

Hubungan Nilai Gleason Score dan Grade Groups dengan Ekspresi Fibroblast Activation Protein di Stroma Tumor pada Adenokarsinoma Prostat

Sonny Hardian^{1*}, Yenita Yenita², Henny Mulyani³, Aswiyanti Asri⁴, Etriyel MYH⁵, Husna Yetti⁶

¹Program Studi Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail: dr.sy88@gmail.com

*Corresponding Author

^{2,3,4} Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

⁵ Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

⁶ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Gleason score dan grade groups (GrGp) digunakan sebagai nilai prognostik adenokarsinoma prostat. Namun, lingkungan mikro tumor yang didominasi oleh *cancer – associated fibroblast* (CAF) juga memiliki peranan dalam progresivitas perkembangan kanker dan kejadian metastasis. Terdapat heterogenitas CAF berdasarkan sel asalnya, dan 90% dari CAF bisa dideteksi menggunakan biomarka *fibroblast activation protein* (FAP). **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai Gleason score dan GrGp dengan ekspresi FAP sebagai biomarka CAF di stroma tumor pada adenokarsinoma prostat. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study*. Dilakukan review slide HE dan pulasan IHC dengan antibodi anti-FAP pada 33 sampel blok parafin adenokarsinoma prostat yang berasal dari prostatektomi atau TURP. Hasil pulasan IHC dinilai menggunakan *immunoreactive score* (IRS) dengan hasil positif dan negatif. Gleason score dan GrGp dikelompokkan menjadi *low grade* dan *high grade*. Analisis data dilakukan dengan *Chi-square test* dan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. **Hasil:** Ekspresi FAP positif ditemukan pada 18 kasus (54,5%) dari 33 sampel yang diperiksa, dengan rincian 50% kasus dikelompok *low grade* Gleason score dan 54,8% pada *high grade* Gleason score ($p = 1.000$). Pada kelompok *low* GrGp ditemukan 33,3% dan 59,3% pada *high* GrGp ($p = 0,375$). Secara statistik tidak didapatkan hubungan bermakna antara nilai Gleason score dan GrGp dengan ekspresi FAP di stroma tumor adenokarsinoma prostat. **Kesimpulan:** Penelitian ini mendapatkan ekspresi FAP positif dan negatif pada setiap kelompok Gleason score dan GrGp. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya heterogenitas dari CAF. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai heterogenitas dari CAF yang berperan dalam adenokarsinoma prostat untuk menggali potensi faktor prognostik dan strategi terapi di masa depan.

Kata Kunci: Adenokarsinoma prostat, *cancer – associated fibroblast*, *fibroblast activation protein*, Gleason score, grade groups

Abstract

Background: Gleason score and grade groups (GrGp) are used as prognostic values for prostate adenocarcinoma. However, the tumor microenvironment which is dominated by cancer-associated fibroblasts (CAF) also plays a role in the progression of cancer and the incidence of metastasis. There is heterogeneity of CAFs based on their cell of origin, and 90% of CAFs can be detected using the fibroblast activation protein (FAP) biomarker. **Objective:** This study aims to determine the relationship between Gleason score and GrGp values with FAP expression as a CAF biomarker in the tumor stroma of prostate adenocarcinoma. **Method:** This research is an observational study with a cross sectional study approach. A review of HE slides and IHC smears with anti-FAP antibodies was carried out on 33 paraffin block samples of prostate adenocarcinoma originating from prostatectomy or TURP. The CPI smear results were assessed using the immunoreactive score (IRS) with positive and negative results. Gleason score and GrGp are grouped into low grade and high grade.

*Data analysis was carried out using the Chi-square test and a p value <0.05 was considered statistically significant. **Results:** Positive FAP expression was found in 18 cases (54.5%) of the 33 samples examined, with details of 50% of cases in the low grade Gleason score group and 54.8% in the high grade Gleason score ($p = 1,000$). In the low GrGp group it was found to be 33.3% and 59.3% in the high GrGp group ($p = 0.375$). Statistically, there was no significant relationship between the Gleason score and GrGp values and FAP expression in the prostate adenocarcinoma tumor stroma. **Conclusion:** This study found positive and negative FAP expression in each Gleason score and GrGp group. This may be due to the heterogeneity of CAF. Further research is needed to assess the heterogeneity of CAFs involved in prostate adenocarcinoma to explore potential prognostic factors and future therapeutic strategies.*

Keywords: cancer – associated fibroblast, fibroblast activation protein, Gleason score, grade groups, prostatic adenocarcinoma

I. PENDAHULUAN

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 pada 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 biomarka 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

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 pengembangan dan agresivitas kanker serta berpengaruh pada manajemen perawatan pasien karena bisa menyebabkan resistensi obat dan metastasis.¹⁰ *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.¹¹

Cancer-associated fibroblast pada adenokarsinoma prostat memiliki nilai prognostik dan dapat diidentifikasi melalui biomarka pewarnaan imunohistokimia (IHK).¹¹ Identifikasi CAF dalam jaringan umumnya ditentukan oleh lokasi sel, morfologi sel, dan adanya satu atau lebih biomarka.¹² 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.^{11,12}

Identifikasi CAF dengan menggunakan biomarka FAP ini dapat menjadi alat dan bernilai prognostik pada pasien adenokarsinoma prostat. Sehingga masalah

utama dari kasus adenokarsinoma prostat yang belum terselesaikan saat ini seperti kurangnya alat prognosis dapat diatasi.¹¹ 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.¹³ 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 Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai Gleason score dan grade groups dengan ekspresi FAP di stroma tumor adenokarsinoma prostat.

II. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study*. Variabel independen (Gleason score dan grade groups) dan variabel dependen (Ekspresi FAP) diperiksa pada waktu bersamaan. Populasi pada penelitian adalah semua kasus adenokarsinoma prostat yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang selama periode Januari tahun 2020 hingga bulan Desember tahun 2022 sebanyak 44 kasus. Sedangkan sampel pada penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah kasus dengan diagnosis adenokarsinoma prostat dari sampel prostatektomi atau TURP dan dengan nilai Gleason score yang mempunyai data umur pada rekam medis, slaid, dan blok parafin yang dapat direevaluasi. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah secara *simple random sampling*. Kasus adenokarsinoma prostat yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan

sebanyak 33 kasus. Analisis data dilakukan dengan metode statistik SPSS 15.0 *evaluation version*. Data dilakukan analisis univariat dan bivariat menggunakan uji *Chi-square*, dengan hasil uji statistik dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 44 kasus adenokarsinoma prostat yang didapatkan di laboratorium PA RSUP Dr. M. Djamil Padang selama periode Januari 2020 hingga bulan Desember 2022. Jumlah populasi sebanyak 44 kasus dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebanyak 33 kasus.

Analisis Univariat

Karakteristik klinikopatologi subjek penelitian ini disajikan pada tabel 1. Penelitian ini mendapatkan 48,5% kasus adenokarsinoma prostat terjadi pada usia 61 – 70 tahun. Rata – rata usia pada kasus ini adalah 67,85 tahun dengan interval usia 51 – 82 tahun. Hal ini sesuai dengan teori bahwa adenokarsinoma prostat sering terjadi pada usia tua. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Yusim *et al.* dalam penelitiannya usia rata – rata pasien adenokarsinoma prostat adalah 67,9 tahun, dengan rentang usia 45 tahun sampai 84 tahun.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Rizky dkk, di Jakarta mendapatkan usia rata – rata pasien adenokarsinoma prostat pada usia 67 tahun.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Murtiyani dkk, di Bandung juga mendapatkan nilai rata – rata pasien adenokarsinoma prostat pada usia 67,85 tahun.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Nurlaili dkk, di Palembang juga mendapatkan hasil yang serupa yakni kasus adenokarsinoma prostat lebih banyak ditemukan pada usia di atas 60 tahun.¹⁷

TABEL 1 KARAKTERISTIK ADENOKARSINOMA PROSTAT

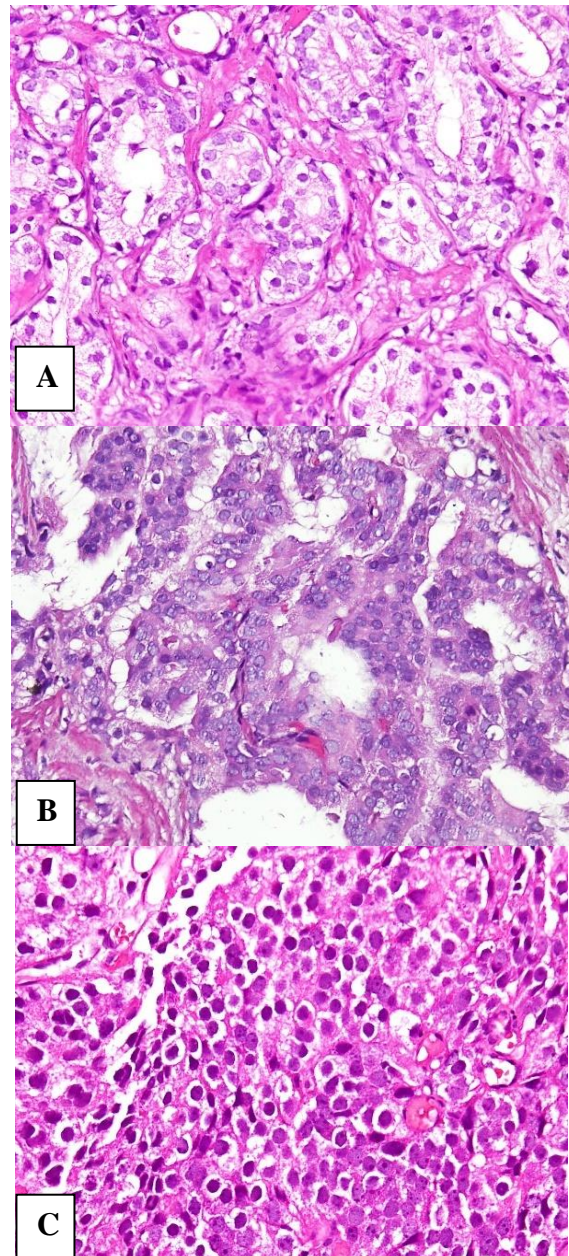
Variabel		f (n = 33)	%
Umur (Tahun)	51 – 60 tahun	6	18,2%
	61 – 70 tahun	16	48,5%
	71 – 80 tahun	9	27,2%
	81 – 90 tahun	2	6,1%

Gleason score	3+3 = 6	2	6,1%
	3+4 = 7	4	12,1%
	4+3 = 7	2	6,1%
	4+4 = 8	3	9,1%
	3+5 = 8	1	3%
	5+3 = 8	0	0
	4+5 = 9	8	24,2%
	5+4 = 9	9	27,3%
	5+5 = 10	4	12,1%
Grade	Low grade GS	2	6,1%
Gleason score	High grade GS	31	93,9%
Grade	1	2	6,1%
Groups	2	4	12,1%
	3	2	6,1%
	4	4	12,1%
	5	21	63,6%
Grading GrGp	Low GrGp	6	18,2%
	High GrGp	27	81,8%
Ekspresi FAP	Positif	18	54,5%
	Negatif	15	45,5%

Pada penelitian ini yang dilakukan dengan periode 2020 – 2022 sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Oktavia di Sumatera Barat pada periode 2015 – 2017 yang mendapatkan kasus adenokarsinoma prostat yang terbanyak terjadi pada rentang usia 71 – 80 tahun sebanyak 39,62%.¹⁸ Hal ini bisa dipengaruhi oleh faktor risiko terjadinya adenokarsinoma prostat. Selain faktor risiko usia, adenokarsinoma prostat juga dipengaruhi oleh pola diet, obesitas, dan merokok.^{19,20}

Nilai Gleason score terbanyak dalam penelitian ini didapatkan 5+4 = 9 sebanyak 27,3% diikuti oleh nilai Gleason score 4+5 = 9 sebanyak 24,2%. Hal ini menunjukkan bahwa kasus adenokarsinoma yang banyak didiagnosis merupakan adenokarsinoma pada stadium lanjut. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rizky dkk yang menyatakan bahwa kasus adenokarsinoma sering didiagnosis pada stadium lanjut dengan nilai Gleason score 4+5 = 9 sebanyak 32,2%.¹⁵ Sedangkan Myint *et al.* dalam penelitiannya di AS mendapatkan nilai Gleason score terbanyak ditemukan pada Gleason score 3+4 = 7 sebanyak 42,2% dari 154 sampel yang mereka teliti.²¹ Sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Prendeville *et al.* di Kanada juga

mendapatkan hasil nilai Gleason score terbanyak pada Gleason score 3+4 = 7 sebanyak 45% disusul Gleason score 3+3 = 6 sebanyak 42%.²² Gambaran mikroskopik pola Gleason score pada adenokarsinoma prostat dapat dilihat pada gambar 1.



GAMBAR 1. GAMBARAN HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA PROSTAT. A. POLA GLEASON 3 YANG TERDIRI DARI STRUKTUR GLANDULAR DENGAN UKURAN BERVARIASI. B. POLA GLEASON 4 YANG TERDIRI DARI STRUKTUR KRIBRIFORM. C. POLA GLEASON 5 YANG TERDIRI DARI STRUKTUR SOLID. (A – C PEMBESARAN 40x10).

Pada penilaian Gleason score dalam penelitian ini tidak didapatkan nilai Gleason

score 5+3 = 8 (0 kasus) dan nilai Gleason score 3+5 = 8 hanya 1 kasus. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kryvenko *et al.* menyatakan bahwa pola Gleason score 5+3 = 8 hanya ditemukan pada 1 kasus dan Gleason score 3+5 = 8 ditemukan sebanyak 2 kasus pada sampel biopsi serta 3 kasus dengan Gleason score 5+3 = 8 dan 0 kasus untuk Gleason score 3+5 = 8 dari sampel prostatektomi radikal yang mereka teliti dengan total sampel sebanyak 40 kasus.²³ Namun dalam artikelnya, Huynh *et al.* menyebutkan walaupun angka kejadian adenokarsinoma prostat dengan nilai Gleason score 5+3 = 8 dan 3+5 = 8 lebih sedikit dari Gleason score 4+4 = 8, tetapi memiliki risiko kematian 2 kali lipat lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena adanya sifat agresif dari pola Gleason score 5.²⁴

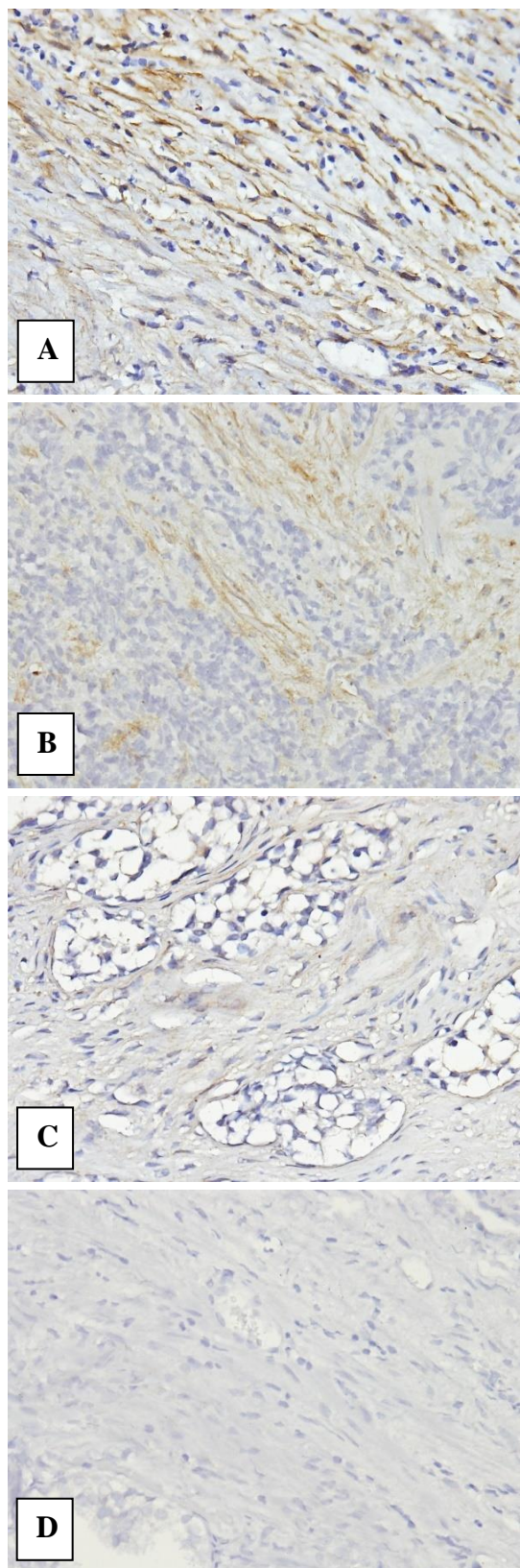
Nilai GrGp yang didapatkan pada penelitian ini juga mengikuti nilai Gleason score yang didapatkan, sehingga nilai GrGp yang paling banyak didapatkan merupakan GrGp 5 sebanyak 63,6% yang merupakan pengelompokkan nilai Gleason score dengan jumlah 9 – 10. Nilai ini sama dengan penelitian yang dilakukan di beberapa kota di Indonesia dengan nilai GrGp terbanyak adalah GrGp 5.^{15,18} Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Yusim *et al.* di negara Israel mendapatkan nilai GrGp terbanyak adalah GrGp 1 sebanyak 49,8%,¹⁴ dan penelitian yang dilakukan Knipper *et al.* di negara Jerman juga mendapatkan nilai GrGp terbanyak adalah GrGp 1 sebanyak 41,7%.²⁵

Terdapat perbedaan dengan nilai Gleason score dan GrGp dari kasus adenokarsinoma prostat yang didiagnosis pada penelitian ini dan kota – kota lain di Indonesia dengan negara maju. Hal ini disebabkan karena gejala klinis yang tidak khas dan kurangnya dilakukan skrining pada individu yang berisiko.^{20,26} Pada negara maju sudah marak dilakukan skrining untuk kasus adenokarsinoma prostat yang dianjurkan pada laki – laki usia 55 – 69 tahun serta individu yang berisiko lainnya.²⁷ Serta telah

ditunjang dengan fasilitas kesehatan yang memadai, sehingga dapat meningkatkan angka harapan hidup 5 tahun pasien adenokarsinoma prostat menjadi 83% - 93% jika dibandingkan dengan negara berkembang yang hanya sekitar 13% - 28%.^{19,20}

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi FAP positif di stroma tumor sebanyak 18 kasus (54,5%) dari total 33 kasus. Hasil dalam penelitian ini sedikit lebih tinggi dari pada hasil yang dilaporkan oleh Wu *et al.* dalam penelitiannya dengan total sampel sebanyak 130 kasus mendapatkan ekspresi FAP positif pada 54 kasus (41,5%).⁶ Kessel *et al.* dalam penelitiannya juga mendapatkan 2 kasus dari 5 kasus (40%) dari kasus adenokarsinoma prostat yang mereka periksa dengan ekspresi FAP positif.²⁸ Sedangkan Mona *et al.* yang meneliti ekspresi FAP pada berbagai tumor padat termasuk adenokarsinoma prostat mendapatkan hasil ekspresi FAP positif di stroma tumor sebanyak 108 kasus (76,6%) dari 141 kasus yang diteliti.²⁹

Ekspresi FAP positif ditemukan pada stroma tumor yang mengandung komponen CAF. Sesuai dengan literatur yang mengatakan komponen CAF ini yang berperan dalam memfasilitasi terjadinya kasus resistensi obat dan metastasis pada adenokarsinoma prostat.³⁰ Sesuai dengan penelitian dari Mona *et al.* yang menemukan nilai ekspresi FAP di stroma tumor berkorelasi dengan angka kejadian kasus metastasis.²⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Hintz *et al.* juga mendapatkan ekspresi yang berlebihan dari FAP pada kasus metastasis adenokarsinoma prostat.³¹ Vlachostergios *et al.* dalam penelitiannya juga mengatakan bahwa ekspresi kuat dari FAP berhubungan dengan sifat agresif dari suatu kanker dan sering dijumpai pada kasus – kasus CRPC.³² Hasil pewarnaan IHC FAP dapat dilihat pada gambar 2.



GAMBAR 2. GAMBARAN EKSPRESI FAP DI STROMA TUMOR ADENOKARSINOMA PROSTAT. A. EKSPRESI FAP DENGAN INTENSITAS KUAT. B. EKSPRESI FAP DENGAN INTENSITAS SEDANG. C. EKSPRESI FAP DENGAN INTENSITAS LEMAH. D. EKSPRESI FAP NEGATIF. (A-D PEMBESARAN 40X10).

Analisis Bivariat

Hubungan nilai Gleason score dengan ekspresi FAP pada adenokarsinoma prostat dapat dilihat pada tabel 2. Nilai Gleason score dikelompokkan menjadi *low grade* dan *high grade*.

TABEL 2. HUBUNGAN NILAI GLEASON SCORE DENGAN EKSPRESI FAP

Nilai Gleason score	Ekspresi FAP				Total f %	p-Value
	Negatif		Positif			
	f	%	f	%		
<i>Low Grade</i> GS	1	50%	1	50%	2 100%	1.000
<i>High Grade</i> GS	14	45,2%	17	54,8%	31 100%	

Pada tabel 2 terlihat bahwa didapatkan hasil ekspresi positif FAP pada 1 kasus (50%) dari 2 kasus *low grade* Gleason score dan 17 kasus (54,8%) ekspresi positif FAP dari 31 kasus *high grade* Gleason score adenokarsinoma prostat. Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai Gleason score dengan ekspresi FAP di stroma tumor. Ekspresi FAP sebagai penanda CAF ditemukan pada stroma adenokarsinoma prostat yang *low grade* Gleason score dan *high grade* Gleason score serta tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p > 0,05$. Sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Vlachostergios *et al.* mengatakan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi FAP dengan distribusi nilai Gleason score.³² Hal yang sama juga disampaikan oleh Geraschenko *et al.* dalam penelitiannya yang mendapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi FAP dengan nilai Gleason score dengan nilai $p > 0,05$.³³

Hubungan nilai GrGp dengan ekspresi FAP pada adenokarsinoma prostat dapat dilihat pada tabel 3. *Grade groups* dikelompokkan menjadi *low GrGp* dan *high GrGp*. Ekspresi positif FAP dinilai pada stroma tumor, dan FAP tidak diekspresikan pada sel tumor epitel.

TABEL 3. HUBUNGAN NILAI GRADE GROUPS DENGAN EKSPRESI FAP

Nilai Grade Groups	Ekspresi FAP				Total		P- Val ue
	Negatif		Positif				
	f	%	f	%	f	%	
Low GrGp	4	66,7%	2	33,3%	6	100%	0,3 75
High GrGp	11	40,7%	16	59,3%	27	100%	

Pada tabel 3 terlihat bahwa didapatkan hasil ekspresi positif FAP pada 2 kasus (33,3%) dari 6 kasus *low* GrGp dan 16 kasus (59,3%) kasus dengan ekspresi positif FAP dari 27 kasus *high* GrGp adenokarsinoma prostat. Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai GrGp dengan ekspresi FAP di stroma tumor adenokarsinoma prostat. Ekspresi FAP positif ditemukan pada *low* GrGp dan *high* GrGp serta tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p > 0,05$. Sesuai juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Pellinen yang mendapatkan hasil ekspresi FAP positif dari kelompok *low* GrGp dan *high* GrGp.³⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Dmochowska *et al.* juga menyimpulkan hasil ekspresi FAP positif ditemukan pada *low* GrGp dan *high* GrGp adenokarsinoma prostat.³⁵ Walaupun secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai GrGp dengan ekspresi FAP di stroma tumor, namun pada penelitian ini didapatkan hasil ekspresi FAP positif lebih banyak ditemukan pada kasus adenokarsinoma prostat yang *high* GrGp (59,3%) dari pada *low* GrGp (33,3%) dari masing – masing kelompok GrGp.

Nilai GrGp yang berdasarkan konferensi ISUP tahun 2014 telah digunakan sebagai faktor prognostik untuk adenokarsinoma prostat.³⁶ Namun ekspresi FAP sebagai penanda CAF bisa dijumpai pada semua tingkatan GrGp.^{34,35} Sehingga nilai ekspresi FAP perlu dipertimbangkan sebagai faktor prognostik baru untuk adenokarsinoma prostat. Seperti pada kepustakaan, nilai ekspresi FAP sebagai penanda CAF sudah sejak lama digunakan sebagai faktor prognostik untuk kasus *non-small cell lung carcinoma* dan *breast cancer*.¹³

Ekspresi FAP memiliki peran sebagai penanda CAF. Kepadatan CAF di stroma adenokarsinoma prostat berkaitan dengan hasil klinikopatologis yang buruk dan tingkat kekambuhan pasien adenokarsinoma prostat. *Cancer – associated fibroblast* dapat mengatur perkembangan dan kekambuhan adenokarsinoma prostat melalui modifikasi ECM, jalur pensinyalan PI3K-Akt-mTOR dan regulasi sitokeleton.⁶ sehingga ekspresi FAP dapat digunakan untuk faktor prognostik adenokarsinoma prostat, dimana angka kejadian kekambuhan dan metastasis sering terjadi pada kasus adenokarsinoma prostat dengan ekspresi FAP positif.^{32,34}

IV. KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Adenokarsinoma prostat paling banyak ditemukan pada kelompok usia 61 – 70 tahun dengan rata – rata usia 67,85 tahun. *High grade* Gleason score merupakan nilai Gleason score yang paling banyak yaitu 31 kasus (93,9%). *High* GrGp merupakan nilai GrGp terbanyak dengan 27 kasus (81,8%). Ekspresi FAP positif di stroma tumor ditemukan sebanyak 18 kasus (54,5%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai Gleason score dengan ekspresi FAP di stroma tumor, dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai *grade groups* dengan ekspresi FAP di stroma tumor. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang hubungan ekspresi FAP dengan faktor prognostik lainnya dan *follow up* pasien pasca tindakan / perawatan untuk mengetahui peranan FAP sebagai faktor prognostik pada adenokarsinoma prostat, dengan proporsi jumlah sampel yang seimbang untuk mengamati kemaknaan hubungan Gleason score dan GrGp dengan ekspresi FAP di stroma adenokarsinoma prostat.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Sutnick AI, Gunawan S. Cancer in Indonesia. Globocan 2020. 2021;360 indonesia.
- [2]. Putriyuni A, Oktora MZ, Nurwiyeni N, Tofrizal T. Potential Forkhead Box O 3a as Prognostic Biomarker in Prostate Cancer. Proc 1st Int Conf

- Heal Sci Biotechnol (ICHB 2021). 2022;47(Ichb 2021):19–23.
- [3]. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021;7(1).
- [4]. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365–80.
- [5]. Netto GJ, Amin MB, Kench JG. Tumor of the prostate. in: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Urinary and male genital tumours* [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2022.
- [6]. Wu Z, Shi J, Lai C, Li K, Li K, Li Z, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer patients. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2021;39(7):433.e17-433.e23.
- [7]. Adamaki M, Zoumpourlis V. Prostate Cancer Biomarkers: From diagnosis to prognosis and precision-guided therapeutics. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;228:107932.
- [8]. Owen JS, Clayton A, Pearson HB. Cancer-Associated Fibroblast Heterogeneity, Activation and Function: Implications for Prostate Cancer. *Biomolecules*. 2023;13(1):1–45.
- [9]. Boudadi K, Antonarakis ES. Resistance to novel antiandrogen therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2016;10:1–9.
- [10]. Nurmik M, Ullmann P, Rodriguez F, Haan S, Letellier E. In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. *Int J Cancer*. 2020;146(4):895–905.
- [11]. Bonollo F, Thalmann GN, Julio MK De, Karkampouna S. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts in Prostate Cancer Tumorigenesis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1–28.
- [12]. Clark KC, Wu Y, Taylor RA, Daly RJ. Novel Therapeutic Targets and Biomarkers Associated with Prostate Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs). *Crit Rev Oncog*. 2022;27(1):1–24.
- [13]. Paulsson J, Micke P. Prognostic relevance of cancer-associated fibroblasts in human cancer. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2014;25:61–8.
- [14]. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabweesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–6.
- [15]. Rizky Prasetya G, Saraswati M, Rizal AH, Hamid A, BRE, Matondang S. Clinicopathological Profile of Prostate Adenocarcinoma Cases at Cipto Mangunkusumo Hospital in 2010-2019 with Special Overview of Robotic Biopsy. *Maj Patol Indones*. 2022;31(3):462–70.
- [16]. Murtiyani S, S. Hernowo B, Suryanti S. Hubungan CXC Chemokine Receptor 4 (CXCR4) dan Matrix Metalloproteinase 9 (MMP 9) dengan Kemampuan Metastasis Adenokarsinoma Prostat. *J Kedokt Yars*. 2019;27(1):024–34.
- [17]. Nurlaili R, Apriyani N, Saleh MI. Ekspresi alpha methylacyl co-a racemase (amacr) pada adenokarsinoma prostat dan high grade prostatic intraepithelial neoplasia (hgpin). *J Kedokt dan ...* [Internet]. 2017;4(2):76–82.
- [18]. Oktavia R. Profil_Histopatologik_Adenokarsinoma_Prostat_di_La. 2017;9(Supplement 1):99–106.
- [19]. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63–89.
- [20]. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(13):5137–41.
- [21]. Myint ZW, Sun RC, Hensley PJ, James AC, Wang P, Strup SE, et al. Evaluation of glutaminase expression in prostate adenocarcinoma and correlation with clinicopathologic parameters. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).
- [22]. Predeville S, Nesbitt ME, Evans AJ, Fleshner NE, van der Kwast TH. Variant Histology and Clinicopathological Features of Prostate Cancer in Men Younger than 50 Years Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 2017;198(1):79–85.
- [23]. Kryvenko ON, Williamson SR, Schwartz LE, Epstein JI. Gleason score 5 + 3 = 8 (grade group 4) prostate cancer—a rare occurrence with contemporary grading. *Hum Pathol* [Internet]. 2020;97:40–51.
- [24]. Huynh MA, Chen MH, Wu J, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico A V. Gleason Score 3 + 5 or 5 + 3 versus 4 + 4 Prostate Cancer: The Risk of Death. *Eur Urol* [Internet]. 2016;69(6):976–9.
- [25]. Knipper S, Preisser F, Mazzone E, Mistretta FA, Tian Z, Briganti A, et al. Contemporary Comparison of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Prostate Ductal Carcinoma and Acinar Adenocarcinoma: A Population-Based Study. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2019;17(3):231-237.e2.
- [26]. Patil N, Gaitonde K. Clinical perspective of prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25(3):103–8.
- [27]. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12).
- [28]. Kessel K, Seifert R, Weckesser M, Boegemann M, Huss S, Kratochwil C, et al. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging. *Ann Nucl Med* [Internet].

- 2022;36(3):293–301.
- [29]. Mona CE, Benz MR, Hikmat F, Grogan TR, Lueckerath K, Razmaria A, et al. Correlation of ⁶⁸Ga-FAPi-46 PET biodistribution with FAP expression by immunohistochemistry in patients with solid cancers: a prospective translational exploratory study. *J Nucl Med*. 2022;63(7):1021–6.
- [30]. Ortiz-Otero N, Clinch AB, Hope J, Wang W, Reinhart-King CA, King MR. Cancer associated fibroblasts confer shear resistance to circulating tumor cells during prostate cancer metastatic progression. *Oncotarget*. 2020;11(12):1037–50.
- [31]. Hintz HM, Gallant JP, Vander Griend DJ, Coleman IM, Nelson PS, LeBeau AM. Imaging Fibroblast Activation Protein Alpha Improves Diagnosis of Metastatic Prostate Cancer with Positron Emission Tomography. *Clin Cancer Res*. 2020;26(18):4882–91.
- [32]. Vlachostergios PJ, Karathanasis A, Tzortzis V. Expression of Fibroblast Activation Protein Is Enriched in Neuroendocrine Prostate Cancer and Predicts Worse Survival. *Genes (Basel)*. 2022;13(1).
- [33]. Gerashchenko G V., Grygoruk O V., Kononenko OA, Gryzodub OP, Stakhovsky EO, Kashuba VI. Expression pattern of genes associated with tumor microenvironment in prostate cancer. *Exp Oncol*. 2018;40(4):315–22.
- [34]. Pellinen T, Sandeman K, Blom S, Turkki R, Hemmes A, Välimäki K, et al. Stromal FAP Expression is Associated with MRI Visibility and Patient Survival in Prostate Cancer. *Cancer Res Commun*. 2022;2(3):172–81.
- [35]. Dmochowska N, Milanova V, Mukkamala R, Chow KK, Pham NTH, Srinivasarao M, et al. Nanoparticles Targeted to Fibroblast Activation Protein Outperform PSMA for MRI Delineation of Primary Prostate Tumors. *Small*. 2023;19(21):1–28.
- [36]. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi AB, et al. Prostate cancer: From Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):433–40.