

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Adenokarsinoma prostat adalah karsinoma invasif yang terdiri atas sel epitel prostat yang neoplastik dengan diferensiasi sekretori.¹ Adenokarsinoma prostat merupakan jenis karsinoma prostat yang paling banyak ditemukan yaitu sekitar 95%.^{2,3} Berdasarkan data *Global Cancer International Agency for Researcher on Cancer* (GLOBOCAN IARC) pada tahun 2012, karsinoma prostat merupakan keganasan kedua terbanyak pada laki-laki di dunia setelah kanker paru, dengan insiden sekitar 1,1 juta kasus baru dan menjadi penyebab kematian kelima akibat keganasan pada laki-laki dengan angka kematian hampir 307.500 kasus.^{4,5}

Insiden karsinoma prostat tertinggi ditemukan di Amerika utara, Karibia, Brazil, Eropa Barat, Australia dan New Zealand, sedangkan insiden terendah ditemukan di Asia, beberapa negara Timur Tengah, dan Afrika.¹ Pada tahun 2014, *American Cancer Society* (ACS) melaporkan karsinoma prostat merupakan keganasan terbanyak di Amerika dan menjadi penyebab kematian kedua akibat keganasan pada laki-laki dengan jumlah 29.170 kasus.⁶ Sementara di Asia pada tahun 2012, karsinoma prostat merupakan keganasan keenam terbanyak dengan angka kematian rata-rata 3,8 per 100.000 penduduk.⁷

Data histopatologik Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRKI-API) dan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014 menyebutkan bahwa adenokarsinoma prostat merupakan keganasan keempat tersering dari 10 tumor ganas primer terbanyak pada laki-laki di Indonesia,

sedangkan di Sumatera Barat, karsinoma prostat menduduki urutan kedua dari 10 tumor ganas primer tersering pada laki-laki setelah karsinoma kolorektal.⁸ Perbedaan angka kejadian karsinoma prostat di berbagai negara ini dipengaruhi oleh banyak faktor diantaranya yaitu perbedaan etnis/ras, genetik, faktor lingkungan, sosio-ekonomi dan skrining PSA (*Prostate-Specific Antigen*) serum.^{7,9}

Etiologi karsinoma prostat masih belum diketahui dengan pasti. Terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan karsinoma prostat diantaranya usia, riwayat keluarga, genetik, diet, hormonal, faktor lingkungan, dan infeksi.^{9,10} Salah satu faktor risiko terbesar pada adenokarsinoma prostat adalah usia. Karsinoma prostat merupakan keganasan terbanyak pada laki-laki usia tua. Lebih 75% kasus ditemukan pada usia > 65 tahun dan hanya 1% yang terdeteksi dibawah usia 50 tahun dan merupakan penyebab kematian kedua akibat kanker pada laki-laki usia 60-79 tahun.¹⁰

Adenokarsinoma prostat merupakan tumor yang tumbuh lambat dan asimtomatis. Gejala klinik baru muncul bila ukuran tumor cukup besar yang menginvasi struktur sekitar sehingga menimbulkan gejala-gejala obstruksi aliran urin atau gejala metastasis.^{3,10} Diagnosis secara histopatologik ditegakkan dengan menilai gambaran mikroskopik secara keseluruhan seperti arsitektur, inti, sitoplasma dan intraluminal kemudian dilakukan pemeriksaan arsitektur kelenjar untuk memperoleh *Gleason score*.^{1,10}

Sistem *Gleason Grading* merupakan sistem *grading* adenokarsinoma prostat yang telah digunakan secara luas di dunia. *Grading* dinilai berdasarkan pola/arsitektur kelenjar pada pemeriksaan mikroskopis. *Gleason score* merupakan

jumlah dari pola yang paling banyak (pola primer) dan pola kedua terbanyak (pola sekunder). *Gleason score* telah direvisi oleh ISUP (*International Society Urological Pathology*) pada tahun 2014 dan perubahan ini telah diadopsi oleh WHO tahun 2016.^{10,11,12} *Gleason score* merupakan faktor prognostik dan prediktor utama pada adenokarsinoma prostat untuk status patologis, rekurensi lokal, metastasis kelenjar getah bening, progresi penyakit dan metastasis jauh.¹³

Derajat histopatologik karsinoma prostat dikelompokkan berdasarkan *Gleason Score* yang diperoleh yaitu *well differentiated* (*Gleason score* ≤ 6), *moderately differentiated* (*Gleason score* 7), dan *poorly differentiated* (*Gleason score* $\geq 8-10$).¹ Derajat histopatologik menggambarkan perilaku biologik sel tumor dan merupakan faktor prognostik dan prediktor yang penting untuk menilai progresi dan metastasis pada adenokarsinoma prostat.³ Chen *et al.* (2014) melaporkan hasil studi kolaboratif pada beberapa negara di Asia, Indonesia merupakan negara terbanyak dengan kasus adenokarsinoma prostat *poorly differentiated* (*Gleason score* >7) yaitu sekitar 70% dan merupakan negara tertinggi angka kejadian metastasisnya yaitu sekitar 40-50%.⁷

Faktor prognostik lain yang signifikan berhubungan dengan progresi adenokarsinoma prostat adalah invasi perineural. Invasi perineural berhubungan dengan ekstensi ekstraprostatika sekitar 17-75% dan merupakan salah satu mekanisme utama penyebaran adenokarsinoma prostat ke luar kelenjar.¹⁴ Pada pemeriksaan histopatologik tampak sel-sel tumor menginfiltrasi atau mengelilingi sel saraf.^{14,15,16} Beberapa studi menunjukkan invasi perineural berhubungan dengan parameter klinikopatologik seperti *Gleason score*, stadium patologis, ekstensi ekstraprostatika dan batas sayatan.^{15,17,18} Penemuan ini secara tidak

langsung dapat menjadi faktor prediktif adanya metastasis dan rekurensi pada pasien adenokarsinoma prostat.^{14,19,20} Penelitian oleh Saeter *et al.* (2016) di Norwegia menunjukkan lebih dari separuh (52%) kasus invasi perineural terjadi pada *Gleason score* ≥ 8 (*poorly differentiated*) dan 69% kasus terjadi pada stadium lanjut.²¹ Adanya invasi perineural menunjukkan progresi penyakit 2x lebih tinggi dibanding tumor tanpa invasi perineural.²²

Derajat histopatologik dan invasi perineural merupakan faktor prognostik histopatologik yang mempengaruhi pilihan terapi pada pasien. Di negara berkembang, pasien sering datang pada stadium lanjut dan *Gleason score* yang tinggi.⁷ Begitu juga di Indonesia stadium lanjut merupakan stadium penyakit tersering saat pasien datang pertama kali yaitu sekitar 59,3% kasus.²³ Pasien adenokarsinoma prostat dengan stadium lanjut dan telah bernetastasis direkomendasikan pemberian terapi hormonal yaitu *androgen deprivation therapy* (ADT). Namun pemberian ADT ini hanya bertahan selama 2-3 tahun. Setelah itu sel tumor tidak respon lagi dengan terapi hormonal dimana terjadi transisi epitel karsinoma prostat dari *androgen receptor-dependent* menjadi *androgen receptor-independent* yang selanjutnya menjadi *castration-resistant prostate cancer* (CRPC).^{24,25} Sekitar 90% pasien CRPC akan mengalami metastasis ke tulang.²⁴

Pemberian kemoterapi telah menjadi pilihan terapi untuk pasien yang mengalami kegagalan terapi hormonal atau CRPC namun tidak memberikan hasil yang memuaskan. Mekanisme adenokarsinoma prostat *androgen receptor-independent* yang menyebabkan resistensi terhadap terapi hormonal telah menjadi topik yang banyak diteliti saat ini.²⁴

Pertumbuhan dan progresi adenokarsinoma prostat dipengaruhi oleh sinyal *androgen receptor* (AR). Ikatan AR dengan ligannya (androgen) menyebabkan perubahan seluler dan molekuler yang menghasilkan interaksi yang spesifik antara kompleks AR dengan DNA spesifik (*androgen response element*). Pada prostat normal, androgen memberikan efek *downregulation* pada *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) untuk mempertahankan homeostasis.^{26,27,28} *Epidermal growth factor receptor* merupakan salah satu anggota *receptor tyrosine kinase* (RTK) dan telah dilaporkan mengalami overekspresi pada berbagai karsinoma diantaranya karsinoma kepala dan leher, kolorektal, payudara, ovarium, prostat, kandung kemih dan paru dan sering dihubungkan dengan prognosis yang buruk.^{26,27} Aktivasi EGFR menyebabkan fosforilasi berbagai protein kemudian terjadi transduksi sinyal dari reseptor ke inti melalui jalur sinyal *downstream* yang berbeda-beda untuk mengatur berbagai fungsi biologis seperti proliferasi sel, diferensiasi, antiapoptosis, adhesi, migrasi dan angiogenesis.^{29,30}

Pada adenokarsinoma prostat, EGFR mengalami *molecular switching* dimana EGFR mengalami *upregulation* akibat adanya disregulasi transduksi sinyal EGFR oleh AR yang selanjutnya mengakibatkan overekspresi EGFR.²⁷ Overekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat berhubungan dengan *Gleason score* yang tinggi, progresi tumor dari *androgen-dependent* menjadi *androgen independent*, tingginya angka rekurensi dan metastasis. Hashmi *et al.* (2019) melaporkan ekspresi EGFR berhubungan erat dengan faktor prognostik yang buruk seperti *Gleason score* yang tinggi, invasi perineural, tingginya kadar serum PSA, kekambuhan setelah terapi dan progresi menjadi *androgen-independent*.³¹ Weber *et al.* (2012) juga melaporkan terdapat hubungan ekspresi EGFR dengan

Gleason score yang tinggi dan angka ketahanan hidup pasien adenokarsinoma prostat.³²

Overekspresi EGFR juga dilaporkan berhubungan kejadian metastasis dan rekurensi pada adenokarsinoma prostat. Ekspresi EGFR ditemukan tinggi pada adenokarsinoma prostat yang bermetastasis yaitu sekitar 90-100%.^{24,33} Studi oleh Lorenzo *et al.* (2002) menunjukkan rekurensi pada pasien adenokarsinoma prostat terjadi pada 67% dengan ekspresi EGFR positif dan 8,3 % pada pasien dengan ekspresi EGFR negatif.³⁴

Hubungan overekspresi EGFR dengan progresivitas dan prognosis adenokarsinoma prostat masih menjadi kontroversi. Mofid *et al.* (2010) melaporkan tidak terdapat hubungan ekspresi EGFR dengan *Gleason score* dan PSA.³⁵ Begitu juga laporan oleh Baek *et al.* (2012), yang menyatakan tidak ada hubungan antara ekspresi EGFR dengan *Gleason score*.³⁶

Saat ini telah berkembang terapi target anti EGFR pada berbagai karsinoma seperti karsinoma paru, kepala dan leher, kolorektal, kandung kemih dan pankreas. Anti EGFR ini menghambat jalur sinyal *downstream* yang diaktivasi oleh EGFR sehingga menginduksi apoptosis pada sel-sel kanker.³⁷ Pemeriksaan ekspresi EGFR diharapkan dapat menjadi salah satu faktor prognostik pada adenokarsinoma prostat dan dapat menjadi dasar terapi pada pasien terutama pada stadium lanjut dan *Gleason score* yang tinggi.³⁷

Berdasarkan latar belakang di atas dan belum adanya penelitian tentang hubungan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan derajat histopatologik dan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat di Sumatera Barat, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimanakah karakteristik adenokarsinoma prostat berdasarkan umur, derajat histopatologik, invasi perineural dan ekspresi EGFR?
2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik adenokarsinoma prostat?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan derajat histopatologik dan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik adenokarsinoma prostat berdasarkan umur, derajat histopatologik, invasi perineural dan ekspresi EGFR.
2. Mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dengan derajat histopatologik pada adenokarsinoma prostat.
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dengan invasi perineural pada adenokarsinoma prostat

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

Meningkatkan kemampuan peneliti dalam mendiagnosis adenokarsinoma prostat dan menilai ekspresi EGFR pada pewarnaan imunohistokimia.

1.4.2 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Mengetahui peranan EGFR dalam patogenesis dan progresi adenokarsinoma prostat.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian selanjutnya mengenai ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat di Bagian Patologi Anatomi yang berada di wilayah Sumatera Barat.

1.4.4 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi mengenai ekspresi EGFR sebagai faktor prognostik yang terkait dengan terapi penderita adenokarsinoma prostat.