pada penis.³³

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan penelitian maka dapat disimpulkan bahwa Limfoplasmasitik berhubungan dengan metastasis ke KGB pada pasien dengan KSS penis. Inflamasi kronis melibatkan komponen makrofag, neutrofil, sel plasma, sel mast, limfosit, dan beberapa komponen lain yang memiliki peran penting terhadap perburukan perkembangan kanker. Hubungan inflamasi dengan sel kanker merupakan hubungan dua arah; kerusakan DNA dalam sel kanker dapat menyebabkan inflamasi makin parah dan memicu perkembangan sel kanker. Densitas Mikrovaskuler, Limfoplasmasitik dan kliniko-patologi tersebut dapat dipergunakan sebagai rujukan untuk menentukan penilaian dalam memprediksi seberapa besar kemungkinan metastasis ke KGB.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia sebelum penelitian berjalan.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dalam penyusunan kerangka konsep, pengambilan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamid R, Shergill I, Arya M, Patel HR. Penile cancer: an overview. *Hosp Med*. 2002;63(12):718-721.
2. Barski D, Georgas E, Gerullis H, Ecke T. Metastatic penile carcinoma - an update on the current diagnosis and treatment options. *Cent European J Urol*. 2014;67(2):126-132.
3. Johnston MJ, Nigam R. Recent advances in the management of penile cancer. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-558.
4. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, Tobias-Machado M. Prognostic factors in penile cancer. *Urology*. 2010;76(2 Suppl 1):S66-S73.
5. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*. 2007;25(5):361-367.
6. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*. 2013;31(4):861-7.
7. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol*. 2009;27(2):169-177.
8. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, Bosch FX, Halperin DT, Waskett JH, et al. The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Adv Urol*. 2011;2011:812368.
9. Yu YB, Wang YH, Yang XC, Zhao Y, Wang ML, Liang Y, et al. The relationship between human papillomavirus and penile cancer over the past decade: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2019;21(4):375-380.
10. Iorga L, Marcu RD, Diaconu CC, Stanescu AMA, Stoian AP, Mischianu DLD, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):91-96.
11. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014;2014:149185.

12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867.
13. Schito L. Hypoxia-Dependent Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1136:71-85.
14. Choi WW, Lewis MM, Lawson D, Yin-Goen Q, Birdsong GG, Cotsonis GA, et al. Angiogenic and lymphangiogenic microvessel density in breast carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and VEGF-family gene expression. *Mod Pathol*. 2005;18(1):143-52.
15. Al-Najar A, Al-Sanabani S, Korda JB, Hegele A, Bolenz C, Herbst H, et al. Microvessel density as a prognostic factor in penile squamous cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2012;30(3):325-9.
16. Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Thygesen HH, Jakobs PJ, Józwiak K, Heeren AM, et al. The Prognostic Value of Immune Factors in the Tumor Microenvironment of Penile Squamous Cell Carcinoma. *Front Immunol*. 2018;9:1253.
17. Marchionne E, Perez C, Hui A, Khachemoune A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):95-99.
18. Molony P, Werner R, Martin C, Callanan D, Sheahan P, Heffron C, et al. Tumour Cell Anaplasia and Multinucleation as Prognosticators in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2020;14(3):606-615.
19. Maiche AG, Pyrhönen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: a new scoring system. *Br J Urol*. 1991;67(5):522-526.
20. Heyns CF, van Vollenhoven P, Steenkamp JW, Allen FJ, van Velden DJ. Carcinoma of the penis--appraisal of a modified tumour-staging system. *Br J Urol*. 1997;80(2):307-312.
21. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol*. 1993;149(3):492-497.
22. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Dumont R, Casanova J, et al. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol*. 1992;22(2):115-8.
23. Geng JH, Huang SP, Huang CY. Prognostic factors in Taiwanese patients with penile-invasive squamous cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(10):523-528.
24. de Vries HM, Ottenhof SR, Horenblas S, van der Heijden MS, Jordanova ES. Defining the Tumor Microenvironment of Penile Cancer by Means of the Cancer Immunogram. *Eur Urol Focus*. 2019;5(5):718-721.
25. Kouka SCN, Diallo Y, Seck F, Dioussé P, Jalloh M, Niang L, et al. Penile Cancer: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Medical & Surgical Urology*. 2017;6(1):1-3.
26. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1046-1054.
27. Goolamali SI, Pakianathan M. Penile carcinoma arising in balanitis xerotica obliterans. *Int J STD AIDS*. 2006;17(2):135-136.
28. Kusmawan E, Bowolaksono, Widiana R. The Clinical Features of Penile Cancer Patients at Sanglah General Hospital Bali-Indonesia. *Bali Medical Journal*. 2012;1(1):1-5.
29. Raju GC, Lee YS. Role of herpes simplex virus type-2 and human papilloma virus in penile cancers in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 1987;16(3):550-551.
30. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1175-1183.
31. Nielsen SR, Schmid MC. Macrophages as Key Drivers of Cancer Progression and Metastasis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9624760.
32. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(1):142-150.
33. Pullen R. Penile Cancer Providing Patient Support. *Nursing*. 2021. 2018;48(4):32-39.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution