

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker prostat merupakan kanker terbanyak ke – dua pada laki – laki setelah kanker paru berdasarkan data GLOBOCAN 2020.¹ Kanker prostat menjadi penyebab kematian ke – lima akibat kanker pada laki – laki di seluruh dunia. Insiden kanker prostat terus meningkat pada beberapa negara Asia termasuk Indonesia.² Risiko kanker prostat meningkat seiring peningkatan usia dan lebih dari 85% kasus baru kanker prostat didiagnosis pada usia lebih dari 60 tahun.³ Kasus baru kanker prostat di Indonesia pada tahun 2020 dilaporkan sebanyak 13.563 kasus (7,4%) dan merupakan lima besar dari seluruh kasus kanker baru.² Perkembangan kanker prostat pada saat ini terjadi resistensi pada terapi yang dilakukan, sehingga pasien – pasien dengan kanker prostat berkembang menjadi penyakit yang agresif dan kejadian metastasis yang tinggi.⁴

Berdasarkan World Health Organization *Classification Tumour of The Prostate 2022*, kanker prostat yang paling banyak adalah entitas adenokarsinoma.⁵ Nilai prognostik untuk adenokarsinoma prostat sebelumnya berpedoman pada nilai Gleason *score* dan *grade groups* dari struktur pola invasif kelenjar prostat tanpa memperhatikan faktor dari komponen mesenkimal tumor yang dalam hal ini adalah stroma tumor.⁶ Terapi hormon yang diberikan selama ini dengan menggunakan *androgen deprivation therapy* (ADT) telah menjadi standar terapi adenokarsinoma prostat pada stadium lanjut atau metastasis. Namun setelah 2 – 3 tahun, terjadi resistensi pada pengobatan ADT dan berkembang menjadi *castration – resistant prostate cancer* (CRPC).^{4,7}

Kejadian CRPC hampir mengenai 100% dari kasus adenokarsinoma prostat yang diberikan terapi hormonal dan sekitar 20% - 40% berkembang menjadi metastasis dengan tingkat harapan hidup 5 tahunnya < 30%.^{8,9} *Castration – resistant prostate cancer* saat ini tidak dapat disembuhkan, sehingga dibutuhkan terapi yang lebih efektif dan biormarka baru.⁸ Komponen stroma tumor atau *tumor microenvironment* (TME) dapat menyebabkan terjadi hal tersebut, sehingga diharapkan dengan mempelajari peran komponen stroma pada adenokarsinoma

prostat ini dapat menjadi harapan untuk kemajuan terapi adenokarsinoma prostat di masa depan.⁶

Pada adenokarsinoma prostat terjadi perubahan stroma reaktif. Perubahan stroma ini dimulai pada lesi *high grade prostatic intraepithelial lesion* (HGPIN) dan mungkin berperan dalam penyebaran dan perkembangan tumor.¹⁰ Stroma pada adenokarsinoma prostat terdiri dari fibroblas, miofibroblas, sel endotel dan sel imun. Sel yang dominan pada stroma adenokarsinoma prostat adalah sel fibroblas yang disebut sebagai *cancer - associated fibroblast* (CAF).¹¹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Wu *et al.* mengungkapkan terjadi perubahan kepadatan CAF seiring dengan terjadinya peningkatan nilai Gleason score.⁶ Gleason score adalah sistem skoring pada adenokarsinoma prostat dengan nilai jumlah 2 pola dominan pertumbuhan tumor epitel prostat, yang kemudian dikelompokkan lagi ke dalam *grade groups*.¹²

Tumor microenvironment telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor pendorong perkembangan dan invasi tumor. Di dalam TME ini, CAF merupakan populasi sel stroma yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan agresivitas kanker serta berpengaruh pada manajemen perawatan pasien karena bisa menyebabkan resistensi obat dan metastasis.¹³ *Cancer – associated fibroblasts* memiliki kesamaan dengan fibroblas pada penyembuhan luka, tetapi memiliki sifat yang berbeda dari fibroblas normal atau miofibroblas pada proses karsinogenesisnya. Perbedaan ini terjadi melalui pembentukan stroma reaktif.¹⁰

Stroma reaktif adalah istilah yang digunakan untuk mendefinisikan serangkaian perubahan pro-tumorigenik yang terjadi pada TME sebagai reaksi spesifik terhadap sel tumor.¹⁴ Stroma reaktif ditandai dengan adanya CAF yang mirip dengan miofibroblas, perubahan deposisi *extracellular matrix* (ECM), neovaskularisasi dan infiltrasi sel imun. Stroma reaktif berkembang bersama sel kanker dan menunjukkan sifat pro-tumor. Pemahaman yang lebih jelas tentang peran CAF pada stroma reaktif diperlukan untuk mengidentifikasi target terapi baru pada adenokarsinoma prostat.¹⁰

Cancer-associated fibroblast pada adenokarsinoma prostat memiliki nilai prognosis dan dapat diidentifikasi melalui biomarka pewarnaan imunohistokimia (IHK).¹⁰ Identifikasi CAF dalam jaringan umumnya ditentukan oleh lokasi sel,

morfologi sel, dan adanya satu atau lebih biomarka.¹⁵ Berdasarkan sejumlah penelitian, ada beberapa biomarka yang bisa digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan CAF, diantaranya adalah *fibroblast activation protein* (FAP), *alpha smooth muscle actin* (α -SMA), *fibroblast-specific protein 1* (FSP1), *platelet-derived growth factor receptor beta* (PDGFR β), and *caveolin* (CAV1). Pada beberapa kasus biomarka vimentin juga bisa digunakan untuk mengidentifikasi CAF.^{10,15}

Beberapa biomarka bisa diekspresikan pada sel stroma normal dan pada sel stroma kanker. Fibroblas normal akan terekspresi oleh biomarka vimentin, miofibroblas mengekspresikan vimentin dan α -SMA, sedangkan sel otot polos akan mengekspresikan α -SMA, calponin, dan desmin. *Cancer-associated fibroblast* juga mengekspresikan beberapa biomarka seperti FAP, vimentin, PDGFR β , FSP1, dan α -SMA. *Fibroblast activation protein* hanya terekspresi pada CAF, sehingga bisa digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan CAF pada stroma adenokarsinoma prostat.¹⁰

Identifikasi CAF dengan menggunakan biomarka FAP ini dapat menjadi alat dan bernali prognosis pada pasien adenokarsinoma prostat. Sehingga masalah utama dari kasus adenokarsinoma prostat yang belum terselesaikan saat ini seperti kurangnya alat prognosis dapat diatasi.¹⁰ Hal ini disebabkan karena komponen stroma memiliki peran sebagai pemegang informasi prognostik untuk perkembangan penyakit metastatik dan merupakan “pemain” aktif dalam tumorigenesis. Selain sebagai faktor prognosis, fitur fibroblas juga mempengaruhi respon terapi.¹⁶ Peran CAF dalam menghambat respon terapi ADT dengan cara terjadinya berbagai perubahan pensinyalan *androgen receptor* (AR) dan juga mengkoordinasi berbagai pensinyalan lain untuk melindungi sel tumor dari agen terapi. Sehingga diharapkan dengan terapi yang menargetkan CAF bisa menjadi solusi pada pasien CRPC di masa depan.⁸

Uraian di atas menunjukkan pentingnya peran ekspresi FAP di stroma tumor pada progresivitas adenokarsinoma prostat yang mempengaruhi prognosis terutama untuk respon terapi dan risiko metastasis. Berdasarkan hal tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan nilai Gleason score dan grade groups dengan ekspresi FAP di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan nilai Gleason *score* dan *grade groups* dengan ekspresi FAP di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat” ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan nilai Gleason *score* dan *grade groups* dengan ekspresi FAP di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik adenokarsinoma prostat berdasarkan umur, Gleason *score*, *grade groups*, dan ekspresi FAP pada stroma tumor.
2. Mengetahui hubungan nilai Gleason *score* yang dikelompokkan dalam *low/high grade* Gleason *score* dengan ekspresi FAP pada adenokarsinoma prostat.
3. Mengetahui hubungan nilai *grade groups* yang dikelompokkan dalam *low/high grade groups* dengan ekspresi FAP pada adenokarsinoma prostat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah wawasan dan pengalaman tentang penelitian hubungan nilai Gleason *score* dan *grade groups* dengan ekspresi FAP di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait ekspresi FAP di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai nilai Gleason *score* dan *grade groups* dengan ekspresi FAP di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi mengenai ekspresi FAP di stroma tumor sebagai faktor prognostik yang terkait prognosis dan risiko metastasis pada pasien adenokarsinoma prostat.