

HUBUNGAN EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) DENGAN DISEASE FREE SURVIVAL DAN OVERALL SURVIVAL PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

THE RELATIONSHIP BETWEEN CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) EXPRESSION WITH DISEASE FREE SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL IN BREAST CARCINOMA

**Prihantono^{*}, Zaenal Abidin, Muhammad Juhamran,
Haryasena, Salman Ardi Syamsu**

*Departmen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi
Selatan, Indonesia,
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11, Tamalanrea, Makassar, Indonesia*

ABSTRAK

Cyclooxygenase-2 (COX-2) berperan dalam pertumbuhan tumor dan metastasisnya yang berdampak pada buruknya prognosis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan ekspresi COX-2 terhadap *disease free survival* dan *overall survival* pada pasien kanker payudara. Penelitian ini bersifat observasional menggunakan desain kohort dengan periode *follow up* selama 24 bulan. Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi COX-2 ditemukan pada 21 sampel (42%) dari 50 pasien kanker payudara. Selama *follow up* 24 bulan, lama *disease free survival* (DFS) pada COX-2 negatif (20,1 bulan) lebih lama dibandingkan pada COX-2 positif (14,0 bulan) dan menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,01$). Lama *overall survival* (OS) pada COX-2 negatif (22,6 bulan) lebih lama dibandingkan pada COX-2 positif (17,8 bulan) yang juga menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,01$). Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan DFS dan OS pada pasien kanker payudara. COX-2 bisa dijadikan salah satu faktor prognostik kanker payudara.

Kata kunci: *cyclooxygenase-2, disease free survival, kanker payudara, overall survival*

ABSTRACT

Cyclooxygenase-2 (COX-2) plays a role in the growth and metastasis of tumor which affects the poor prognosis. The research aimed to investigate the relationship between Cox-2 expression and the disease free survival and overall survival on the breast cancer patients. This was the observational research using the longitudinal (Cohort) design with the follow-up period for 24 months. The research result indicates that COX-2 expression is found in 21 samples (42%) out of 50 breast cancer patients. During 24 months follow up, DFS on the negative COX-2 expression (20,1 months) is longer than the positive COX-2 expression (14,0 months) and indicates the significant relationship ($p < 0.01$). OS on the negative COX-2 expression (22,6 months) is longer

than the positive COX-2 expression (17,8 months) which also indicates the significant relationship ($p < 0.01$). There is a significant relationship between COX-2 expression with disease free survival and overall survival in breast cancer patients. COX-2 can be one of the useful prognostic factors of breast cancer.

Keywords: breast cancer, cyclooxygenase-2, disease free survival, overall survival

Penulis korespondensi:

Prihantono
Departmen Ilmu Bedah,
Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin
Jl. Perintis Kemerdekaan KM. 11, Tamalanrea, Makassar, Indonesia
Email: prihantono.md@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang sering ditemukan pada wanita dan menjadi penyebab paling umum kematian akibat kanker. Insidensi kanker payudara semakin meningkat dari tahun ke tahun baik secara global maupun nasional. Berdasarkan Globocan tahun 2012, insidensi kanker yang tertinggi di Indonesia adalah kanker payudara dengan jumlah 48.998 kasus (30,5%), diikuti kanker serviks dengan kejadian 20.928 kasus (13,0%) (Jemal *et al.*, 2011; Sinaga, 2015). Data *Surveillance Epidemiology and End Resulys* (SEER) tahun 2007, terdapat 62.030 kanker in situ, 178.480 wanita didiagnosis menderita kanker payudara invasif dan lebih dari 40.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut di Amerika Serikat. Angka kematian ini dapat ditekan jika terdapat cara untuk memprediksi perjalanan kanker payudara dan hasil dan respon terhadap terapi (Lester *et al.*, 2005).

Patomekanisme kanker payudara sebagaimana kanker pada umumnya disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Kanker terjadi akibat adanya abnormalitas pertumbuhan sel yang meliputi peningkatan proliferasi, angiogenesis dan penurunan apoptosis (Lester, 2010).

Salah satu faktor prediktif pada kanker payudara yang sedang banyak diteliti saat ini adalah protein COX-2. Ekspresi COX-2 pada *human carcinogenesis* masih kontroversi (Lester, 2010; Shim *et al.*, 2003). COX-2 terlibat dalam karsinogenesis dan perkembangan tumor pada kanker. Baru-baru ini telah dilaporkan bahwa pada kanker payudara yang mengekspresikan COX-2 dan meningkatnya COX-2 pada jaringan dimungkinkan memiliki nilai prognostik. Pasien dengan COX-2 yang tinggi dapat menyebabkan kekambuhan lokal dan mengurangi terbebasnya dari penyakit yang berhubungan dengan harapan hidup (Rigas and Kashfi, 2005; Visscher *et al.*, 2008).

Ristimaki *et al.*, (2002) melakukan penelitian pada 1.576 pasien karsinoma payudara mendapatkan ekspresi berlebihan COX-2 berhubungan dengan prognosis buruk yaitu penurunan harapan hidup pasien. Dengan melihat protein COX-2 yang berperan pada karsinogenesis payudara di level molekuler merupakan hal yang penting bahwa data COX-2 berperan pada penatalaksanaan dan prognosis kanker payudara. Saat ini penelitian ekspresi COX-2 pada berbagai parameter kanker payudara masih menjadi kontroversi. Tujuan terapi kanker adalah untuk memberantas penyakit dan residu mikro-metastatiknya dengan tujuan untuk mencegah atau

menunda kekambuhan. Standar waktu untuk menunjukkan kemanjuran terapi adalah peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan, *overall survival* (OS). Kelangsungan hidup bebas penyakit, *Disease free survival* (DFS) merupakan titik akhir alternatif untuk OS. Meningkatnya DFS dan OS selalu menjadi tujuan terapi kanker (Gill S et al, 2006). Pada kanker, lamanya waktu setelah perawatan primer untuk kanker berakhir bahwa pasien bertahan tanpa tanda atau gejala kanker itu. Dalam uji klinis, mengukur DFS adalah salah satu cara untuk melihat seberapa baik terapi baru bekerja.

Penelitian COX-2 yang dihubungkan dengan DFS dan OS pada penderita kanker payudara di Makassar belum ada. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan ekspresi COX-2 terhadap DFS dan OS pada pasien kanker payudara.

METODE PENELITIAN

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di divisi Bedah Onkologi, Departemen Ilmu Bedah, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pemeriksaan ekspresi COX-2 dilakukan dengan metode imunohistokimia di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Waktu penelitian dilaksanakan pada Maret 2015 sampai April 2017.

Desain dan Variabel Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan metode longitudinal/kohort dengan *follow up* selama 2 tahun. Variabel penelitian terdiri atas : variabel terikat (DFS dan OS) dan variabel bebas (Cyclooxygenase-2).

Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah wanita penderita kanker payudara yang dirawat di divisi Bedah Onkologi, Departemen Ilmu Bedah, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Kriteria inklusi penelitian adalah wanita penderita kanker payudara, tipe invasive ductal carcinoma, belum pernah mendapatkan terapi kanker. Kriteria eksklusi penelitian adalah tipe lobular karsinoma, mastitis karsinomatosa, menderita Infeksi saat pengambilan sampel. Pada penelitian ini terdapat 50 sampel yang memenuhi kriteria.

Metode Pengumpulan Data

Penderita kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi dicatat umur, tanda vital (frekuensi nadi, pernapasan, tekanan darah, suhu dan tingkat kesadaran), gejala klinik, faktor risiko, serta diagnosis klinisnya kemudian diberikan penjelasan mengenai tindakan operasi dan prosedur pemeriksaan patologi anatomi yang akan dilakukan. Sampel adalah jaringan yang diambil dari jaringan kanker penderita, dengan ukuran yang disesuaikan dengan stadium klinis wanita penderita kanker payudara. Jaringan tersebut selanjutnya dibawa ke Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk dilakukan pemeriksaan imunohistokimia ekspresi COX-2 menggunakan antibodi monoklonal Dako dan diamati dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus tipe CX 21. Masing-masing sampel diperiksa oleh 2 orang ahli patologi anatomi. Kemudian diikuti selama 2 tahun setelah operasi dengan menilai adanya rekurensi, *disease free survival* dan *overall survival*.

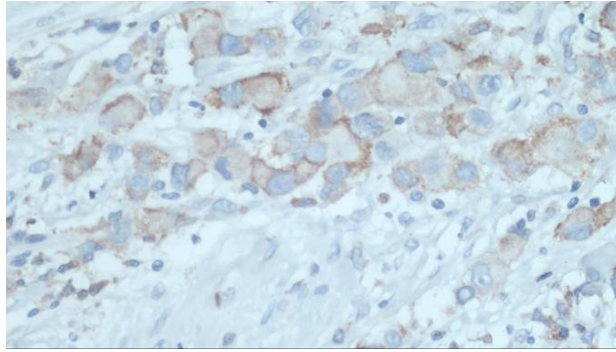
HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel I. menunjukkan karakteristik pasien pada penelitian ini dimana didapatkan 50 sampel yang memenuhi kriteria. Pasien dengan umur kurang dari 50 tahun lebih banyak yaitu 27 pasien (54%), dengan *grading* histopatologi terbanyak adalah *moderate grade* 22 pasien (44%), stadium lokal lanjut lebih banyak yaitu 31 pasien (62%) dan subtype Luminal B yang didapatkan 17 pasien (34%).

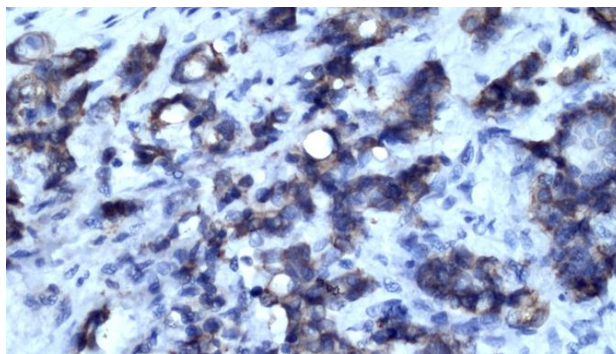
Tabel I. Karakteristik pasien

Karakteristik	Jumlah Pasien	%
Pasien	50	100
Ekspresi COX-2		
Positif	21	42,0
Negatif	29	58,0
Umur		
< 50 tahun	27	54,0
≥ 50 tahun	23	46,0
Grading Histopatologi		
Low grade	11	22,0
Moderate grade	22	44,0
High grade	17	34,0
Stadium		
Dini	8	16,0
Lokal lanjut	31	62,0
Lanjut	11	22,0
Subtipe		
Luminal A	16	32,0
Luminal B	17	34,0
Triple negative	4	8,0
Overekspresi HER-2	13	26,0

Representasi mikrofotograf imunohistokimia COX-2 dari penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 1. Menunjukkan hasil pemeriksaan IHC COX-2 negatif, tampak sitoplasma pucat, tidak terwarnai. Gambar 2. Hasil pemeriksaan IHC COX-2 positif, menunjukkan sitoplasma terwarnai coklat.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan IHC dengan ekspresi Cox-2 negatif



Gambar 2. Hasil pemeriksaan IHC dengan ekspresi Cox-2 positif

Tabel II. menunjukkan umur subyek yang diteliti adalah antara 32-81 tahun, dengan mean (rerata) 50 ± 10 tahun. Secara umum, pada akhir follow-up 24 bulan didapatkan lama DFS semua subyek antara 1-24 bulan dengan mean $17,5 \pm 7,7$ bulan. Sedangkan lama OS juga bervariasi antara 1-24 bulan dengan mean $20,6 \pm 6,5$ bulan.

Tabel II. Statistik diskriptif umur, lama DFS dan OS (n=50)

Variabel	Minimum	Maximum	Mean	SD
Umur (tahun)	32	81	50,34	10,085
Lama DFS (Bulan) ¹	1	24	17,54	7,667
Lama OS (Bulan) ²	1	24	20,60	6,547

Tabel III. menunjukkan sebagian besar subyek berumur 40-49 tahun (46,0%). Berdasarkan ekspresi COX-2, didapatkan 21 subyek positif (42,0%) dan 29 negatif (48,0%). Berdasarkan status DFS dan OS pada akhir follow-up, didapatkan DFS sebanyak 24 subyek (48,0%) dan OS sebanyak 35 subyek (70,0%).

Tabel III. Sebaran umur, COX-2, DFS dan OS (n=50)

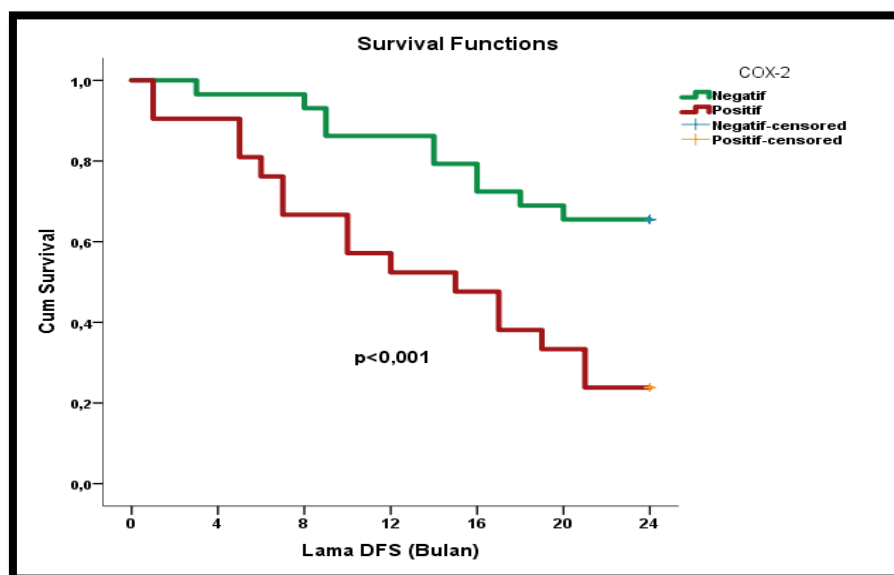
Variabel	Kategori	n	%
Umur	<40 tahun	4	8,0
	40-49 tahun	23	46,0
	50-59 tahun	16	32,0
	60-69 tahun	5	10,0
	>=70 tahun	2	4,0
Ekspresi COX-2	Negatif	29	58,0
	Positif	21	42,0
DFS ¹	Ya	24	48,0
	Tidak	26	52,0
OS ²	Ya	35	70,0
	Tidak	15	30,0

Tabel IV. menunjukkan perbandingan rerata lama DFS antara COX-2 negatif dengan positif, dimana terlihat rerata lama DFS pada COX-2 negatif (20,1 bulan) lebih lama dibandingkan pada COX-2 positif (14,0 bulan). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara COX-2 positif dengan lama DFS yang lebih singkat (sekitar 6 bulan) dibandingkan COX-2 negatif ($p<0,01$).

Tabel IV. Mean survival time DFS

COX-2	Estimate	Std. Error	Mean	
			95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Negatif	20,103	1,137	17,875	22,331
Positif	14,000	1,743	10,583	17,417
Overall	17,540	1,073	15,436	19,644

Gambar 3. memperlihatkan probabilitas DFS pada COX-2 negatif lebih tinggi dibandingkan dengan COX-2 positif, yang berarti kemungkinan DFS pada subyek dengan COX-2 negatif lebih tinggi dibandingkan subyek dengan COX-2 positif.



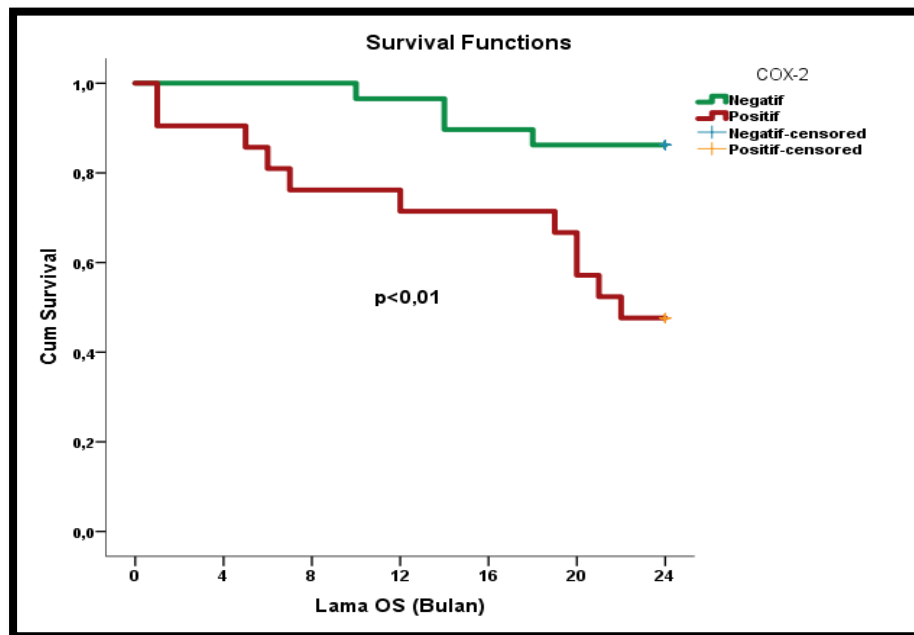
Gambar 3. Perbandingan proporsi DFS menurut COX-2

Tabel V. menunjukkan perbandingan rerata lama OS antara COX-2 negatif dengan positif, dimana terlihat rerata lama OS pada COX-2 negatif (22,6 bulan) lebih lama dibandingkan pada COX-2 positif (17,8 bulan). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara COX-2 positif dengan lama OS yang lebih singkat (sekitar 4,8 bulan) dibandingkan COX-2 negatif ($p < 0,01$).

Tabel V. Mean survival time OS

COX-2	Mean			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Negatif	22,621	0,669	21,309	23,933
Positif	17,810	1,808	14,266	21,353
Overall	20,600	0,917	18,804	22,396

Gambar 4. di bawah memperlihatkan Gambar probabilitas OS pada COX-2 negatif lebih tinggi dibandingkan dengan COX-2 positif, yang berarti kemungkinan OS pada subyek dengan COX-2 negatif lebih tinggi dibandingkan subyek dengan COX-2 positif.



Gambar 4. Perbandingan proporsi OS menurut COX-2

Angka kejadian kanker payudara meningkat pada wanita usia di bawah 50 tahun. Umur rata-rata pasien saat diagnosis adalah 61 tahun pada perempuan kulit putih, 56 tahun pada Hispanik, dan 46 tahun pada perempuan Afrika-Amerika. Kasus kanker payudara sangat jarang terjadi sebelum umur 25 tahun (Lester, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Suchak K dkk (2014) menemukan prosentase COX-2 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok usia >50 tahun. Umur subjek penelitian tidak berpengaruh terhadap ekspresi COX-2 pada kanker payudara baik analisis secara bivariat maupun multivariat dilihat dari distribusi penyebaran kasus. Pada penelitian ini dari semua kasus, umur penderita kanker payudara terbanyak adalah pada kelompok umur <50 tahun dengan jumlah 27 kasus (54%) dengan usia minimum 32 tahun dan maksimal 81 tahun dengan rata-rata umur pasien adalah 50,34 tahun. Umur penderita pada penelitian ini relatif lebih muda apabila dibandingkan dengan umur penderita kanker payudara invasif di negara-negara barat, dimana 80-90% penderitanya adalah berumur diatas 60 tahun (Lester, 2010).

COX-2 memediasi produksi prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat. Pada jaringan payudara ekspresi COX-2 dapat dijumpai pada sel epitel, makrofag yang teraktivasi dan sel tumor. Ekspresi COX-2 pada kanker payudara berperan dalam berbagai proses karsinogenesis seperti meningkatkan proliferasi sel, menekan apoptosis, meningkatkan kemampuan invasi dan meningkatkan kemampuan metastasis (Divvela *et al.*, 2010).

Jalur COX-2 pada mekanisme karsinogenesis kanker payudara invasif melalui empat jalur. Jalur pertama melalui peningkatan ekspresi prostaglandin E2 (PGE2). Peningkatan jumlah PGE2 akan menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah protein Vascular endothelial growth factor (VEGF), yang menyebabkan peningkatan kemampuan pembentukan pembuluh darah baru dan metastasis sel ganas. Disamping itu peningkatan jumlah PGE2 menyebabkan peningkatan ekspresi

protein anti apoptosis yaitu B-cell lymphoma 2 (BCL2), menyebabkan penekanan terhadap protein pro apoptosis yaitu BCL2 associated X (BAX) dan melemahkan signal nitride oxyde (NO). Sebagai akibatnya kematian sel tidak terjadi dan sel ganas terus berproliferasi untuk berkembang (Divvela *et al.*, 2010; Prihantono *et al* 2017). Jalur kedua, peningkatan ekspresi COX-2 akan menyebabkan stimulasi terhadap CD44. Dimana CD44 ini dapat mengaktifkan enzim matrix metalloproteinase 2 (MMP2), yang berakibat matrix ekstraseluler akan terdegradasi, sehingga sel ganas akan lebih mudah untuk melakukan invasi ke jaringan sekitar. Jalur ketiga, peningkatan ekspresi COX-2 akan mengaktivasi endoplasmic reticulum (ER), yang akan meningkatkan kompleks estrogen dan ER. Komplek ini kemudian berikatan pada tempat yang spesifik pada DNA sel, dan ikatan ini akan memacu transkripsi kedalam mRNA, kemudian terbentuklah protein. Protein tersebut kemudian menyebabkan pertumbuhan dan perkembangan sel epitel payudara normal maupun ganas meningkat. Jalur keempat, peningkatan ekspresi COX-2 juga akan menyebabkan peningkatan metabolisme asam arakhidonat sehingga akan menyebabkan terbentuknya mutagen baru (Divvela *et al.*, 2010).

Beberapa penelitian saat ini melaporkan bahwa peningkatan level ekspresi COX-2 berhubungan dengan meningkatnya risiko relaps dan kematian pada penderita kanker payudara berdasarkan analisa univariat (Nes *et al.*, 2011). Pada penelitian ini didapatkan rerata lama DFS dan OS pada COX-2 negatif lebih lama dibandingkan dengan COX-2 positif dengan nilai masing-masing $p < 0,01$ yang menunjukkan adanya hubungan signifikan antara COX-2 positif dengan lama DFS dan OS yang lebih singkat dibandingkan COX-2 negatif. Hasil ini menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 yang meningkat menghasilkan angka survival yang buruk.

Hasil penelitian yang serupa didapatkan oleh Van Nes *et al* (2011) dengan analisis univariat mendapatkan ekspresi yang tinggi dari COX-2 menghasilkan DFS yang buruk ($p=0,02$) dan lebih banyak kematian ($p=0,016$) (Nes *et al.*, 2011). Ristimaki *et al* (2002) melaporkan bahwa ekspresi COX-2 merupakan faktor survival negatif untuk *distant disease free survival*, didefinisikan sebagai waktu antara diagnosis dan kemunculan metastase diluar area lokoregional atau kematian akibat kanker payudara (Denkert *et al.*, 2003). Berdasarkan analisis survival univariat oleh Denkert *et al* menemukan bahwa pengaruh prognostik dari ekspresi COX-2 sangat kuat terhadap DFS ($p=0,0007$) dan OS ($p=0,02$). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 merupakan faktor prognostik yang independen untuk hasil yang tidak baik pada pasien dengan kanker payudara (Denkert *et al.*, 2003). Peningkatan ekspresi protein COX-2 lebih sering pada kanker payudara yang menunjukkan marker untuk prognosis yang jelek dan berhubungan secara signifikan dengan penurunan angka survival (Ristimaki *et al.*, 2002). Costa *et al.*, (2002) pada penelitiannya terhadap 26 pasien yang *follow up* selama 24 bulan menemukan bahwa pasien kanker payudara dengan tumor positif COX-2 memiliki angka DFS lebih pendek yang signifikan ($p=0,0325$).

Park *et al.*, (2006). dalam penelitiannya terhadap 178 pasien kanker payudara selama periode median *follow up* 56 bulan menemukan bahwa DFS dan OS pada pasien dengan tumor yang mengekspresikan COX-2 secara signifikan menurun ketika dibandingkan terhadap pasien dengan tumor COX-2 negatif ($p=0,009$ pada DFS, $p=0,011$ pada OS). Penurunan angka survival pada pasien dengan tumor yang mengekspresikan COX-2 sepertinya berhubungan dengan produksi PGE2. Peningkatan produksi PGE2 dihubungkan dengan proses inflamasi dan angiogenesis.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan DFS dan OS pada pasien kanker payudara selama *follow up* 24 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 yang meningkat menghasilkan angka survival yang buruk. Jumlah sampel yang masih relatif sedikit dan waktu follow up yang relatif pendek merupakan keterbatasan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh pimpinan dan staf divisi Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Unhas/Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar yang telah membantu penulis melaksanakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Costa, C., Soares, R., Reis-Filho, J., Leitao, D., Amendoeira, I., Schmitt, F. 2002. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J. Clin. Pathol* 55: 429-34.
- Denkert, C., Winzer, K.J., Muller, B.M., Weichert, W., Pest, S., Kobel, M., Kristiansen, G., Reles, A., Siegert, A., Guski, H., Hauptmann, S. 2003. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer* 97: 2978-2987.
- Deshayes, F. 2005. Angiogenesis receptors: a new role in cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 16: 293-299.
- Divvela, A.K., Challa, S.R., & Tagaram, I.K. 2010. Pathogenic role of cyclooxygenase-2 in cancer. *Journal of Health Science* 56: 502-516.
- Gill, S. and Sargent, D. 2006. End points for adjuvant therapy trials: has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival? *The oncologist* 11(6): 624-629.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. 2011. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 61(2): 69-90.
- Lester, S.C., Bae, J.W., Woo, S.U., Kim, H. & Kim, C.H. 2005. The Breast. in: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Lester, S.C. 2010. Acute and Chronic Inflammation. in: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Professional Edition: Expert Consult-Online. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Nes, J.G., Kruijff, E.M., Faratian, D., Velde, C.J., Putter, H., Falconer, C., Smit, V.T., Kay, C., Vijver, M.J., Kuppen, P.J., Bartlett, J.M. 2011. COX2 Expression in prognosis and in prediction to endocrine therapy in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 125: 671-685.
- Park, K., Han, S., Shin, E., Kim, H.J. & Kim, J.Y. 2006. Cox-2 expression on tissue microarray of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 32(10): 1093-1096.

- Prihantono, P., Binekada, C., Hatta, M., Sampepajung, D., & Islam, A.A. 2017. Correlation of BCL-2 and ER α mRNA expression with the clinical chemotherapeutic response in breast cancer. *J. Med Sci* 17(1): 31-37.
- Rigas, B. & Kashfi, K. 2005. Cancer prevention: a new era beyond cyclooxygenase-2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 314: 1-8.
- Ristimäki, A., Sivula, A., Lundin, J., Lundin, M., Salminen, T., Haglund, C., Joensuu, H. & Isola, J. 2002. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Research* 62: 632-635.
- Shim, V., Gauthier, M.L., Sudilovsky, D., Mantei, K., Chew, K.L., Moore, D.H., Cha, I., Tistry, T.D. & Esserman, L.J. 2003. Cyclooxygenase-2 expression is related to nuclear grade in ductal carcinoma in situ and is increased in its normal adjacent epithelium. *Cancer Research* 63: 2347-2350.
- Sinaga, E.S. 2015. Analisis Ketahanan Hidup 5 Tahun pada Penderita Kanker Payudara di RS Sardjito Propinsi Yogyakarta-Indonesia. Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Suchak, K. 2014. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in patient with breast cancer. *J. Clin. Pathology* 79: 213-216.
- Van Nes, J.G., de Kruijf, E.M., Faratian, D., van de Velde, C.J., Putter, H., Falconer, C. 2011. COX2 expression in prognosis and in prediction to endocrine therapy in early breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 125(3): 671-685.
- Visscher, D.W., Pankratz, V.S., Santisteban, M., Reynolds, C., Ristimäki, A., Vierkant, R.A., Lingle, W.L., Frost, M.H. & Hartmann, L.C. 2008. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 100: 421-427.