

Perbedaan Ekspresi Chromogranin A pada Adenokarsinoma Prostat Berdiferensiasi Baik, Sedang dan Buruk

¹Gandi Haryono, ¹Budiana Tanurahardja, ²Agus Rizal AH. Hamid

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Departemen Urologi
Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker prostat merupakan tumor ganas terbanyak ketiga pria di dunia. Penyebabnya dipengaruhi faktor usia, genetik, ras, hormonal, diet dan lingkungan. Kanker prostat dapat mengalami *neuroendocrine differentiation* (NED), meningkat pada kanker prostat berdiferensiasi buruk terutama yang tidak merespon baik terhadap terapi hormonal. NED akan menentukan prognosis dan pemilihan alternatif terapi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan ekspresi *chromogranin A* (CgA) pada adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik, sedang dan buruk serta kaitannya dengan derajat keganasan berdasarkan *grading* tumor yang diharapkan dapat menentukan prognosis dan pemilihan alternatif terapi.

Metode

Studi potong lintang terhadap jaringan biopsi yang difiksasi formalin, diletakkan dalam parafin dari pasien dengan adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik, sedang dan buruk. Sampel penelitian dipulas dengan pewarnaan imunohistokimia CgA, diidentifikasi dan dianalisa hubungan ekspresi CgA berdasarkan usia, diagnosis histopatologik, *grade groups*, skor Gleason dan kadar PSA.

Hasil

Ekspresi CgA positif dengan median 40 (0,4-100) banyak terjadi pada kelompok usia ≤ 70 tahun. Ekspresi CgA positif dengan median 56,2 (0,4-100) banyak terjadi pada kasus adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk, *grade* tinggi dan skor Gleason >7 . Ekspresi CgA positif dengan median 35,4 (0,4-88,6) banyak terjadi dengan kadar PSA $>52,4$ $\mu\text{g/ml}$. Didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi CgA dengan diagnosis histopatologik, *grade groups* dan skor Gleason ($p=0,006$; $p=0,021$; $p=0,006$). Tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi CgA dengan usia dan kadar PSA ($p=0,412$; $p=0,969$).

Kesimpulan

Terdapat kecenderungan positivitas ekspresi CgA lebih banyak terjadi pada kasus adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk dengan *grade* tinggi, yang dapat mempengaruhi prognosis dan pemilihan alternatif terapi.

Kata kunci: ekspresi *chromogranin A*, adenokarsinoma prostat, *grade groups*, skor Gleason.

ABSTRACT

Background

Prostate cancer is the third most common malignant tumor in men worldwide. Predisposing factors of prostate cancer are influenced by age, genetics, race, hormonal, diet and environment. Prostate cancer may undergo Neuroendocrine Differentiation (NED), and it found to be increase in poorly differentiated type of prostate cancer, especially who do not respond well to hormonal therapy. NED will determine the prognosis and selection of therapeutic alternatives. To determine differences in expression of Chromogranin A (CgA) in prostate adenocarcinoma well, moderately and poor differentiated and its relationship to the tumour grading, and its effect on determining prognosis and selecting therapeutic alternatives.

Methods

A cross-sectional study conducted to formalin fixed paraffin embedded biopsy tissue that are taken from a patient with prostate adenocarcinoma well, moderately and poorly differentiated. The sample are immunohistochemical stained with CgA, identified and analyzed. The reviewed and analyzed it's relationship to the parameter; on age, histopathological diagnosis, grade groups, Gleason score and PSA level.

Results

Chromogranin A positive expression with median 40 (0.4-100) was found in the age ≤ 70 years. CgA positive expression with median 56.2 (0.4-100) was found in poorly differentiated, high grade and Gleason score >7 of prostate adenocarcinoma. CgA positive expression with median 35.4 (0.4-88.6) was found with PSA level >52.4 $\mu\text{g/ml}$. There were a significant difference between CgA expression with histopathological diagnosis, grade groups and Gleason score ($p=0.006$; $p=0.021$; $p=0.006$). There were no significant difference between CgA expression with age and PSA level ($p=0.412$; $p=0.969$).

Conclusion

There is a statistically significant difference of CgA expression with histopathological diagnosis and grade groups of prostate adenocarcinoma that reflect a worse prognosis in CgA positive group among prostate adenocarcinoma, which will need alternative therapies beside widely used-hormonal therapy.

Key words: expression chromogranin A, prostate adenocarcinoma, grade groups, Gleason score.

PENDAHULUAN

Keganasan prostat merupakan keganasan terbanyak ke-enam di dunia, terbanyak ketiga pada pria di dunia. Di Amerika Serikat, keganasan prostat merupakan penyebab kematian utama pria usia lebih dari 40 tahun. *American Cancer Society* (2012) mendapatkan 241.720 (28,5%) kasus baru keganasan prostat dan 28.170 (9,3%) diantaranya dengan kematian. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (2011) mencatat 676 (2,72%) kasus dari seluruh senter patologi anatomi di Indonesia, urutan ketiga dari 10 besar kanker pria di Indonesia.^{1,2,3}

Angka kejadian keganasan prostat meningkat seiring bertambahnya usia. Berdasarkan data angka kejadian di Amerika Serikat (2001-2005), 37% kasus terjadi pada usia >65 tahun. Persentase terbanyak terjadi pada kelompok usia 65-74 tahun (36%), sedangkan kelompok usia dibawah 45 tahun jarang terjadi.⁴

Kelenjar prostat merupakan organ eksokrin, menghasilkan sekret kelenjar prostat sebagai komponen utama cairan seminal, yang kaya dengan *acid phosphatase* dan *prostate-specific antigen* (PSA). Kadar PSA dalam darah manusia pada mulanya digunakan untuk memantau perkembangan keganasan prostat. Hal ini karena kadar PSA darah sering meningkat pada pria dengan keganasan prostat. Namun tes ini dapat memberikan hasil false-positif maupun false-negatif. Selain keganasan prostat, kondisi lain yang menyebabkan peningkatan kadar PSA adalah prostatitis dan *benign prostatic hyperplasia* (BPH).^{1,5-8}

Penyebab kelenjar prostat menjadi keganasan prostat sangatlah kompleks, beberapa faktor yang berperan diantaranya, faktor usia, genetik, ras, hormonal, diet dan lingkungan. Jenis terbanyak keganasan prostat adalah adenokarsinoma (95%) dari seluruh keganasan prostat.⁵⁻⁷ Seperti halnya kelenjar prostat normal yang perkembangannya dipengaruhi hormon androgen, perkembangan dan progresivitas adenokarsinoma prostat juga dipengaruhi oleh hormon androgen melalui androgen reseptor (AR). Hal ini merupakan dasar penatalaksanaan adenokarsinoma prostat dengan menghambat sintesis androgen dan fungsi AR.⁸

Derajat keganasan prostat saat ini menggunakan sistem penilaian baru yang lebih sederhana dan akurat memberikan gambaran histopatologik. Hal ini direkomendasikan oleh

World Health Organization (WHO) tahun 2016, bahwa derajat keganasan prostat menggunakan *grading groups*. Berdasarkan *International Society of Urological Pathology Consensus, grading groups* menggunakan sistem penilaian Gleason dan modifikasi terbaru tahun 2014. Sistem penilaian baru awalnya diperkenalkan tahun 2013 dalam studi di *Johns Hopkins Hospital. Grading groups* dibagi menjadi lima, yaitu *grade 1*=skor Gleason ≤6, *grade 2*=skor Gleason 3+ 4=7, *grade 3*=skor Gleason 4+ 3=7, *grade 4*=skor Gleason 8, *grade 5*=skor Gleason 9 dan 10.^{1,5}

Penatalaksanaan dengan inhibitor AR secara klinis memberikan hasil yang memuaskan sampai sekarang, hal ini menggambarkan efektifitas penatalaksanaan dengan melakukan blokade sintesis androgen yang mempengaruhi proliferasi dan apoptosis sel kanker.⁸ Tidak semua adenokarsinoma prostat merespon baik dengan penatalaksanaan ini, sebagian kasus adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk memberikan respon kurang memuaskan. Adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk mempunyai kecenderungan mengalami *neuroendocrine differentiation* (NED), sehingga menyebabkan kegagalan dalam pemberian terapi hormonal. Hal ini menyebabkan prognosis penyakit menjadi lebih buruk. Para ahli berpendapat, bahwa meningkatnya progresivitas dan resistensi berhubungan dengan NED yang terjadi pada fase akhir tumorigenesis kelenjar prostat.⁸⁻¹⁰

Sel-sel neuroendokrin (NE) secara normal ditemukan di kelenjar prostat lebih kurang 1 %¹³, tersebar diantara sel-sel kelenjar prostat. Sel NE antara lain terletak di epitel asinus, duktus prostat dan urotelium prostat, terutama area duktus mayor.⁸⁻¹⁵ Sel NE memiliki dua fungsi, sebagai sel endokrin dan sel neuron.¹² Sel NE tidak dapat diidentifikasi dengan pewarnaan Hematoxylin-eosin (HE), hanya dapat dikenali dengan pewarnaan imunohistokimia antara lain chromogranin A (CgA), synaptophysin (Syn) atau neuron-specific enolase (NSE).^{9,12,13}

Keganasan prostat dapat seluruhnya atau sebagian mengalami NED, seperti pada carcinoid tumor, *small cell carcinoma* atau hanya setempat saja.^{9,16} NED meningkat pada keganasan prostat berdiferensiasi buruk, terutama keganasan dengan terapi hormonal dan

kanker yang tidak memberikan respon baik terhadap terapi hormonal.¹⁶

Tumorigenesis sel NED pada keganasan prostat belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori diantaranya menyatakan, karakteristik sel-sel ini sangat berbeda dari sel NE prostat normal. Teori pertama menyatakan, sel NED berasal dari sel *neural-crest*. Teori lain menyatakan, sel-sel ini merupakan diferensiasi akhir dari sel adenokarsinoma prostat. Teori terakhir berpendapat, sel NED mungkin berasal dari sel adenokarsinoma yang mengalami diferensiasi sebagai respon terhadap perubahan hormonal dan *growth factor*.^{17,18}

Mekanisme *tumorigenesis* keganasan prostat telah ditemukan melalui beberapa jalur antara lain *Hormonal signaling cascade*, *Androgenic signaling cascade*, *Estrogen signaling cascade*, *Growth factor signaling cascade*, *EGFR signaling cascade*, *Cytokine signaling cascade* dan sebagainya.¹⁸ Diferensiasi sel kanker prostat menjadi fenotip NE adalah sebagai respon dari *cytokine interleukin-6* (IL-6) dan meningkatnya kadar *cyclic AMP*.^{9,14-19}

NED ditemukan pada keganasan prostat berdiferensiasi buruk, 30-100% kasus yang pernah dilaporkan. Sel NED hanya dapat diidentifikasi dengan pewarnaan imunohistokimia. Tumor marker NE dapat menggambarkan progresifitas penyakit, rekurensi dan tingkat kelangsungan hidup pasien.²⁰ Tumor marker yang baik memenuhi beberapa hal, yaitu cepat, konsisten, ekonomis dan *quantifiable*.²¹ CgA adalah protein NE yang ditemukan dalam darah maupun jaringan, digunakan sebagai tumor marker NE karena lebih spesifik untuk sel NE daripada marker lainnya.^{20,21} Parimi *et al*²² (2014) menyatakan, CgA adalah tumor marker dengan sensitivitas lebih rendah daripada NSE, tetapi dengan spesifitas lebih baik. Wu *et al*²³ (2000) menyatakan, kadar serum CgA mempunyai nilai sensitifitas 91% dan spesifitas 100% untuk sel NE, lebih baik dari NSE. Kadmon *et al*²⁴ (1991) juga menyatakan, CgA adalah marker yang berguna untuk mengetahui prognosis penyakit-penyakit lanjut.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan ekspresi CgA pada adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik, sedang dan buruk serta tinggi rendahnya kadar PSA. Diharapkan terdapat perbedaan ekspresi CgA pada adenokarsinoma prostat berdasarkan

derajat keganasan, tetapi tidak didapatkan perbedaan ekspresi CgA pada tinggi rendahnya kadar PSA.

METODE PENELITIAN

Penelitian retrospektif dengan metode deskriptif analitik studi potong lintang, di Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM Jakarta. Populasi penelitian adalah adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk *grade* 5 skor Gleason 9-10, berdiferensiasi buruk *grade* 4 skor Gleason 8, berdiferensiasi sedang *grade* 3 skor Gleason 4+3=7, berdiferensiasi sedang *grade* 2 skor Gleason 3+4=7 dan berdiferensiasi baik *grade* 1 skor Gleason ≤ 6 . Populasi terjangkau adalah sediaan adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik, sedang dan buruk di Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM tahun 2011-2015. Sampel dipilih secara konsekutif sampling dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Berdasarkan perhitungan besar, didapatkan 10 sampel adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik *grade* 1, 20 sampel berdiferensiasi sedang *grade* 2 dan 3, 20 sampel berdiferensiasi buruk *grade* 4 dan 5.

Sediaan HE dievaluasi ulang menggunakan mikroskop cahaya. Data sampel dicatat dalam Tabel induk berisi nomor PA, usia, kadar PSA, diagnosis histopatologik, *grade* group, skor Gleason dan ekspresi CgA. Dilakukan pulasan imunohistokimia dengan *mouse monoclonal antibody* CgA, dengan tehnik pulasan imunohistokimia *labeled streptavidin/streptavidin-biotin* (LSAB) dan dilusi antibodi primer 1:150. Hasil pulasan diamati dengan mikroskop cahaya binokuler Olympus CX21 dengan pembesaran 40x untuk melihat distribusi sel yang terpulaskan positif, pembesaran 400x untuk menghitung jumlah sel yang terpulaskan positif. Pengamatan hanya pada daerah tumor dengan ekspresi tertinggi yang terpulaskan baik, didapatkan 500 sel tumor dari 1 sampai 5 lapang pandang besar, selanjutnya diproses dengan program komputer *Image J*. Nilai positif dicantumkan dalam persen menggunakan rumus $X/500 \times 100\%$, X adalah jumlah sel tumor yang positif terhadap CgA.

Positivitas pulasan CgA terlihat sebagai warna coklat pada sitoplasma sel tumor. Ekspresi CgA ditentukan oleh ekspresi terkuat yang ditemukan pada sel-sel tumor. Analisa data dengan uji statistik *Mann-Whitney* atau *Kruskal-Wallis*. Uji normalitas sebaran data dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* menggunakan

program SPSS 20.

HASIL

Didapatkan 491 kasus keganasan prostat dari tahun 2011-2015, seluruhnya neoplasma glandular prostat subtipe adenokarsinoma asinar. Angka kejadian terbanyak terjadi pada tahun 2012 sebanyak 109 kasus, dengan rincian 14 kasus adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik, 23 kasus berdiferensiasi sedang dan 72 kasus berdiferensiasi buruk (diagram 1).

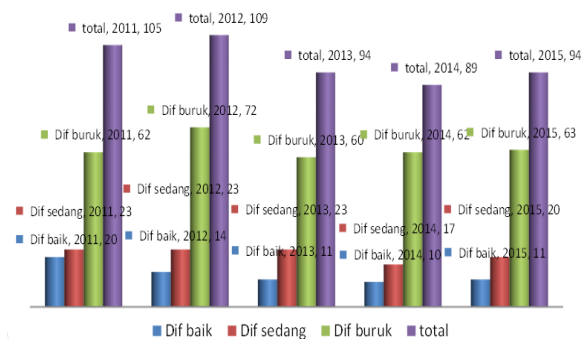


Diagram 1. Distrisbuti adenokarsinoma prostat FKUI-RSCM tahun 2011-2015.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien (n=50).

Variabel	N (50)
Usia (tahun)	
≤ 70	22
> 70 tahun	28
Rerata	69,8±8,8
Nilai tengah	72 (53-99)
Diagnosis histopatologik	
Diferensiasi baik dan sedang	30
Diferensiasi buruk	20
Grade groups	
Grade 1	10
Grade 2 dan 3	20
Grade 4 dan 5	20
Skor Gleason	
≤ 7	30
> 7	20
PSA (ng/ml)	
≤ 52,4	25
> 52,4	25
Nilai tengah	52,4 (4,4-10.257)

Berdasarkan usia, angka kejadian adenokarsinoma prostat lebih banyak terjadi pada kelompok usia >70 tahun sebanyak 28 kasus, rerata usia 69,8±8,8 dengan nilai tengah 72 (53-99) tahun. Puncak kejadian terjadi pada periode usia 70-79 tahun sebanyak 25 (50%) kasus. Diagnosis histopatologik dibagi tiga yaitu, kelompok adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik (*grade 1*), berdiferensiasi sedang

(*grade 2 dan 3*) dan berdiferensiasi buruk (*grade 4 dan 5*). Berdasarkan skor Gleason, lebih banyak didapatkan dengan skor Gleason ≤7 sebanyak 30 kasus. Kadar PSA didapatkan 4,4-10.257 ng/ml dengan nilai tengah 52,4 ng/ml. Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar penelitian, mencakup distribusi usia dalam tahun, diagnosis histopatologik, skor Gleason dan kadar PSA.

Penelitian ini mendapatkan positività ekspresi CgA sebesar 0,4-100%, nilai rerata 39,02±29,10 dengan nilai tengah 33 (0,4-100).

Ekspresi CgA memberikan hasil positif dengan nilai tengah 40 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada kelompok usia ≤70 tahun sebanyak 22 (44%) kasus. Ekspresi CgA positif pada kelompok usia >70 tahun dengan nilai tengah 29,8 (0,4-95,4) sebanyak 28 (56%) kasus. Positivitas ekspresi CgA terbanyak pada periode usia 70-79 tahun sebanyak 18 (46,2%) kasus. Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak didapatkan pada adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk sebanyak 20 (40%) kasus.

Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak didapatkan pada adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk *grade 4-5* sebanyak 20 (40%) kasus. Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak didapatkan pada tumor dengan skor Gleason >7 sebanyak 20 (40%) kasus. Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 35,4 (0,4-88,6) lebih banyak dengan kadar PSA >52,4 ng/ml. Karakteristik dasar sampel berdasarkan ekspresi CgA dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik dasar sampel berdasarkan distribusi ekspresi CgA (n=50).

Variabel	Median ekspresi CgA (%)	P
Usia (tahun)		
≤ 70	40 (0,4-100)	0,412 ^a
> 70	29,8 (0,4-95,4)	
Diagnosis histopatologik		
Diferensiasi baik dan sedang	27,1 (0,4-71)	0,006 ^a *
Diferensiasi buruk	56,2 (0,4-100)	
Grade groups		
Grade 1	13,8 (2,2-71)	0,021 ^b *
Grade 2 dan 3	28,2 (0,4-68)	
Grade 4 dan 5	56,2 (0,4-100)	
Skor Gleason		
≤ 7	27,1 (0,4-71)	0,006 ^a *
> 7	56,2 (0,4-100)	
PSA		
≤ 52,4	31 (0,4-100)	0,969 ^a
> 52,4	35,4 (0,4-88,6)	

^a Mann Whitney, ^b Kruskal-Wallis

Tidak didapatkan hubungan bermakna ekspresi CgA dengan usia ($p=0,412$, uji Mann-Whitney). Positivitas ekspresi CgA lebih banyak terjadi pada kelompok usia >70 tahun sebanyak 28 (56%) kasus, diikuti usia ≤ 70 tahun sebanyak 22 (44%) kasus. Kejadian terbanyak pada periode usia 70-79 tahun sebanyak 18 (46,2%) kasus. Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 40 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada kelompok usia ≤ 70 tahun, tapi tidak berbeda bermakna secara statistik (Tabel 2).

Didapatkan hubungan bermakna ekspresi CgA dengan diagnosis histopatologik ($p=0,006$, uji Mann-Whitney). Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk sebanyak 20 (40%) kasus, diikuti diferensiasi sedang 20 (40%) kasus dan diferensiasi baik 10 (20%) kasus. Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ekspresi CgA positif pada adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk dan adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik-sedang (Tabel 2).

Positivitas ekspresi CgA lebih banyak terjadi pada adenokarsinoma prostat *grade* 4 dan 5 dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) sebanyak 20 (40%) kasus, diikuti *grade* 2 dan 3 sebanyak 20 (40%) kasus dan *grade* 1 sebanyak 10 (20%) kasus. Didapatkan hubungan bermakna ekspresi CgA dengan *grade groups* ($p=0,021$, uji Kruskal-Wallis). Setelah dilakukan analisis *post hoc*, disimpulkan kelompok dengan perbedaan bermakna dengan ekspresi CgA positif adalah kelompok *grade* 2-3 dan *grade* 4-5 (Tabel 2).

Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason >7 sebanyak 20 (40%) kasus. Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 27,1 (0,4-71) terjadi pada kasus adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason ≤ 7 sebanyak 30 (60%) kasus. Didapatkan hubungan bermakna ekspresi CgA dengan skor Gleason ($p=0,006$, uji Mann-Whitney). Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ekspresi CgA positif pada adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason ≤ 7 dengan skor Gleason >7 (Tabel 2).

Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 35,4 (0,4-88,6) lebih banyak terjadi pada kadar PSA $>52,4$ ng/ml. Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 31 (0,4-100) terjadi pada

kadar PSA $\leq 52,4$ ng/ml. Tidak didapatkan hubungan bermakna ekspresi CgA dengan kadar PSA ($p=0,969$, uji Mann-Whitney). Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 35,4 (0,4-88,6) lebih banyak terjadi pada adenokarsinoma prostat dengan kadar PSA $>52,4$ ng/ml, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik (Tabel 2).

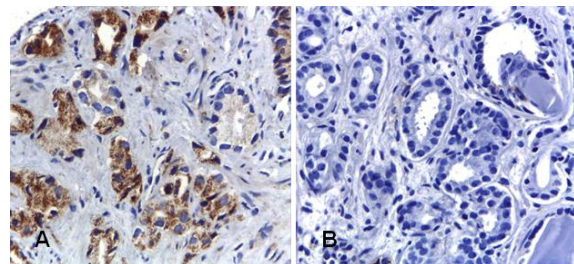
Didapatkan hubungan tidak bermakna usia dengan diagnosis histopatologik ($p=0,068$, uji Mann-Whitney). Angka kejadian adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk lebih banyak terjadi pada kelompok usia ≤ 70 tahun dengan nilai tengah 67 (53-82), tapi tidak berbeda bermakna secara statistik (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan antara usia dengan diagnosis histopatologik.

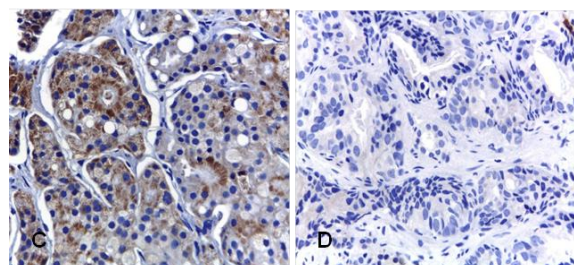
	Diagnosis histopatologik		p*
	Dif. baik dan sedang	Diferensiasi buruk	
Usia (tahun)	72,5 (59-99)	67 (53-82)	0,068

*Uji Mann-Whitney

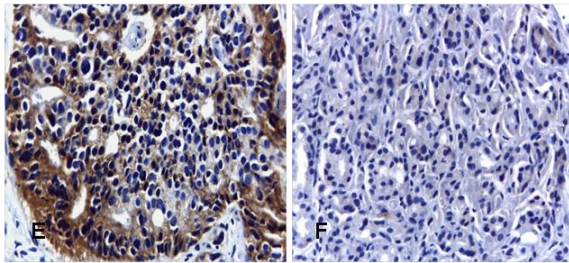
Gambar Pewarnaan Imunohistokimia CgA pada Sampel Penelitian.



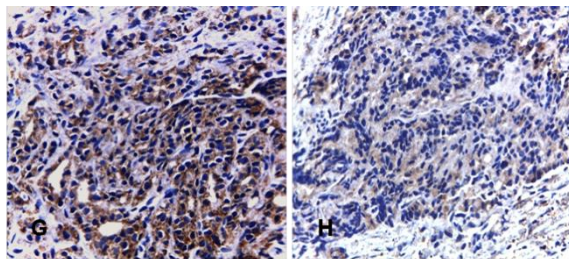
Gambar 1. Imunohistokimia CgA pada adenokarsinoma prostat *grade* 1. (A) Positif, (B) Negatif. (Lensa objektif 40x, pembesaran asli).



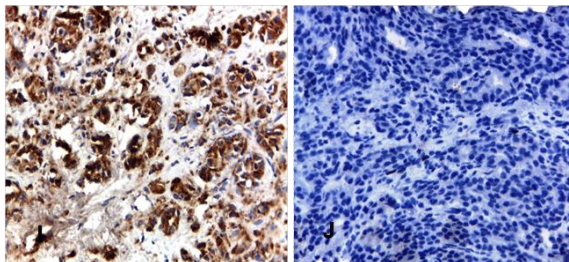
Gambar 2. Pewarnaan imunohistokimia CgA pada adenokarsinoma prostat *grade* 2. (C) Positif, (D) Negatif. (Lensa objektif 40x, pembesaran asli).



Gambar 3. Pewarnaan imunohistokimia CgA pada adenokarsinoma prostat *grade* 3. E. Positif, F. Negatif. (Lensa objektif 40x, pembesaran asli).



Gambar 4. Pewarnaan imunohistokimia CgA pada adenokarsinoma prostat *grade* 4. G. Positif, H. Negatif. (Lensa objektif 40x, pembesaran asli).



Gambar 5. Pewarnaan imunohistokimia CgA pada adenokarsinoma prostat *grade* 5. I. Positif, J. Negatif. (Lensa objektif 40x, pembesaran asli).

DISKUSI

Adenokarsinoma prostat adalah tumor ganas epitelial prostat invasif yang terdiri dari sel-sel sekretorik. Penyakit ini terutama terjadi pada usia lebih dari 40 tahun, jarang terjadi pada usia dibawah 40 tahun. Resiko kanker prostat akan meningkat setelah usia 50 tahun atau lebih.^{1,5-7,25}

Penelitian ini mendapatkan 491 kasus keganasan prostat, seluruhnya merupakan neoplasma glandular prostat subtipe adenokarsinoma asinar. Hal ini sesuai dengan literatur dan studi sebelumnya bahwa keganasan prostat paling banyak adalah adenokarsinoma prostat

sekitar 95% dari seluruh keganasan prostat.^{1,5-7,25}

Didapatkan angka kejadian adenokarsinoma prostat lebih banyak pada kelompok usia >70 tahun (nilai tengah 72 (53-99) tahun). Angka kejadian terbanyak pada periode usia 70-79 tahun sebanyak 25 (50%) kasus. Karakteristik dasar kelompok usia lebih kurang sama dengan literatur dan penelitian sebelumnya, yaitu angka kejadian kanker prostat lebih banyak terjadi pada usia >50 tahun.^{1,4,21,26-28}

Proporsi adenokarsinoma prostat pada penelitian ini sesuai dengan literatur bahwa neoplasma glandular prostat subtipe adenokarsinoma asinar merupakan subtipe terbanyak dari keganasan prostat dengan angka kejadian sekitar 95%. Hal ini menyebabkan sebagian besar penelitian keganasan prostat berpusat pada subtipe tersebut. Mutasi gen AR diperkirakan merupakan salah satu jalur patogenesis timbulnya subtipe ini. Penelitian sebelumnya menyatakan, bahwa mutasi gen AR ditemukan pada 10%-20% kasus keganasan prostat yang resisten dengan terapi hormonal.^{1,5-7,25,29}

Chromogranin A merupakan salah satu tumor marker yang berguna untuk menegakan diagnosis, juga digunakan sebagai prediktor prognosis. CgA akan terekspresi di sitoplasma sebagai tumor marker untuk Sel NE selain Syn, NSE dan CD 56. Pada keadaan normal, sel NE dapat ditemukan di kelenjar prostat berjumlah lebih kurang 1%, tersebar diantara lapisan sel basal dan sel luminal.^{8,9,11-15} Penelitian sebelumnya menyatakan, bahwa CgA merupakan marker yang paling spesifik untuk sel NE dengan sensitifitas mencapai 91% dan spesifitas 100%.²³

Sel NE mensekresikan berbagai macam sekret yang penting untuk pertumbuhan, diferensiasi dan regulasi homeostatik kelenjar prostat. Sel NE ditandai dengan sitoplasma bergranul sebagai tempat penyimpanan berbagai macam sekret seperti CgA, NSE, serotonin, histamin, somatostatin, *thyroid-stimulating hormone like peptide*, calcitonin, dan *parathyroid related protein*.⁸⁻¹⁵

Didapatkan positivitas ekspresi CgA di sitoplasma dengan nilai bervariasi dari 0,4% sampai 100%, nilai tengah 33 (0,4-100). Positivitas ekspresi CgA lebih banyak terjadi pada kelompok derajat histopatologik berdiferensiasi buruk, *grade* tumor tinggi (4-5) dengan skor Gleason ≤7. Hasil ini sesuai dengan penelitian

sebelumnya yang mendapatkan ekspresi CgA cenderung meningkat pada keganasan prostat dengan derajat histopatologik berdiferensiasi buruk dan skor Gleason yang tinggi.^{10,28,30}

Positivitas ekspresi CgA lebih banyak terjadi pada kelompok usia >70 tahun, dengan kejadian terbanyak periode usia 70-79 tahun. Ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 40 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada kelompok usia ≤70 tahun, tapi tidak berbeda bermakna secara statistik. Hasil ini sesuai penelitian sebelumnya yang mendapatkan ekspresi CgA positif pada kelompok studi dengan usia >70 tahun.^{28,31,32}

Penelitian ini mendapatkan ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada kasus adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk. Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi CgA positif pada kelompok adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk dan adenokarsinoma prostat berdiferensiasi baik-sedang. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang mendapatkan peningkatan ekspresi CgA pada kelompok kanker prostat berdiferensiasi buruk.^{20,28,33,34}

Beberapa pendapat menyatakan, perbedaan ekspresi CgA pada keganasan prostat salah satu sebabnya dikarenakan adanya NED. NED dapat meningkat pada keganasan prostat yang diberikan terapi hormonal, hal ini disebabkan karena pada keadaan kekurangan hormon androgen akan mengaktifkan jalur sinyal NED pada karsinogenesis kelenjar prostat.^{20,35-}

³⁸ Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak terjadi pada kelompok adenokarsinoma prostat dengan *grade* tinggi (4-5). Ekspresi CgA positif dengan perbedaan bermakna adalah pada kelompok *grade* 2-3 dan *grade* 4-5. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan kecenderungan peningkatan ekspresi CgA pada adenokarsinoma prostat *high grade* atau *high stage*.^{32,33,40}

Perbedaan ekspresi CgA berdasarkan *grading* tumor dapat disebabkan oleh karena progresifitas keganasan prostat yang dipengaruhi oleh diferensiasi tumor yang berhubungan dengan NED. Kecenderungan kejadian NED terjadi pada keganasan prostat dengan *grade* tinggi. Tidak menutup kemungkinan bahwa keganasan prostat dengan *grade* rendah dapat mengalami NED. Hal ini disebabkan aktifnya

jalur sinyal NED lebih dipengaruhi oleh kekurangan hormon androgen, bukan tinggi atau rendahnya *grade* dari kanker prostat.³⁵⁻³⁹

Didapatkan ekspresi CgA positif dengan nilai tengah 56,2 (0,4-100) lebih banyak pada kasus adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason >7. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan peningkatan ekspresi CgA yang berarti pada kelompok keganasan prostat dengan skor Gleason >7.^{20,28,32-34}

Perbedaan ekspresi CgA berdasarkan skor Gleason disebabkan kecenderungan peningkatan ekspresi CgA pada keganasan prostat karena adanya NED yang meningkatkan progresivitas keganasan prostat. Kejadian NED meningkat seiring dengan meningkatnya derajat histopatologik keganasan prostat, walaupun kemungkinan NED dapat terjadi pada keganasan prostat dengan skor Gleason rendah (penelitian ini juga mendapatkan ekspresi CgA positif pada kasus dengan skor Gleason 6). Pada keadaan dimana sel-sel kanker prostat kekurangan hormon androgen, akan mengaktifkan jalur sinyal NED sel kanker prostat. Hal ini dimungkinkan karena NED merupakan upaya sel kanker prostat beradaptasi dengan lingkungan sekitarnya untuk proses proliferasi dan regulasinya. Sel NED dari sel kanker prostat dapat dikatakan sebagai proses akhir dari karsinogenesis sel kanker prostat.³⁴⁻³⁹

Positivitas ekspresi CgA dengan nilai tengah 35,4 (0,4-88,6) lebih banyak terjadi pada adenokarsinoma prostat dengan kadar PSA >52,4 ng/ml, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik. Hasil ini sesuai penelitian sebelumnya yang mendapatkan positivitas ekspresi CgA terjadi pada peningkatan kadar PSA tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna.^{28,30,32} Angka kejadian adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk lebih banyak terjadi pada kelompok usia ≤70 tahun dengan nilai tengah 67 (53-82), tapi tidak berbeda bermakna secara statistik. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan angka kejadian keganasan prostat banyak terjadi pada kelompok usia >50 tahun, tapi secara statistik tidak bermakna.^{20,27,28,31,32}

KESIMPULAN

Terdapat kecenderungan positivitas ekspresi CgA lebih banyak terjadi pada kasus adenokarsinoma prostat berdiferensiasi buruk dengan *grade* tinggi, tetapi tidak berbeda bermakna

terhadap tinggi rendahnya kadar PSA. Ditemukannya NED pada adenokarsinoma prostat dapat menyebabkan prognosis penyakit menjadi lebih buruk, sehingga perlu dipikirkan alternatif terapi lain selain terapi hormonal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, Billis A, Cao D, Cheng L, *et al.* Acinar adenocarcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press. 2016:135-83.
2. Siegel R, Naishadam D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
3. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2011 Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2015.
4. Crawford ED. Understanding the epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. *J Urol.* 2009; 73: 4-10.
5. Theodorescu D, Melon P. Prostate cancerbiology, diagnosis, pathology, staging and natural history. *eMed Urol.* 2010:1-17.
6. Zelefsky MJ, Easthan JA, Sartor OA, Kantoff P. Anatomy of the prostate. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology.* 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2008: 1393-1446.
7. Jonathan I, Epstein. The lower urinary tract and male genital system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran: Pathologic basic of disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2010; 993-1002.
8. Terry S, Beltran H. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression (review article). *Front Oncol.* 2014; 4: 1-9.
9. Grigore AD, Ben-Jacob E, Farach-Carson MC. Prostate cancer and neuroendocrine differentiation: more neuronal, less endocrine?. *Front Oncol.* 2015; 5: 1-19.
10. Sciarra A, Albanesi L, Fattore F, Alfarone A, Mariotti G, DiSilverio F. Androgen Deprivation Therapy and Neuroendocrine Differentiation in Prostate Carcinoma-A Possible Inductive Role. *European Endocrine Rev.* 2006:1-5.
11. Perrot V. Neuroendocrine Differentiation in the Progression of Prostate Cancer: An Update on Recent Developments. *Open J Urol.* 2012; 2: 173-82.
12. Vashchenko N, Abrahamson P-A. Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: Implications for New Treatment Modalities (review). *Eur Urol.* 2005; 47: 147-55.
13. Popescu R, Bratu O, Spinu D, Marcu D, Farcas C, Dinu M, Mischianu D. Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer-a review. *Rom J Military Med.* 2015; CXVIII(3): 16-9.
14. Daneshmand S, Quek ML, Pinski J. Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer (review article). *Cancer Ther.* 2005; 3: 383-96.
15. Marcu M, Radu E, Sajin M. Neuroendocrine transdifferentiation of prostate carcinoma cells and its prognostic significance. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51: 7-12.
16. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer (review article). *Am J Transl Res.* 2009; 1: 148-62.
17. Berruti A, Vignani F, Russo L, Bertaglia V, Tullio M, Tucci M, *et al.* Prognostic role of neuroendocrine differentiation in prostate cancer, putting together the pieces of the puzzle. *Open Access J Urol.* 2010; 2: 109-24.
18. Mimeault M, Batra SK. Recent advanced on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies (review). *Carcinogen.* 2006; 27: 1-22.
19. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma; An update on recent development. *Ann Oncol.* 2001; 12: 135-40.
20. Mitsui Y, Arichi N, Hiraki M, Harada Y, Yasumoto H, Shiina H. Tissue Chromogranin A Expression during Prostate Cancer Progression: Prediction of Chemosensitivity. *Urol Oncol.* 2015; 12: 2165-72.

21. Madu CO dan Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *J Cancer*. 2010; 1:150-77.
22. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014; 2: 273-85.
23. Wu JT, Erickson AJ, Tsao K-C, Wu T-L, Sun C-F. Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced diseases stages. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 175-8.
24. Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR, Scardino PT. Elevated plasma chromogranin-A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol*. 1991; 146: 358-61.
25. Theodorescu D, Krupski TL, Kim ED. Prostate cancer diagnosis and staging. *Medscape Reference*. 2012: 1-10.
26. Singh S, Raguvaran R, Rajkumar K. Factors influencing prostate cancer (review article). *Int J Pharm Pharmaceutic Sci*. 2014; 6: 33-5.
27. Barros MS, Silva VRS, Santos GB, Hughes A, Silveira MA. Prevalence of prostate adenocarcinoma according to race in an university hospital. *Int Braz J Urol*. 2003; 29: 306-12.
28. Ather MH, Abbas F, Faruqui N, Israr M, Pervez S. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer. *BMC Urol*. 2008; 8: 1-5.
29. Velcheti V, Karnik S, Bardot SF, Prakash O. Pathogenesis of Prostate Cancer: Lessons from Basic Research. *The Ochsner J*. 2008; 8: 213-18.
30. Bollito E, Berruti A, Bellina M, Mosca A, Leonardo E, Tarabuzzi R *et al*. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2001; 12: 159-64.
31. Sciarra A, Salciccia S, Nesi G, Cattarino S, Alfaroni A, Gentilucci A *et al*. Comparative Effect of Finasteride and Dutasteride on Chromogranin A Levels. *Anticancer Res*. 2010; 30: 4737-42.
32. Burgio SL, Conteduca V, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Kopf B, *et al*. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone. *Endocrine-Related Cancer*. 2014; 21: 487-93.
33. Sciarra A, Monti S, Gentile V, Salciccia S, Gómez AMA, Pannunzi LP, *et al*. Chromogranin a expression in familial versus sporadic prostate cancer. *Urol*. 2005; 66: 1010-14.
34. Appetecchia M, Meçule A, Pasimeni G, Iannucci CV, De Carli P, Baldelli R *et al*. Incidence of high chromogranin a serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010; 29: 1-5.
35. Santoni M, Conti A, Burattini L, Berardi R, Scarpelli M, Cheng L, *et al*. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Novel morphological insights and future therapeutic perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1846: 630-7.
36. McKenzie S, Kyprianou N. Apoptosis Evasion: The Role of Survival Pathways in Prostate Cancer Progression and Therapeutic Resistance. *J Cell Biochem* 2006; 97: 18-32.
37. Chang P-C, Wang T-Y, Chang Y-T, Chu C-Y, Lee C-L, Hsu H-W *et al*. Autophagy Pathway is Required for IL-6 Induced Neuroendocrine Differentiation and Chemoresistance of Prostate Cancer LNCap Cells. *PLOS ONE* 2014; 9: 1-15.
38. Deeble PD, Murphy DJ, Parsons SJ, Cox ME. Interleukin-6- and cyclic AMP-mediated signaling potentiates neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate tumor cells. *Mol Cell Biol*. 2001; 21: 8471-82.
39. Li Q, Zhang CS, Zhang Y. Molecular aspect of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Chin J Cancer Res*. 2016; 28: 122-29.
40. Puccetti L, Supuran CT, Fasolo PP, Conti E, Sebastiani G, Lacquaniti S *et al*. Skewing towards neuroendocrine phenotype in high grade or high stage androgen-responsive primary prostate cancer. *Eur Urol*. 2005; 48: 215-23.