

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker prostat adalah jenis kanker yang tumbuh di kelenjar prostat, yang merupakan organ reproduksi pria yang terletak di bawah kandung kemih (Larasati, 2019). Menurut data Global Cancer Observatory, pada tahun 2022, kanker prostat menunjukkan angka insidensi yang signifikan di seluruh dunia, dengan jumlah kasus yang terdiagnosis mencapai 1,466,680 pada pria. Angka standar usia yang diadaptasi secara global untuk insidensi kanker prostat adalah 29.4 per 100,000 penduduk. Selain itu, risiko kumulatif terdiagnosis kanker prostat dari lahir hingga usia 74 tahun adalah 3.68%. Data menunjukkan bahwa kanker prostat menduduki peringkat tinggi dalam prevalensi, menjadikannya salah satu jenis kanker yang paling umum di kalangan pria. Dari segi mortalitas, jumlah kematian akibat kanker prostat mencapai 396,792 pada tahun yang sama, dengan angka standar usia untuk mortalitas di seluruh dunia sebesar 7.3 per 100,000 penduduk. Risiko kumulatif untuk meninggal akibat kanker prostat dari lahir hingga usia 74 tahun tercatat sebesar 0.61% (Bray dkk., 2024).

Insiden kanker prostat di Indonesia lebih rendah secara relatif dibandingkan dengan negara-negara barat, tetapi dalam beberapa dekade terakhir terdapat peningkatan insiden. Data di Indonesia berbeda dengan data dari negara-negara maju yang melaporkan rasio pasien dengan kanker prostat yang terlokalisasi dengan angka kejadian lebih tinggi dibandingkan dengan metastasis. Sekitar 50% pasien kanker prostat di Indonesia datang dengan kanker prostat yang telah metastasis. Dalam waktu lima tahun dari tahun 2008 sampai 2012, kasus kanker prostat termasuk dalam 10 kasus kanker terbanyak di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta yang merupakan Rumah Sakit pusat rujukan nasional (Ferry dkk., 2022)

Selain dampak kesehatan, kanker prostat juga membawa dampak ekonomi dan sosial yang signifikan bagi penderita dan keluarganya. Biaya pengobatan yang tidak murah serta menurunnya produktivitas penderita dapat memberatkan beban finansial. Di sisi lain, kanker prostat juga dapat mengganggu kualitas hidup penderita dan mempengaruhi relasi sosial serta psikologis mereka (Fernando dkk., 2023; Smith dkk., 2019)

Salah satu faktor penting yang dikaitkan dengan progresivitas dan prognosis kanker prostat adalah ekspresi protein arginase 2. Arginase 2 merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme arginin, salah satu asam amino esensial yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan pembelahan sel. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi ARG2 yang tinggi dapat menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel-sel kanker prostat, sehingga dapat berperan sebagai penghambat pertumbuhan kanker. Dengan demikian, ARG2 dapat dijadikan sebagai penanda prognostik pada kanker prostat (J. Li dkk., 2024). Hal ini tidak sejalan dengan review yang dilakukan Niu dkk. yang mengungkapkan bahwa arginase (ARG1 dan ARG2) berperan dalam mempromosikan perkembangan sel kanker. (Niu dkk., 2022)

Di sisi lain, infiltrasi limfosit tumor juga merupakan parameter penting yang dapat dijadikan indikator prognosis pada kanker prostat. Limfosit yang menginfiltrasi tumor,

terutama limfosit T sitotoksik, berperan penting dalam respons imun antitumor dan dapat memengaruhi luaran klinis penderita kanker prostat (Grzywa dkk., 2020). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi ARG2 yang tinggi dapat memengaruhi infiltrasi dan aktivitas limfosit dalam tumor, namun hubungannya dengan kanker prostat belum sepenuhnya dipahami.

Dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara ekspresi ARG2 dan infiltrasi limfosit tumor dengan derajat keganasan (*Grade Group*) pada adenokarsinoma prostat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan suatu pernyataan penelitian:

Bagaimana hubungan ekspresi Arginase 2 dan infiltrasi limfosit tumor dengan derajat keganasan (*Grade Group*) pada adenokarsinoma prostat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Menilai hubungan ekspresi ARG2 dan infiltrasi limfosit tumor dengan derajat keganasan (*Grade Group*) pada adenokarsinoma prostat.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menentukan skor Gleason adenokarsinoma prostat.
- Menentukan skor ekspresi ARG2 pada sediaan adenokarsinoma prostat.
- Menentukan skor infiltrasi limfosit tumor (TILs) pada sediaan adenokarsinoma prostat.
- Menilai hubungan ekspresi ARG2 berdasarkan skor Gleason adenokarsinoma prostat.
- Menilai hubungan skor infiltrasi limfosit tumor (TILs) berdasarkan skor Gleason adenokarsinoma prostat.
- Menilai hubungan ekspresi ARG2 berdasarkan skor infiltrasi limfosit tumor (TILs) pada adenokarsinoma prostat.

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang diajukan, hipotesis dalam penelitian ini adalah:

- Terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat ekspresi Arginase 2 dengan derajat keganasan (*Grade Group*) pada penderita adenokarsinoma prostat.
- Terdapat hubungan yang signifikan antara persentase infiltrasi limfosit tumor (TILs) dengan derajat keganasan (*Grade Group*) pada adenokarsinoma prostat.

- Terdapat hubungan yang signifikan secara spasial antara tingkat ekspresi Arginase 2 dengan kepadatan infiltrasi limfosit tumor (TILs) pada jaringan adenokarsinoma prostat.

1.5 Manfaat Penelitian

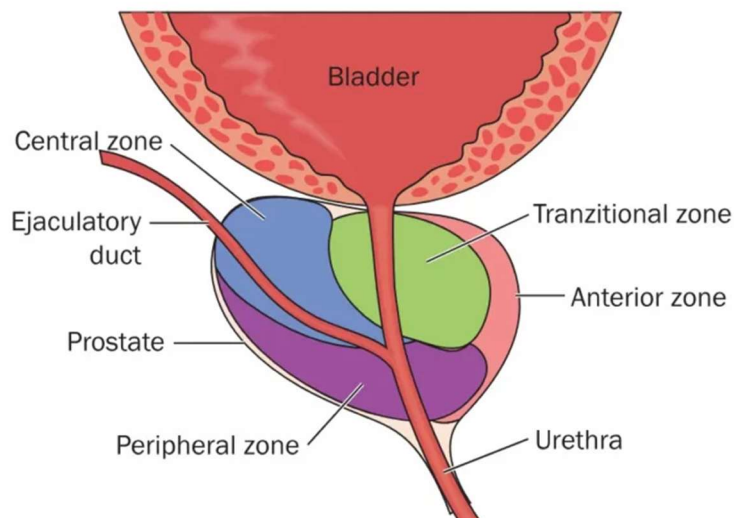
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat, baik dari segi teoritis maupun praktis, yaitu:

- Memberikan informasi mengenai hubungan ekspresi ARG2 dengan infiltrasi limfosit tumor pada adenokarsinoma prostat.
- Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengembangan modalitas diagnosis dan prognosis kanker prostat.
- Temuan hubungan antara ARG2 dan infiltrasi limfosit tumor pada kanker prostat dapat menjadi landasan untuk mengembangkan terapi imunomodulator dan target terapeutik baru dalam penanganan kanker prostat.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Histology Kelenjar Prostat

Secara anatomis, kelenjar prostat terletak di ruang subperitoneal, diapit antara diafragma panggul dan rongga peritoneum. Prostat terposisi posterior terhadap simpisis pubis, anterior terhadap rektum, dan inferior terhadap kandung kemih, sebuah lokasi yang strategis untuk pemeriksaan palpasi digital. Klasiknya, kelenjar prostat digambarkan berbentuk walnut, dengan bentuk kerucut yang mengelilingi uretra proksimal saat keluar dari kandung kemih (Lee dkk., 2011).



Gambar 1: Anatomi Prostat

Kelenjar prostat memiliki beberapa bagian, yaitu dasar, puncak, permukaan anterior, posterior, dan inferior-lateral. Dasar kelenjar prostat terikat pada leher kandung kemih, sementara uretra prostat melewati bagian tengahnya, dekat permukaan anterior yang sempit dan melengkung. Puncak kelenjar prostat terletak pada permukaan superior diafragma urogenital, di mana ia berkontak dengan permukaan medial otot levator ani. Permukaan posterior berbentuk segitiga dan datar, serta terletak pada dinding anterior rektum. Permukaan inferior-lateral bergabung dengan permukaan anterior dan berada pada fascia levator ani di atas diafragma urogenital (Lee dkk., 2011).

Kelenjar prostat manusia tersusun atas komponen glandular dan stromal yang saling berintegrasi dalam sebuah pseudokapsul. Bagian dalam kapsul prostat terdiri dari otot polos, dengan lapisan luar yang terbentuk dari kolagen. Terdapat dua area anatomi yang rentan pada kapsul prostat: di puncak kelenjar dan pada tempat masuknya duktus ejakulatori. Di daerah tersebut, penentuan stadium patologis adenokarsinoma prostat dapat menjadi sulit dilakukan. Pasokan saraf prostat berasal dari pleksus prostat, sementara suplai arteri berasal dari cabang arteri iliak interna. Sebagian besar sistem limfatik dari prostat mengalir ke nodus limfe iliak internal (Lee dkk., 2011).

Arsitektur histologis kelenjar prostat ditandai dengan struktur duktus dan kelenjar yang bercabang. Setiap kelenjar atau duktus dilapisi oleh dua lapis sel, yaitu lapisan sel

kolumnar sekretorik yang melapisi lumen serta lapisan sel basal yang terletak di bawahnya. Lumen dari kelenjar prostat dan duktus yang normal sering mengandung konkresio eosinofilik multilaminat yang disebut corpora amylacea, yang cenderung semakin umum ditemukan pada pria yang lebih tua. Selain itu, terdapat pula kalkuli yang lebih besar dari corpora amylacea, yang cenderung berada di duktus yang melintasi panjang kapsul, sehingga memisahkan zona transisi dan zona perifer (Peng dkk., 2011).

2.2 Kanker Prostat dan Faktor Resikonya

Kanker prostat adalah proliferasi tidak terkendali dari sel di dalam kelenjar prostat. Proliferasi tidak terkendali ini lebih disebabkan oleh beberapa faktor daripada faktor tunggal (Ferry dkk., 2022).

2.2.1 Usia

Kanker prostat sering ditemukan pada laki-laki yang berusia lanjut. Semakin tinggi usia pasien, semakin rendah tingkat kelangsungan hidupnya. Oleh karena itu, usia menjadi salah satu faktor penentu utama dalam pemilihan terapi. Meningkatnya kejadian kanker prostat pada pasien lanjut usia juga disebabkan oleh peningkatan cakupan pemeriksaan PSA dan harapan hidup yang lebih tinggi di masyarakat. Risiko terjadinya kanker prostat mulai meningkat setelah usia 40 tahun. Studi pada pasien di Rumah Sakit Umum Sardjito, Yogyakarta menunjukkan bahwa peningkatan usia juga meningkatkan risiko skor Gleason yang lebih tinggi (Ferry dkk., 2022).

2.2.2 Riwayat Keluarga

Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa memiliki kerabat dekat dengan kanker prostat dapat meningkatkan risiko individu menjadi sekitar dua hingga tiga kali lipat dari rata-rata. Risiko ini semakin tinggi jika kanker muncul lebih awal pada kerabat dan jika ada beberapa kerabat yang terkena. Penelitian genetika telah mengidentifikasi pola pengelompokan familial dari kanker prostat, yang mengindikasikan adanya keterlibatan mutasi genetik penetrasi tinggi yang diturunkan secara Mendelian. Namun, gen-gen spesifik dan perubahan urutan genetik yang bertanggung jawab atas mutasi penetrasi tinggi ini belum sepenuhnya dipahami. Perkiraan saat ini adalah bahwa faktor genetik penetrasi tinggi hanya bertanggung jawab atas tidak lebih dari 10% dari seluruh kasus kanker prostat (Gann, 2002).

2.2.3 Ras

Perbedaan risiko kanker prostat di antara kelompok ras dapat mencerminkan tiga faktor: perbedaan paparan, seperti perbedaan diet; perbedaan dalam deteksi; dan perbedaan genetik. Kanker prostat paling banyak terjadi pada pria Afrika-Amerika, yang memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan pria Amerika-Kulit Putih. Namun, perbedaan ras mungkin juga mencerminkan perbedaan dalam akses ke perawatan, perbedaan dalam keputusan untuk mencari perhatian medis dan tindak lanjut, serta perbedaan frekuensi alel mikrosatelit di lokus reseptor androgen atau variasi polimorfik (Bostwick dkk., 2004).

2.2.4 Hormonal

Androgen secara signifikan mempengaruhi laju pertumbuhan kanker prostat, dan progresi kanker prostat dari bentuk pra-klinis ke bentuk yang secara klinis signifikan dapat dihasilkan sebagian dari gangguan metabolisme androgen. Konsentrasi testosteron yang meningkat dan metabolitnya, dihidrotestosteron, dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan risiko kanker prostat, meskipun hasilnya tidak selalu konsisten. Kadar hormon dapat dipengaruhi oleh faktor endogen maupun eksogen (Bostwick dkk., 2004).

2.2.5 Diet

Penelitian telah mengidentifikasi beberapa jenis makanan yang diduga berpengaruh terhadap kejadian kanker prostat. Sebuah meta-analisis tahun 2016 melaporkan adanya hubungan positif antara konsumsi alkohol dengan kejadian kanker prostat. Di sisi lain, konsumsi makanan tinggi lemak dan daging merah tidak terbukti memiliki hubungan yang signifikan. Produk berbasis susu menunjukkan hubungan yang lemah dengan risiko kanker prostat. Sementara itu, konsumsi makanan berbasis kedelai diduga dapat menurunkan risiko kanker prostat, meskipun ada peningkatan kejadian kanker jenis high-risk. Lebih lanjut, sebuah telaah sistematis dan meta-analisis pada tahun 2021 menemukan bahwa konsumsi kopi dalam dosis tinggi dapat menurunkan risiko kanker prostat berdasarkan hasil 16 studi kohort prospektif. Selain itu, tinjauan sistematis lain melaporkan peran teh hijau dalam menurunkan nilai PSA, meskipun dampak klinis terhadap kanker prostat masih belum jelas (Ferry et al., 2022).

2.2.6 Obesitas

Studi yang luas telah dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara obesitas, tinggi badan, dan risiko kanker prostat. Namun, hasil studi-studi tersebut tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara obesitas atau tinggi badan dengan risiko kanker prostat. Tinggi badan dewasa sebenarnya dihipotesiskan berperan penting, karena dipengaruhi oleh nutrisi selama masa kanak-kanak. Namun, tinggi badan tercapai tidak berkorelasi dengan kadar faktor pertumbuhan insulin-like 1 pada orang dewasa, yang telah dikaitkan dengan risiko kanker prostat. Kurangnya hubungan antara obesitas dan kanker prostat ini mengherankan, karena obesitas menurunkan kadar globulin pengikat hormon seks, yang dapat meningkatkan kadar testosteron bebas, serta meningkatkan insulin dan IGF-1 bebas, yang keduanya merupakan mitogen prostat yang berpotensi penting. Penelitian tentang distribusi lemak tubuh, sebagai lawan dari total lemak tubuh, masih sangat terbatas. Lemak abdominal menarik perhatian khusus karena memiliki efek metabolik yang berbeda dari lemak subkutan. Selain itu, hipotesis menyebutkan bahwa aktivitas fisik, selain efek menguntungkannya pada lemak tubuh, juga dapat mengurangi risiko kanker prostat. Namun, data yang ada saat ini belum konklusif, mungkin karena kesulitan dalam mengukur aktivitas fisik pada populasi studi atau penilaian aktivitas pada periode waktu yang kurang tepat (Gann, 2002).

2.2.7 Faktor Lingkungan

Senyawa kimia pengganggu endokrin (EDC) telah menerima banyak perhatian sebagai agen lingkungan yang dapat mempengaruhi aktivitas hormon secara positif atau negatif, dan akhirnya berdampak pada reproduksi, perkembangan, dan/atau karsinogenesis, terutama pada organ-organ reproduksi. EDC dapat mempengaruhi aktivitas estrogen, androgen, dan/atau tiroid. Meskipun sebagian besar EDC yang diteliti adalah agonis estrogen, EDC lain juga dapat mempengaruhi aktivitas hormon lain seperti antagonis androgen. Paparan EDC dapat terjadi melalui konsumsi makanan atau air, maupun inhalasi. Individu dengan kadar estrogen atau androgen endogen yang tinggi mungkin lebih rentan terhadap efek EDC. Kadmium, sebagai kontaminan lingkungan, juga telah dikaitkan dengan kanker prostat, meskipun potensi karsinogeniknya dapat dimodifikasi oleh zinc (Bostwick dkk., 2004).

2.3 Pathogenesis Kanker Prostat

Peran Peradangan Kronis dan Infeksi

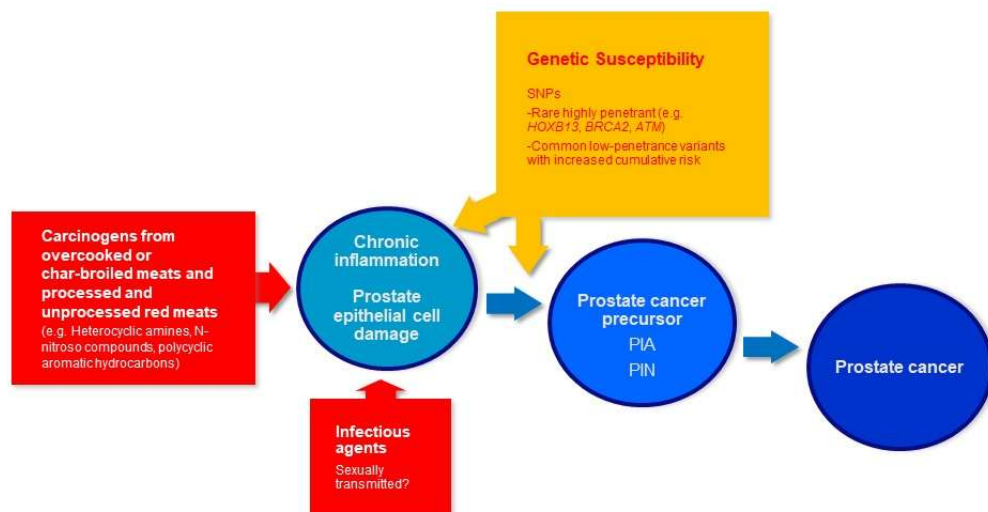
Peradangan kronis sangat sering ditemukan pada jaringan prostat yang jinak. Apakah infeksi dan/atau peradangan yang melibatkan prostat merupakan penyebab kanker prostat masih belum jelas dan terus diteliti. Epitel prostat di sekitar area peradangan seringkali atrofi tetapi sangat proliferasif dibandingkan dengan epitel lumen di sekitarnya yang tidak meradang (Sfanos dkk., 2018). Area ini disebut "atrofi inflamasi proliferasif" dan dianggap sebagai lesi faktor risiko untuk karsinogenesis prostat. Terkadang, lesi ini bergabung dan berpotensi berkembang menjadi neoplasia intraepitel prostat derajat tinggi (HGPIN), atau lebih jarang langsung menjadi lesi adenokarsinoma kecil. Sebagian dari lesi tersebut menunjukkan hipermetilasi somatik *GSTP1* yang juga ditemukan pada HGPIN dan karsinoma (Nakayama dkk., 2003). Studi yang mencoba membangun hubungan patogenetik antara peradangan kronis, agen mikroba (termasuk infeksi menular seksual), atrofi, dan karsinogenesis prostat masih terus dilakukan.

Perubahan Somatik yang Mendorong Inisiasi dan Progresi Penyakit

Studi genomik skala besar, termasuk studi The Cancer Genome Atlas (TCGA), telah mengungkap lebih lanjut lanskap molekuler dari perubahan DNA somatik pada kanker prostat (Cancer Genome Atlas Research Network, 2015). Aktivasi ekspresi berlebih *MYC*, pemendekan telomer, inaktivasi *GSTP1* dan gen lainnya melalui hipermetilasi pulau CpG, serta fusi gen yang melibatkan faktor transkripsi ETS (misalnya *TMPRSS2::ERG*) termasuk perubahan molekuler paling umum yang terkait dengan inisiasi kanker prostat. Faktor ETS yang digerakkan oleh androgen merupakan pendorong onkogenik utama pada 25–50% kasus kanker prostat. Separuh dari kasus adenokarsinoma asinar prostat lainnya didorong oleh mutasi somatik yang melibatkan *FLI1*, *SPOP*, *FOXA1*, atau *IDH1*, yang saling eksklusif dengan penataan ulang ETS dan satu sama lain (Tomlins dkk., 2005).

Perolehan mutasi 8q24 (termasuk *MYC*), kehilangan *PTEN*, inaktivasi *TP53*, serta mutasi tambahan dan peristiwa hipermetilasi terkait dengan progresi penyakit. Perubahan jumlah salinan somatik sering terjadi pada kanker prostat primer dan

metastatik. Akumulasi perubahan tersebut dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk, menunjukkan bahwa ketidakstabilan genetik merupakan pendorong utama progresi kanker prostat (Taylor dkk., 2010).



Gambar 2: Patogenesis Kanker Prostat

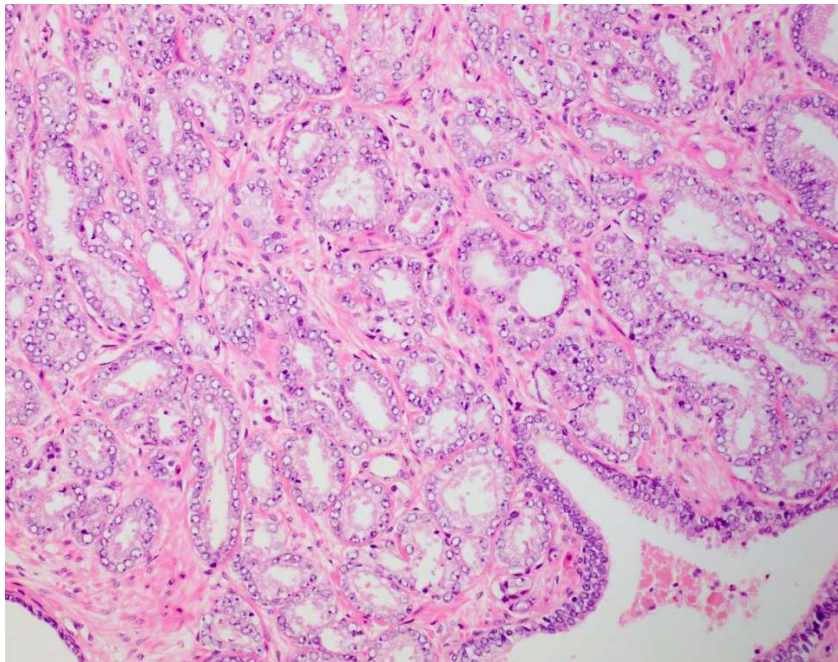
Pada kanker prostat metastatik, penyakit ini hampir selalu sensitif terhadap deprivasi androgen atau blokade reseptor androgen (AR) pada awalnya, tetapi sebagian besar kasus akhirnya akan berkembang menjadi kanker prostat resisten kastrasi (CRPC). Transisi ini dikaitkan dengan amplifikasi gen *AR*, mutasi, atau penataan ulang, dan/atau aktivasi varian splice *AR* (Y. Li dkk., 2020), menunjukkan bahwa *AR* tetap menjadi pendorong utama penyakit stadium lanjut. Pada sebagian kecil kasus, resistensi kastrasi terjadi akibat transdiferensiasi menjadi fenotipe *AR*-negatif, dengan beberapa kasus menunjukkan spektrum diferensiasi neuroendokrin, termasuk karsinoma neuroendokrin sel kecil (SCNEC) (Rickman dkk., 2017).

Terakhir, hingga 20% karsinoma prostat metastatik tampaknya memiliki perubahan germline atau somatik pada gen perbaikan DNA yang terlibat dalam perbaikan rekombinasi homolog (HRR), perbaikan ketidakcocokan, dan lainnya (misalnya *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *FANCI*, *PALB2*, *MSH2*) (Robinson dkk., 2015). Cacat HRR dapat membuat kanker prostat rentan terhadap penghambatan polimerase poli (ADP-ribosa) (PARP), sedangkan cacat perbaikan ketidakcocokan dapat membuatnya sensitif terhadap penghambat titik pemeriksaan imun. Temuan ini mendorong rekomendasi pedoman saat ini untuk pengujian germline dan/atau somatik terhadap cacat perbaikan DNA pada pria dengan tumor primer agresif dan pria dengan kanker prostat metastatik (Giri dkk., 2020).

2.4 Gambaran Histopatologi Kanker Prostat

Diagnosis kanker prostat biasanya ditentukan melalui analisis histopatologi yang dilakukan pada spesimen biopsi jarum prostat. Proses diagnostik ini mempertimbangkan kombinasi karakteristik spesifik, termasuk arsitektur dan sitologi, untuk mengidentifikasi adanya perubahan neoplastik dalam jaringan prostat (Magi-Galluzzi, 2018). Fitur histologis yang serupa juga dapat dimanfaatkan untuk mengidentifikasi adenokarsinoma asinar pada spesimen prostatektomi radikal dan reseksi transuretra, meskipun beberapa pola lebih mudah dinilai pada spesimen yang lebih besar. Sejumlah kriteria diagnostik dan fitur pendukung telah direkomendasikan, namun hanya sedikit yang benar-benar spesifik. Kriteria mikroskopik untuk menegaskan diagnosis karsinoma prostat dapat dikategorikan menjadi mayor dan minor (Thorson & Humphrey, 2000). Perubahan mayor meliputi perluasan dan disorganisasi kelenjar, hilangnya lapisan basal, atipia inti, dan peningkatan rasio inti sitoplasma (Humphrey, 2007). Pola pertumbuhan infiltratif biasanya terdiri dari kelenjar atipikal kecil yang tersebar di antara kelenjar jinak yang lebih besar, lebih kompleks, dan sering lebih pucat. Adanya kelenjar yang padat dalam susunan linear yang melintasi lebar inti biopsi harus menimbulkan kecurigaan adanya keganasan. Sel tunggal, sel yang tersusun dalam tali, dan kelenjar bercampur dan kribriiformis adalah pola invasi yang kurang umum namun khas pada karsinoma prostat derajat tinggi. Nukleolus yang mencolok merupakan temuan umum pada kanker prostat; pembesaran inti sering merupakan kriteria yang membantu, tetapi nilai diagnostiknya tidak setinggi kehadiran nukleolus yang mencolok. Dalam kasus yang menantang, tidak adanya sel basal dapat dikonfirmasi dengan pewarnaan imunohistokimia untuk penanda sel basal seperti sitokeratin berbobot molekul tinggi atau p63 (Humphrey, 2007; Magi-Galluzzi, 2018). Kriteria minor meliputi sitoplasma amfofilik, hiperkromasia inti, bahan eosinofilik amorfus intraluminal, kristaloid intraluminal, sekresi mukus berwarna biru-kehijauan, kedekatan dengan neoplasia intraepitelial prostat derajat tinggi, dan celah retraksi periasiner (Varma dkk., 2002). Keberadaan badan amiloid, kelenjar atrofik, inflamasi yang signifikan, dan kelenjar atipikal yang menyatu dengan kelenjar jinak, merupakan ciri-ciri yang kurang mendukung diagnosis adenokarsinoma asinar prostat (Magi-Galluzzi, 2018).

Hanya beberapa fitur yang patognomonik untuk kanker prostat: invasi perineural, glomerulasi, dan fibroplasia mukoid. Invasi perineural terjadi ketika sel-sel kanker menyebar sepanjang selubung saraf. Glomerulasi adalah ketika struktur kelenjar menyusut dan menjadi lebih padat, membentuk suatu struktur yang menyerupai glomerulus ginjal pada mikroskopi. Mucinous fibroplasia adalah karakteristik dari jaringan ikat fibrosa yang sangat tipis dan longgar dengan pertumbuhan fibroblast yang masuk ke dalamnya (Baisden dkk., 1999; Epstein, 2004).



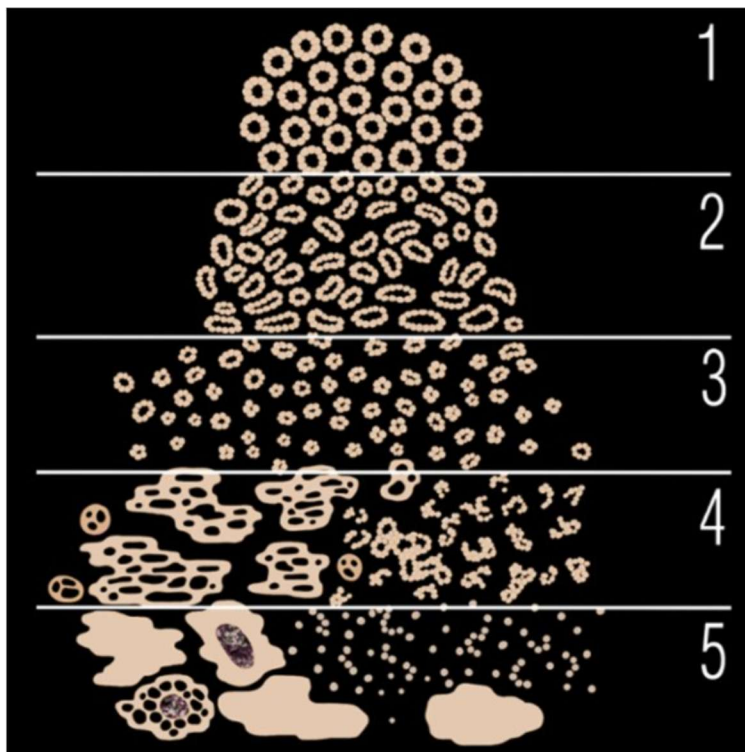
Gambar 3: Histopatologi Adenokarsinoma Prostat

Kanker adenokarsinoma prostat dapat menyebar di luar prostat melalui invasi langsung ke organ dan jaringan sekitar, penyebaran limfatik ke kelompok kelenjar getah bening, atau penyebaran hematogen ke organ-organ yang jauh. Perpanjangan di luar prostat dapat diidentifikasi secara histologis melalui invasi langsung ke lemak periprostat atau melampaui bidang lemak, keterlibatan bundel saraf dorsolateral, atau pembengkakan karsinoma melampaui kontur prostat normal (Wheeler dkk., 1998). Diagnosis invasi vesikel seminal memerlukan keterlibatan dinding otot, dengan hanya bagian ekstraprostat vesikel seminal yang dianggap positif. Invasi ke vesikel seminal dapat terjadi langsung dari prostat, melalui jaringan ekstraprostat atau secara diskontinyu sebagai metastasis (Ohori dkk., 1993). Keterlibatan langsung pada kandung kemih, jaringan lunak pelvis, dan rektum dapat terjadi pada kanker stadium lanjut. Kanker prostat menyebar melalui sistem limfatik ke kelenjar getah bening regional dan cenderung bermetastasis hematogen ke tulang. Ketika terdapat penyakit nodus, keterlibatan biasanya paling sering pada kelenjar getah bening iliak eksternal, iliak internal, obturator, dan presacral. Kanker stadium lanjut dapat menyebar ke situs viseral, termasuk hati, paru-paru, dan otak (Gandaglia dkk., 2014).

Imunohistokimia dapat digunakan untuk meningkatkan akurasi diagnostik biopsi prostat atau mengidentifikasi metastasis kanker prostat di organ lain (Epstein dkk., 2014). Panel penanda biasanya direkomendasikan, namun perlu diperhatikan bahwa diagnosis patologis adenokarsinoma prostat terutama didasarkan pada ciri-ciri histologis.

Sejumlah penanda spesifik prostat dapat digunakan untuk menentukan apakah suatu karsinoma berasal dari prostat. Di antara mereka, PSA paling dikenal; namun, NKX3-1 memiliki sensitivitas dan spesifisitas jauh lebih baik untuk adenokarsinoma prostat

(Epstein dkk., 2014). ERG positif pada < 50% kasus adenokarsinoma prostat dan bahkan dalam proporsi lebih rendah pada populasi Asia; sensitivitasnya yang rendah membatasi kegunaannya dalam biopsi prostat (Suh dkk., 2012). AMACR telah banyak digunakan untuk diagnosis kanker prostat pada biopsi jarum inti karena ekspresinya yang lebih tinggi pada adenokarsinoma daripada epitel jinak di prostat. Namun, AMACR memiliki nilai terbatas dalam mengidentifikasi metastasis kanker prostat karena karsinoma lain juga dapat positif untuk AMACR. Penanda sel basal biasanya tidak terdeteksi pada adenokarsinoma prostat invasif. Koktail antibodi yang mencakup AMACR, p63, dan sitokeratin berat molekul tinggi sering digunakan pada biopsi prostat, terutama untuk fokus kecil sel abnormal (Shah dkk., 2002).



Gambar 4: Pola Grade Gleason

Sistem penilaian Gleason telah lama menjadi standar untuk menilai kanker prostat di seluruh dunia. Selama 50 tahun terakhir, sistem ini telah mengalami beberapa penyesuaian, dengan pembaruan terbaru setelah konferensi konsensus Masyarakat Internasional Patologi Urologi pada tahun 2005, 2014, dan 2019, serta makalah putih yang dipublikasikan oleh Masyarakat Patologi Genitourinaria pada tahun 2019. Studi validasi setelah revisi tahun 2005 dan 2014 secara konsisten membuktikan bahwa skor Gleason tetap menjadi prediktor yang kuat dan independen untuk rekurensi biokimiawi, metastasis, dan mortalitas spesifik kanker prostat (Epstein dkk., 2016).

Pada dasarnya, sistem Gleason memberikan nilai mulai dari 1 hingga 5 pada berbagai pola arsitektur kanker prostat. Pola derajat primer dan sekunder ditambahkan bersama untuk memperoleh skor Gleason, yang biasanya dinyatakan sebagai jumlah. Ketika

hanya ada satu pola derajat, nilainya akan dilipatgandakan untuk memberikan skor Gleason. Ciri-ciri inti dan sitoplasma tidak diperhitungkan dalam penilaian Gleason pada kanker prostat. Konferensi konsensus ISUP 2005 memperkenalkan sejumlah perubahan penting untuk mencerminkan praktik diagnostik yang berkembang. Secara khusus, pola 1 dan 2 tidak lagi diberikan kepada spesimen biopsi jarum inti dan jarang digunakan pada spesimen prostatektomi radikal, menyisakan rentang efektif 6–10 untuk skor Gleason. Sejak tahun 2005, skor Gleason untuk biopsi jarum inti ditentukan dengan menambahkan pola primer dengan pola derajat tertinggi yang tersisa, tidak seperti pada spesimen prostatektomi di mana skor umumnya diperoleh dari jumlah pola primer dan pola kedua terbanyak (Epstein dkk., 2005).

Tabel 1. Sistem Skoring Gleason

ISUP Grade	Skor Gleason
1	2-6
2	7 (3+4)
3	7 (4+3)
4	8 (4+4), (3+5), (5+3)
5	9-10 (4+5), (5+4), (5+5)

Namun, dalam beberapa spesimen prostatektomi radikal, kanker prostat dapat terdiri dari lebih dari dua pola Gleason, di mana pola derajat tertinggi mewakili volume terkecil, yang disebut sebagai pola tersier berderajat tinggi. Dalam situasi ini, jika pola derajat tersier menyusun > 5% dari volume tumor, maka ia akan menjadi pola sekunder dalam penilaian skor Gleason. Meskipun penetapan ambang batas 5% untuk pola tersier dapat dianggap agak berlebihan, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa volume pola tersier yang lebih tinggi terkait dengan prognosis yang lebih buruk. Dalam sistem grading ISUP 2019 dan GUPS, komponen derajat yang lebih tinggi namun menyusun $\leq 5\%$ dari volume tumor mungkin ditangani secara berbeda, bergantung pada skenario gradingnya. Beberapa penulis telah merekomendasikan pendekatan grading yang lebih kuantitatif, mengakui bahwa proporsi tumor dengan derajat tinggi berkorelasi kuat dengan luaran pasien (Sauter dkk., 2016; Stamey dkk., 2000).

2.5 Terapi dan Prognosis Kanker Prostat

Pilihan penanganan untuk kanker prostat sangat bergantung pada stadium penyakit, derajat diferensiasi sel kanker, usia pasien, serta kondisi umum pasien. Pasien dengan kanker prostat stadium dini dengan risiko rendah dapat dikelola melalui pengawasan aktif, yang melibatkan pemantauan ketat melalui tes PSA rutin dan biopsi berkala. Untuk pasien dengan kanker prostat terlokalisasi berisiko menengah atau tinggi, pilihan penanganan definitif mencakup prostatektomi radikal, radioterapi sinar eksternal, atau brakiterapi (Eng dkk., 2002).

Pasien dengan kanker prostat lanjut atau metastasis dapat menjalani terapi privasi hormon, baik melalui kastrasi bedah maupun medis. Kemoterapi dan terapi target baru, seperti abirateron, enzalutamid, dan radium-223, dapat digunakan untuk kanker prostat resisten-kastrasi. Dalam beberapa kasus, terapi kombinasi dimanfaatkan untuk meningkatkan hasil (Alcaraz dkk., 2012).

Prognosis pasien kanker prostat sangat bergantung pada stadium dan derajat penyakit saat diagnosis. Pasien dengan kanker prostat risiko rendah dan terlokalisasi sering memiliki prognosis yang sangat baik, dengan angka harapan hidup 5 tahun mendekati 100%. Sebaliknya, pasien dengan penyakit berisiko tinggi atau metastasis memiliki prognosis yang lebih buruk, dengan angka harapan hidup 5 tahun berkisar 30% hingga 50% (Daskivich dkk., 2015).

Skrining rutin, deteksi dini, dan penanganan yang tepat sangat penting untuk meningkatkan prognosis secara keseluruhan bagi pasien kanker prostat. Penelitian yang sedang berlangsung berfokus pada pengembangan terapi yang lebih efektif dan terpersonalisasi untuk meningkatkan luaran pasien dengan kanker prostat (Habibi dkk., 2021).

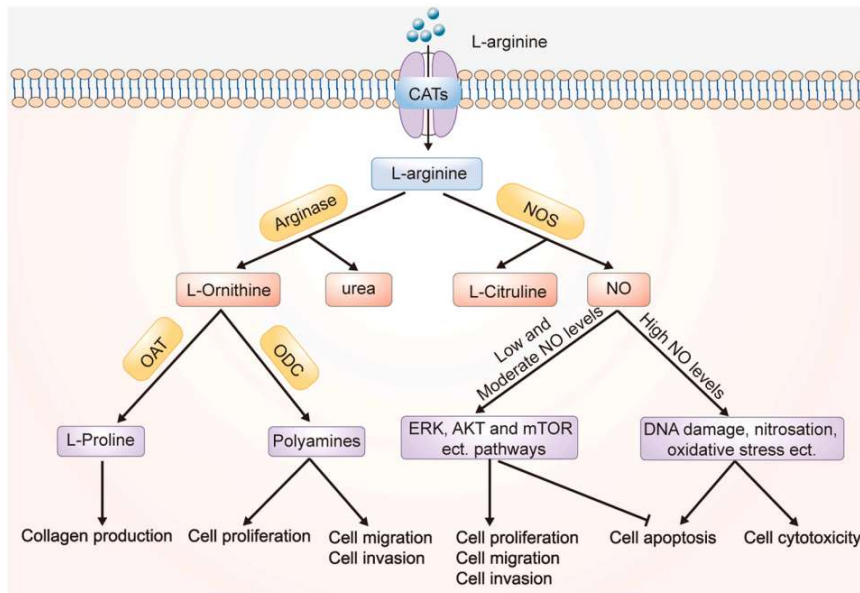
2.6 Peran Arginase pada Tumorigenesis

Arginase adalah enzim hidrolisis yang bertanggung jawab untuk mengonversi arginin menjadi L-ornitin dan urea. Hal ini dicapai dengan memotong gugus guanidino dari arginin. Dengan melakukan hal ini, ia mengonversi satu asam amino bermuatan positif menjadi yang lain untuk menghasilkan urea, molekul yang relatif kecil, netral, kaya nitrogen, dan sangat larut dalam air. Arginase dengan demikian memainkan peran fundamental dalam metabolisme nitrogen dengan memecah urea dari molekul pembawanya, arginin (Jenkinson dkk., 1996).

Siklus urea berfungsi untuk melindungi dari kelebihan amonia, sementara L-ornitin dimetabolisme lebih lanjut oleh ornitin dekarboksilase untuk menghasilkan poliamin (putrescine, spermidine, or spermine) yang dibutuhkan bagi proliferasi sel, pertumbuhan, perbaikan jaringan, dan fungsi fisiologis lainnya. Selain itu, L-ornitin juga dapat diubah oleh ornitin aminotransferase menjadi prolin, yang mendorong biosintesis kolagen dan penyembuhan luka (Satriano, 2004). Berbagai studi menunjukkan bahwa peningkatan sintesis poliamin sering diamati pada berbagai jenis kanker, seperti kanker kolon, payudara, dan kulit, yang mungkin berkorelasi positif dengan peningkatan ekspresi arginase pada kanker-kanker tersebut. Selain itu, karena efeknya dalam mempromosikan pertumbuhan sel, mengurangi fungsi imun anti-tumor, serta meningkatkan potensi metastasis yang ganas, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi arginase dan metabolit hilirnya juga terkait dengan kemajuan perkembangan tumor (Soda, 2011).

L-arginin, substrat arginase, juga merupakan satu-satunya substrat sintase oksida nitrat, yang mengonversi arginin menjadi L-sitrulin dan oksida nitrat. NO adalah gas lipofilik kecil yang memediasi berbagai proses biologis, termasuk permeabilitas vaskular, neurotransmisi, dan efek antitrombotik serta antiinflamasi. NO dapat memiliki peran ganda dalam pertumbuhan tumor, tergantung pada konsentrasinya. Pada tingkat rendah

hingga sedang, NO menstimulasi progresi sel kanker, mencegah apoptosis, dan meningkatkan angiogenesis serta metastasis, sering dengan mengaktifkan jalur pensinyalan seperti kinase yang diregulasi oleh sinyal ekstraselular, protein kinase B, dan target mamalia dari rapamisin. Sebaliknya, konsentrasi NO yang tinggi dapat memicu sitotoksitas seluler dan berperan karsinogenik dengan menginduksi kerusakan DNA, nitrosasi/stres oksidatif, dan apoptosis (Niu dkk., 2022).



Gambar 5: Peran metabolisme arginase dalam mengatur produksi poliamin dan NO pada kanker.

Dalam pandangan di atas, arginase dapat mengatur produksi NO seluler dengan bersaing dengan NOS untuk substrat L-arginin. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan produksi NO yang tidak tepat, berkontribusi pada progresivitas tumor. Penelitian telah menunjukkan bahwa menghambat aktivitas arginase dapat meningkatkan ekspresi iNOS dan kadar NO endogen, yang dapat secara signifikan menghambat proliferasi sel kanker. Di sisi lain, peningkatan aktivitas dan ekspresi arginase tampaknya menekan produksi NO, memfasilitasi pertumbuhan dan progresivitas tumor (Niu dkk., 2022).

Dua isoform arginase diekspresikan pada mamalia: arginase 1 (ARG1) dan arginase 2 (ARG2). ARG1 terdapat di dalam sitosol dan terlibat dalam detoksifikasi amonia sebagai bagian dari siklus urea. ARG2, yang ditemukan di dalam mitokondria, terlibat dalam biosintesis poliamin, glutamat, dan prolin, serta modulasi sintesis oksida nitrat. Arginase II diekspresikan pada tingkat tinggi di prostat normal, ginjal, dan otak, serta pada tingkat rendah di saluran pencernaan. Peningkatan aktivitas arginase telah diamati pada pasien dengan berbagai jenis kanker, seperti kanker prostat, payudara, paru, dan kolon. Aktivitas enzim yang meningkat ini diduga berperan dalam mempertahankan tingkat poliamin yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor (Mumenthaler, Yu, dkk., 2008).

ARG2 bersaing dengan sintase NO untuk substrat yang sama, L-arginin. Ekspresi dan aktivitas arginase yang berlebihan menyebabkan berkurangnya ketersediaan L-arginin bagi sintase NO. Akibatnya, terjadi sintase NO tak berpasangan, yang ditandai dengan produksi superoksida sebagai pengganti NO. NO yang tersisa kemudian bereaksi dengan superoksida untuk membentuk peroksinitrit. Peroksinitrit dapat menimbulkan pembentukan nitrat pada protein atau DNA, yang dapat menyebabkan respons berbahaya seperti nekrosis atau apoptosis (Hara dkk., 2020).

2.7 Tumor-infiltrating Lymphocyte pada Kanker Prostat

Tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) merupakan populasi sel imun, terutama limfosit T, yang bermigrasi dari sirkulasi darah ke mikroenvironment tumor. Keberadaan TIL di dalam jaringan tumor telah menjadi fokus penelitian dalam imunologi kanker karena perannya dalam respon imun antitumor. Studi menunjukkan bahwa TIL sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker prostat, dan keberadaannya dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik pada beberapa kasus (Giraldo dkk., 2014).

TIL terdiri dari berbagai sub tipe sel imun, termasuk sel T CD8+, sel T CD4+, sel T regulator (Treg), dan sel B. Sel T CD8+ dianggap sebagai komponen utama yang bertanggung jawab atas respon sitotoksik terhadap sel tumor, sementara sel T CD4+ berperan dalam memodulasi respon imun. Sel Treg, di sisi lain, sering dikaitkan dengan supresi imun dan progresi tumor. Proporsi dan aktivitas relatif dari sub tipe ini dapat mempengaruhi hasil klinis pasien (Galon dkk., 2006).

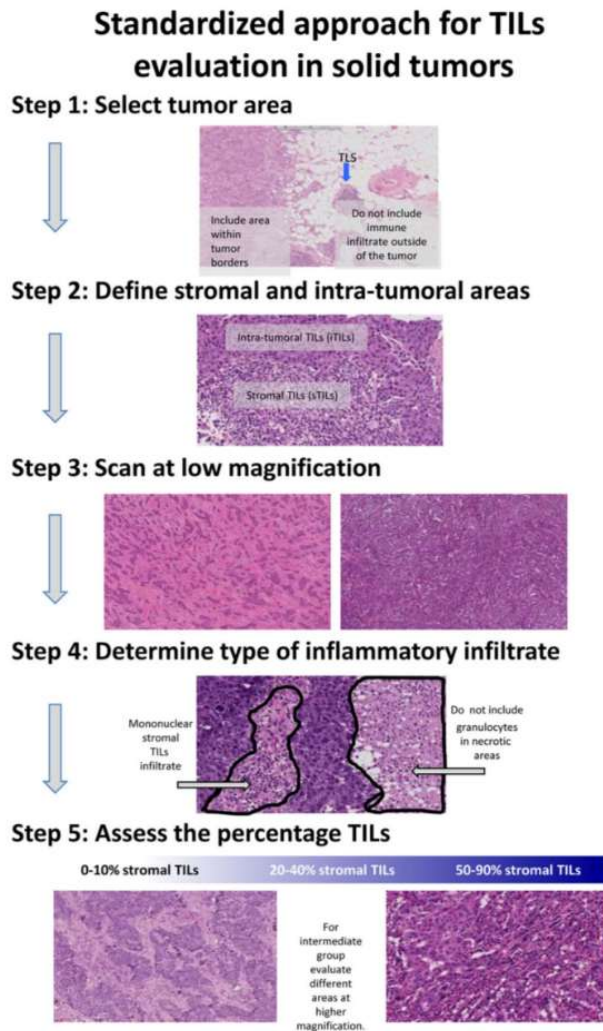
TIL berperan penting dalam respon imun antitumor melalui mekanisme seperti produksi sitokin, induksi apoptosis sel tumor, dan aktivasi sel imun lainnya. Sel T CD8+ yang diaktivasi dapat mengenali antigen spesifik tumor dan secara langsung membunuh sel tumor melalui pelepasan perforin dan granzim. Selain itu, sel T CD4+ dapat meningkatkan respon imun dengan memfasilitasi aktivasi sel dendritik dan sel T CD8+ (Gajewski dkk., 2013).

Mikroenvironment tumor memainkan peran kritis dalam memodulasi fungsi TIL. Faktor-faktor seperti hipoksia, asam laktat, dan ekspresi molekul checkpoint imun (misalnya, PD-1/PD-L1) dapat menghambat aktivitas TIL. Selain itu, sel stroma dan sel myeloid supresor (MDSC) dalam mikroenvironment tumor dapat menciptakan kondisi immunosupresif yang mengurangi efektivitas TIL (Whiteside, 2008).

TIL telah diusulkan sebagai biomarker potensial untuk memprediksi respon terhadap imunoterapi, seperti penghambat checkpoint imun. Pada kanker prostat, analisis TIL dapat membantu mengidentifikasi pasien yang mungkin merespon lebih baik terhadap terapi imun. Selain itu, terapi berbasis TIL, seperti adopsi transfer sel T, sedang dieksplorasi sebagai pendekatan terapi yang menjanjikan (Rosenberg dkk., 2008).

Hendry dkk. mengusulkan metodologi standar untuk menilai TILs pada tumor padat, termasuk kanker prostat. Metode ini melibatkan penilaian semi-kuantitatif pada bagian histopatologi yang diwarnai dengan hematoksin dan eosin (H&E). Penilaian TILs dilakukan pada area stroma dan intratumoral, dengan mempertimbangkan margin invasif

dan area tumor sentral. Metode ini dianggap mudah diaplikasikan, terjangkau, dan memiliki signifikansi prognostik yang telah terbukti (Hendry dkk., 2017).



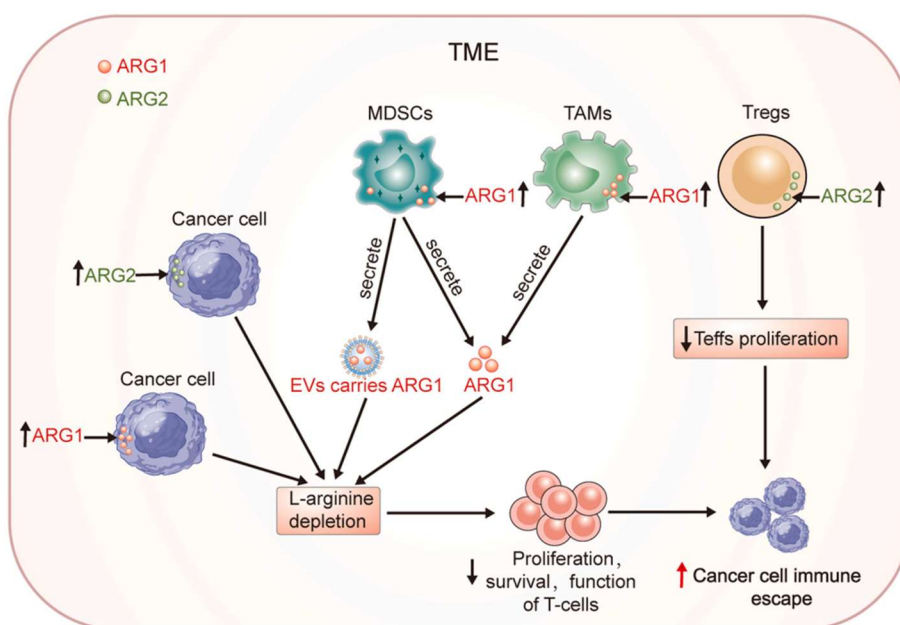
Gambar 6: Metodologi standar untuk menilai TILs pada tumor padat

TIL memainkan peran penting dalam respon imun antitumor dan memiliki potensi sebagai biomarker dan target terapi dalam kanker prostat. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami interaksi kompleks antara TIL dan mikroenvironment tumor, serta untuk mengembangkan strategi terapi yang dapat meningkatkan efektivitas TIL. Studi tentang hubungan antara arginase 2 dan TIL pada kanker prostat dapat memberikan wawasan baru tentang mekanisme immunosupresi dan potensi terapi yang ditargetkan.

2.8 Hubungan Arginase 2 dengan TILs pada Kanker Prostat

Arginase 2 (ARG2) adalah enzim yang berperan dalam metabolisme arginin, suatu asam amino esensial yang penting untuk fungsi sel T. Dalam konteks kanker prostat, ARG2 sering diekspresikan secara berlebihan oleh sel tumor dan sel stroma di sekitarnya. Enzim ini mengkatalisis konversi arginin menjadi ornitin dan urea, sehingga mengurangi ketersediaan arginin dalam mikroenvironment tumor. Rendahnya kadar arginin menghambat proliferasi dan aktivasi sel T, termasuk Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs), yang bergantung pada arginin untuk fungsi sitotoksiknya. Dengan demikian, ARG2 dapat menciptakan lingkungan immunosupresif yang mendukung pertumbuhan tumor dan menghambat respon imun antitumor (J. Li dkk., 2024; Munder, 2005).

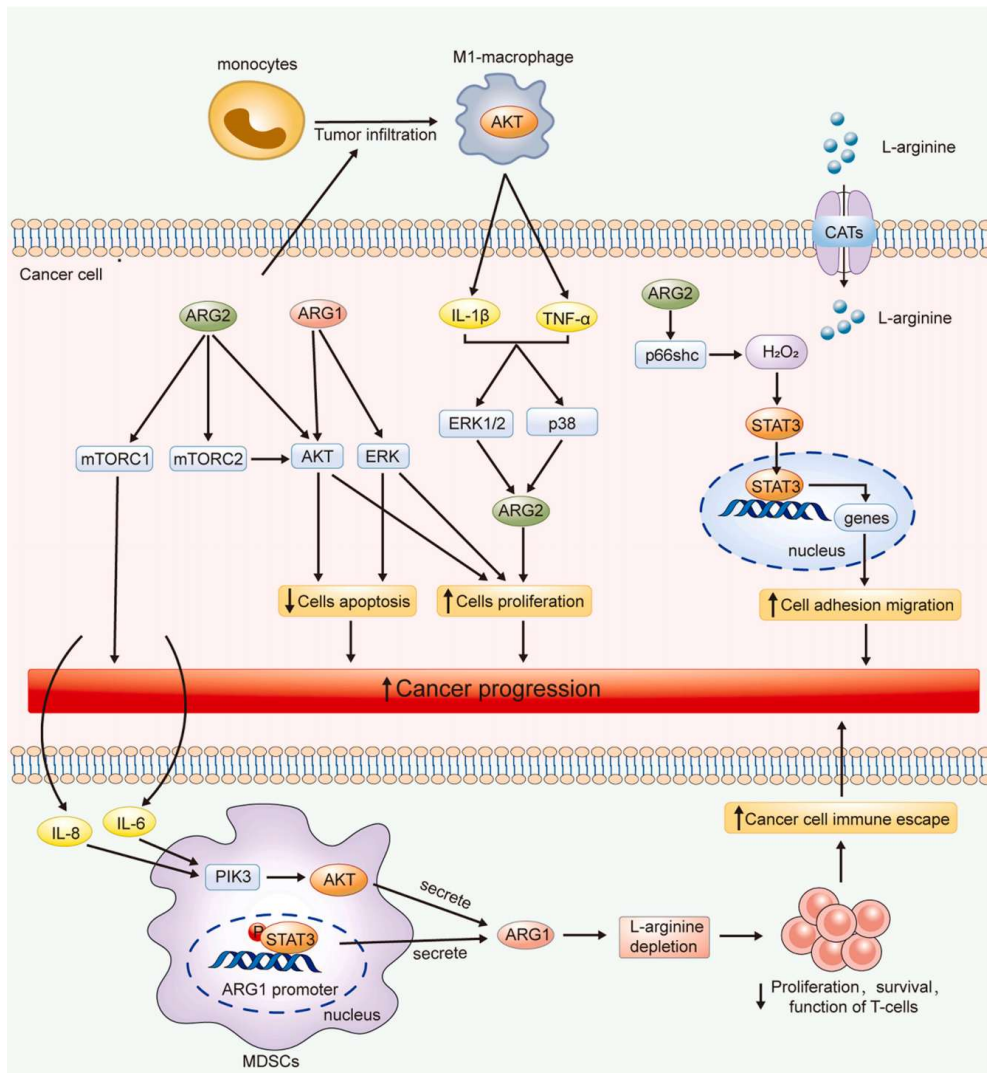
TILs, terutama sel T CD8+, memainkan peran kritis dalam respon imun antitumor dengan mengenali dan membunuh sel kanker. Namun, aktivitas sel T ini sangat bergantung pada ketersediaan arginin. Ekspresi ARG2 yang tinggi dalam mikroenvironment tumor prostat dapat menyebabkan penipisan arginin, yang pada gilirannya menghambat proliferasi dan fungsi efektor sel T. Selain itu, ARG2 juga dapat menginduksi diferensiasi sel T regulator (Treg), yang lebih lanjut menekan respon imun antitumor. Hal ini menjelaskan mengapa kanker prostat dengan ekspresi ARG2 tinggi sering dikaitkan dengan infiltrasi TILs yang rendah dan prognosis yang buruk (Bronte & Zanovello, 2005; Geiger dkk., 2016).



Gambar 7: Arginase meregulasi penghindaran imun sel kanker

ARG2, yang berperan dalam metabolisme arginin, telah diidentifikasi sebagai faktor kunci dalam menciptakan lingkungan immunosupresif yang menghambat fungsi sel T, termasuk TILs, yang merupakan komponen penting dalam respon imun antitumor. Pada kanker prostat, ekspresi ARG2 yang tinggi sering dikaitkan dengan infiltrasi TILs yang rendah dan prognosis yang buruk, menunjukkan bahwa ARG2 mungkin menjadi penghambat utama dalam efektivitas respon imun. Dengan memahami mekanisme

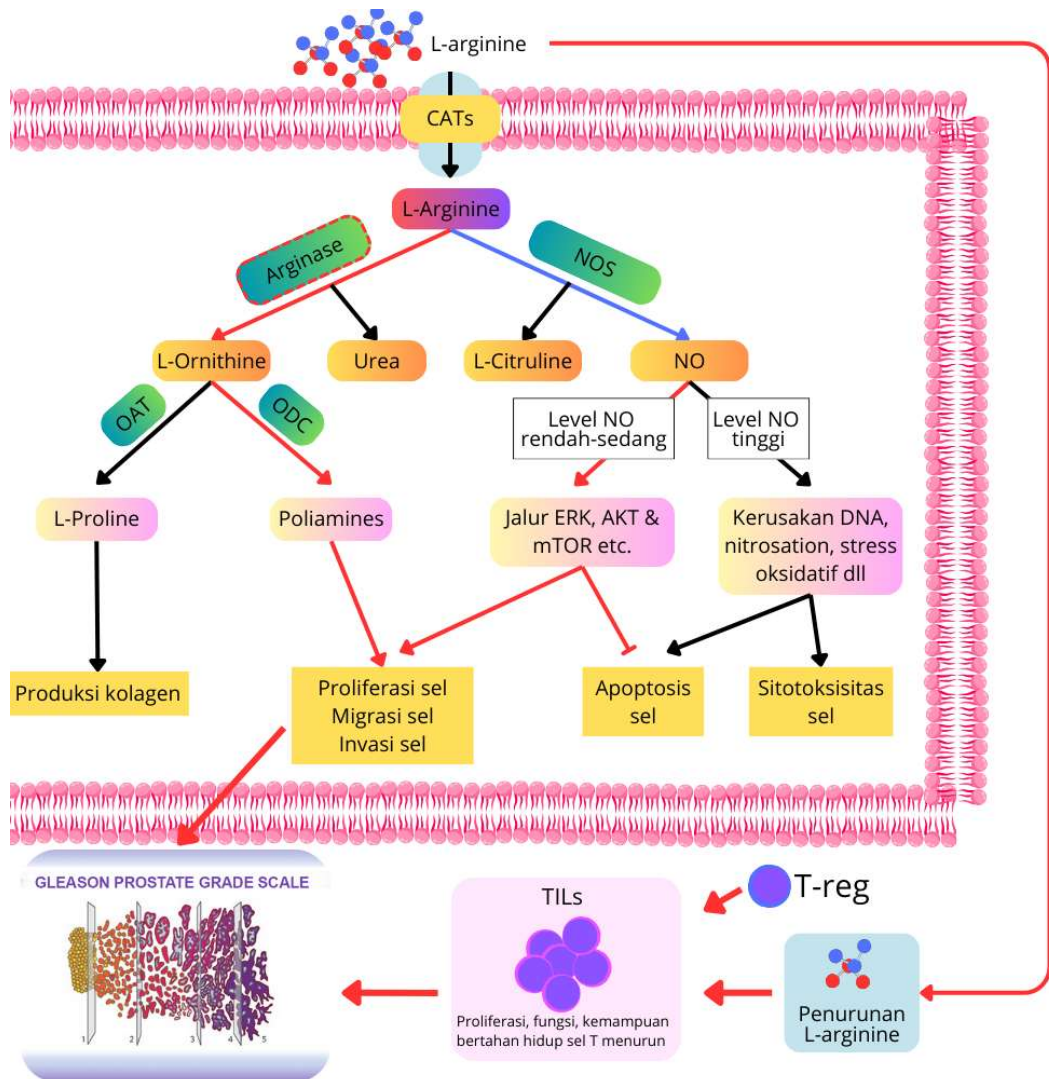
molekuler yang mendasari interaksi ARG2-TILs, penelitian ini dapat membuka jalan bagi pengembangan terapi yang menargetkan ARG2 untuk meningkatkan ketersediaan arginin dan mengembalikan fungsi TILs. Selain itu, temuan dari penelitian ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi biomarker baru yang memprediksi respon terhadap imunoterapi, sehingga memungkinkan pendekatan pengobatan yang lebih personal dan efektif bagi pasien kanker prostat. Secara keseluruhan, penelitian ini tidak hanya akan memperdalam pemahaman kita tentang imunologi tumor, tetapi juga berpotensi meningkatkan hasil klinis bagi pasien kanker prostat melalui terapi yang lebih tepat dan inovatif.



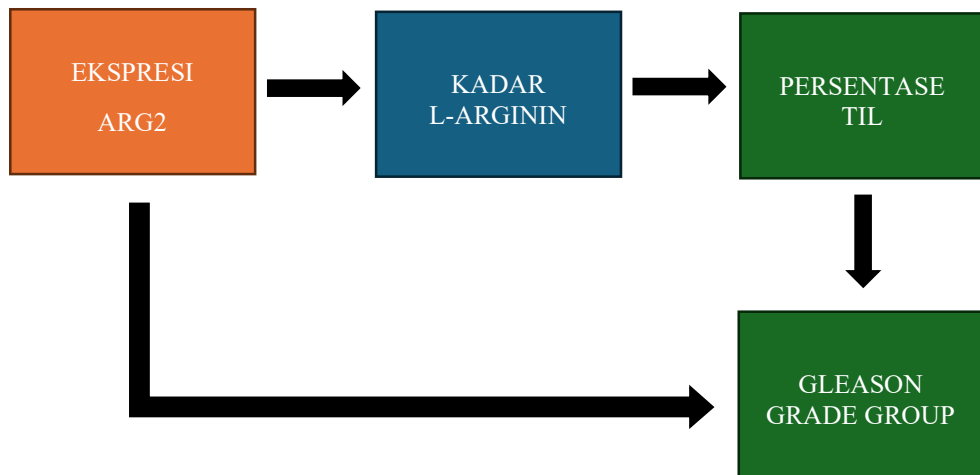
Gambar 8: Arginase mempromosikan perkembangan kanker melalui berbagai jalur persinyalan

BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



KETERANGAN

VARIABEL
BEBAS

VARIABEL
ANTARA

VARIABEL
TERIKAT