

# Analisis Ekspresi *Fibroblast Activation Protein* (FAP) terhadap Faktor Klinikopatologi dan Respon Kemoterapi pada Tumor Ganas Epitelial Ovarium

Yunike Rinelda, Wresnindyatsih, Aida Farida

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Wresnindyatsih, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½  
Palembang 30126.

e-mail: wresnindyatsih@yahoo.co.id p\_a\_palembang@yahoo.co.id

## ABSTRAK

### Latar belakang

Tumor ganas epitelial ovarium adalah penyebab kematian tersering dari kanker ginekologi pada wanita. Interaksi antara sel-sel kanker dan lingkungan mikro tumor memainkan peran penting dalam proliferasi dan invasi sel-sel tumor. Salah satu komponen penting lingkungan mikrotumor yang menstimulasi proliferasi dan invasi tumor, adalah fibroblas. Fibroblas dalam keadaan aktif (teraktivasi), disebut dengan *cancer associated fibroblast* (CAF). Tujuan penelitian untuk menganalisis ekspresi FAP terhadap karakteristik klinikopatologi (subtipe histopatologi dan stadium klinis FIGO) dan respon kemoterapi tumor ganas epitelial ovarium.

### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang dilakukan sejak 1 Januari 2016 sampai 30 Juni 2018. Sampel sejumlah 55 sampel blok parafin tumor ganas epitelial ovarium, terdiri atas 11 sampel untuk masing-masing subtipe histopatologi, yang dikumpulkan menggunakan teknik *purposive sampling*, dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi FAP. Ekspresi FAP dinilai berdasarkan penelitian Min Shi *et al*, yang menilai luas area/ proporsi (P) dan intensitas (I) yang terpulus. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji *chi-square* dan SPSS versi 17.

### Hasil

Kelompok usia 40-49 tahun (24; 43.6%), stadium klinis III (30; 54.5%), respon kemoterapi *complete response* (38; 69.1%). Analisis statistik antara subtipe histopatologi ( $p=0,038$ ), stadium klinis FIGO ( $p=0,000$ ), dan respon kemoterapi ( $p=0,000$ ) menunjukkan hubungan yang bermakna.

### Kesimpulan

Ekspresi FAP dapat menunjukkan hubungan antara karakteristik klinikopatologi (subtipe histopatologi dan stadium klinis FIGO) dan respon kemoterapi tumor ganas epitelial ovarium

**Kata kunci:** karakteristik klinikopatologi, tumor ganas epitelial ovarium, *Fibroblast Activation Protein*

## Analyses of Fibroblast Activation Protein (FAP) Expression Rate to Clinicopathology Factors and Chemotherapy Response in Ovarian Epithelial Malignant Tumors

## ABSTRACT

### Background

Epithelial ovarian carcinoma is the most common cause of death among gynecological malignancies in the women. The interaction among cancer cells and tumor microenvironment plays roles in cancer proliferation and invasiveness. One of important component of tumor microenvironment that could stimulate tumor proliferation and invasiveness, is fibroblast. Activated fibroblasts also known as carcinoma associated fibroblasts (CAFs). The purpose of research is to analyzed FAP expressions to clinicopathologic characteristic (histopathology subtype and clinical stadium of FIGO) and chemotherapeutic responses.

### Methods

This study is a retrospective observational analytic study with cross-sectional designs was undertaken during January 1, 2016 to June 30, 2018. The sample was 55 paraffin block sample epithelial ovarian carcinomas consists of 11 samples for each histopathology subtype collected used purposive sampling technique. All samples were immunostained with FAP antibody. FAP expressions was evaluated based on Min Shi *et al* studies. It analyzed stained area/ proportion (P) and intensity (I). Statistical analysis using chi-square was performed using SPSS version 17.

### Results

Patients of 40-49 years old (24; 43.6%), clinical stadium is III (30; 54.5%), Complete response (CR) of chemotherapeutic response (38; 69.1%). The statistic analyses between histopathology subtypes ( $p=0.038$ ), clinical stadium of FIGO ( $p=0.000$ ) and chemotherapy response ( $p=0.000$ ) showed significant differences.

### Conclusion

FAP expressions could showed correlation between clinicopathologic characteristic (histopathology subtype and clinical stadium of FIGO) and chemotherapeutic response.

**Key words:** clinicopathology characteristic, epithelial ovarian carcinoma, FAP.

## PENDAHULUAN

Tumor ganas epitelial ovarium merupakan salah satu penyebab kematian paling sering pada wanita. Risiko tumor ganas epitelial ovarium terjadi pada 1 dari 75 wanita di Amerika Serikat.<sup>1,2</sup> Tumor ganas epitelial ovarium merupakan penyakit ke empat terbanyak pada wanita di Indonesia.<sup>3</sup> Data yang tidak dipublikasikan di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang sejak tahun 2013-2018 ditemukan 248 kasus baru tumor ganas epitelial ovarium.<sup>3</sup> Diagnosis tumor ganas epitelial ovarium ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinik, histopatologi, radiologi dan laboratorium.<sup>4</sup>

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa, pertumbuhan tumor tidak hanya terbatas pada adanya sel-sel malignant, tetapi juga karena adanya lingkungan mikrotumor.<sup>5,6</sup> Salah satu lingkungan mikro tumor tersebut adalah fibroblas. Apabila fibroblas dalam keadaan aktif (teraktivasi), disebut dengan *cancer associated fibroblas* (CAF). Salah satu marker fibroblas yaitu, *fibroblas activation protein* (FAP).<sup>7,8</sup> Penelitian mengenai peranan FAP pada tumor-tumor ovarium, baik jinak maupun ganas telah dilakukan oleh Da Silva *et al*, yang menemukan bahwa ekspresi FAP pada tumor-tumor ganas epitelial ovarium lebih kuat dibandingkan dengan ekspresi FAP pada tumor-tumor jinak epitelial ovarium dan bisa digunakan untuk mengetahui prognosis.<sup>9</sup> Fauceglia *et al*, menyatakan bahwa ekspresi FAP yang tinggi berhubungan dengan resistensi dari kemoterapi yang diberikan dan berhubungan dengan waktu kekambuhan yang pendek pada tumor-tumor ganas epitelial ovarium.<sup>10</sup>

*Fibroblast activation protein* (FAP) adalah suatu protein sitomembran selektif yang terekspresi pada CAFs teraktivasi yang terdapat pada kanker epitelial pada manusia.<sup>11-13</sup> Dengan kata lain, FAP merupakan protein selektif untuk stroma fibroblas tumor. FAP merupakan glikoprotein permukaan sel dengan berat molekul 95 kDa.<sup>13</sup> FAP diekspresikan pada stroma fibroblas yang teraktivasi dan jaringan penyembuhan. FAP terdiri atas 760 asam amino, yang sebagian besar memiliki membran plasma dan 6 asam amino lainnya berada di sitoplasma. FAP $\alpha$  memiliki tiga katalisis utama yaitu *serine* (S624), *aspartat* (D702) dan *histidin* (H734).<sup>14</sup>

Lingkungan mikrotumor mempunyai pengaruh yang sangat penting terhadap *tumor*

*survival*, pertumbuhan tumor, proliferasi, metastase dan progresivitas. Tumor terdiri atas populasi sel-sel heterogen, meliputi sel-sel yang bertransformasi dan sel-sel yang tidak bertransformasi, terdiri atas sel-sel inflamatori, sel imun, sel endotel dan CAFs. CAFs mengenalkan pertumbuhan tumor melalui induksi angiogenesis dan remodeling matriks ekstraseluler. CAFs juga memperantarai *epithelial mesenchymal transition* (EMT) pada sel tumor. Subset dari CAFs secara fenotip dan fungsional dapat dibedakan dari fibroblas normal (NFs). CAFs merupakan fibroblas reaktif yang terdapat pada tumor, yang mengekspresikan FAP.<sup>15,16</sup>

FAP merupakan marker spesifik untuk fibroblas reaktif yang terdapat pada tumor dan merupakan marker yang penting untuk CAFs teraktivasi selama proses *remodeling*, dan ekspresi FAP ini tidak ada pada stroma normal. Selain itu juga FAP ini juga untuk mengetahui pertumbuhan tumor, proliferasi, invasi tumor dan metastasis. Ekspresi FAP yang tinggi terdapat pada >90% *human epithelial carcinomas*, termasuk didalamnya karsinoma payudara, paru, pankreas, kolorektal dan ovarium dan mempunyai prognostik yang buruk.<sup>17,18</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Fauceglia, *et al* dan Fang Liu, *et al* mengatakan bahwa ekspresi FAP yang tinggi terutama pada sel tumor ganas mempunyai prognosis yang buruk terhadap *overall survival* dan mempunyai kecenderungan untuk metastase ke kelenjar getah bening lebih besar.<sup>19,20</sup> Zhiwang *et al* membuktikan bahwa FAP merupakan marker yang dapat digunakan untuk mengetahui prognosis tumor-tumor ovarium. Peneliti mengambil sampel yang berasal dari tumor-tumor ovarium ganas sebanyak 102 sampel tumor ganas ovarium. Data klinis yang digunakan yaitu usia, ukuran tumor, *grading* histologis, metastase ke kelenjar getah bening, metastase ke organ lain. Ekspresi FAP yang tinggi, mengindikasikan progresivitas penyakit.

Ekspresi FAP meningkat pada tumor ganas epitelial ovarium yang berhubungan dengan metastase ke kelenjar getah bening, *latent distant metastasis* dan *grading* FIGO. Ekspresi FAP menunjukkan korelasi tidak bermakna dengan faktor klinikopatologi lain, seperti usia pasien, ukuran tumor dan lokasi tumor.<sup>21</sup> Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi FAP terhadap faktor klinikopatologi dan respon kemoterapi pada tumor ganas epitelial ovarium.

**METODE PENELITIAN****Pasien dan sampel**

Penelitian ini menggunakan 55 sampel blok paraffin dengan diagnosa tumor ganas epitelial ovarium, yang terdiri atas 11 sampel untuk masing-masing sub tipe histopatologi yaitu *low grade serous carcinoma*, *high grade serous carcinoma*, *endometrioid carcinoma*, *mucinous carcinoma* dan *clear cell carcinoma* di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2016-30 Juni 2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive random sampling*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang (*cross sectional*).

**Imunohistokimia**

Sampel penelitian adalah arsip preparat hematoxilina dan eosin dan blok parafin/ *formalin fixed paraffin embedded* (FFPE). Sampel penelitian kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan rabbit-anti human Fibroblast Activation Protein (FAP), antibodi monoklonal, nomor clone EPR20021, (*abcam, United States*), pengenceran dengan menggunakan cairan diluent 1:200.

**Penilaian respon kemoterapi**

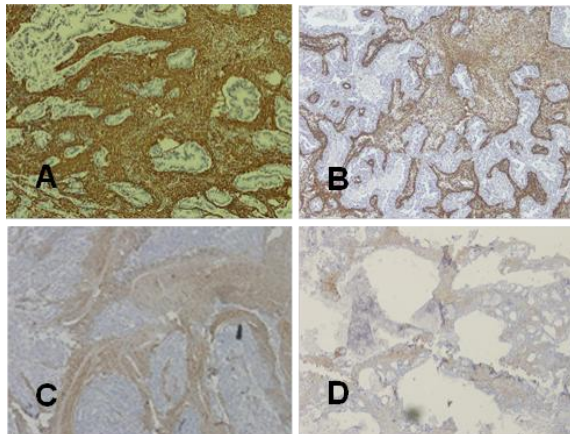
Respon kemoterapi pada penelitian ini menggunakan CA-125 sebagai parameter respon kemoterapi, yang terbagi menjadi tiga kelompok respon kemoterapi yaitu *complete response* (CR) adalah penurunan nilai CA-125 menjadi normal (CA-125 <35 U/mL) pada 2 kali pemeriksaan serial dengan selang waktu  $\geq 4$  minggu, yang dinilai setelah penderita tumor ganas epitelial ovarium menyelesaikan kemoterapi 6 seri. *Partial response* (PR) adalah penurunan nilai CA-125 minimal 50% pada 2 kali pemeriksaan serial dengan selang waktu  $\geq 4$  minggu, yang dinilai setelah penderita tumor ganas epitelial ovarium menyelesaikan kemoterapi 6 seri. *Persistent/ progresive disease* (PD) adalah jika konsentrasi serum CA-125 meningkat dua kali lipat dari nilai terendah CA-125 yang pernah dicapai pasien tersebut. Pemeriksaan ini memerlukan dua kali pemeriksaan sampel CA-125 sebelum terapi dengan jarak pemeriksaan satu minggu. Sampel terakhir diambil satu minggu sebelum dilakukan terapi.<sup>22-24</sup>

**Pembacaan hasil interpretasi IHK**

Ekspresi FAP adalah hasil ekspresi protein FAP dimana sel-sel fibroblast pada stroma tumor terlihat immunoreaktif dengan pemeriksaan imunohistokimia pada membran sel dan sitoplasma ditandai dengan warna coklat dengan intensitas pewarnaan lemah sampai kuat (Gambar 1). Penilaian ekspresi FAP pada penelitian ini secara semikuantitatif yaitu menilai luas area/ proporsi (P) dan intensitas (I) yang terpulas. Luas area yang terpulas dibagi menjadi empat kelompok. Nilai nol untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai  $\leq 10\%$ . Nilai satu untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai 11- $\leq 25\%$ . Nilai dua untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai 26%- $\leq 50\%$ . Nilai tiga untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai 51-100%. Intensitas ekspresi FAP dibagi menjadi empat kelompok, yaitu nilai nol untuk fibroblast pada stroma tumor tidak terwarnai. Nilai satu untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai coklat lemah/ coklat muda. Nilai dua untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai coklat sedang/coklat terang, dan nilai tiga untuk fibroblast pada stroma tumor terwarnai coklat kuat/coklat gelap. Penilaian skor ekspresi FAP pada penelitian ini berdasarkan perkalian luas area yang terpulas (P) dan intensitas (I) pulasan dimana didapatkan skor 0 sampai 9, kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu, ekspresi negatif bila skor 0-2 dan ekspresi positif apabila skor  $\geq 3$ .<sup>25</sup> Kontrol positif dan kontrol negatif ekspresi FAP digunakan sebagai pembanding. Kontrol positif FAP adalah ekspresi positif FAP yang diambil dari jaringan karsinoma ovarium. Kontrol negatif adalah ekspresi negatif FAP yang diambil dari jaringan karsinoma ovarium dengan cara tidak diberi antibodi primer FAP.

**HASIL**

Ekspresi FAP terlihat immunoreaktif pada membran sel dan sitoplasma pada stroma fibroblast tumor ganas epitelial ovarium, ditandai dengan warna coklat dengan intensitas pewarnaan lemah sampai kuat (Gambar 1).



Gambar 1. Ekspresi FAP pada karsinoma ovarium, terekspresi pada membran sel dan sitoplasma. A. Kontrol positif FAP (100x); B. Ekspresi FAP positif kuat (100x); C. Ekspresi FAP positif sedang (100x); D. Ekspresi FAP positif lemah (100x).

**Karakteristik klinik subjek penelitian.**

Jumlah kasus menurut rerata usia penderita adalah 46,93 tahun, dengan usia minimal 30 tahun dan usia maksimal 67 tahun. Jumlah kasus kelompok usia 30-39 tahun sebesar 9 (16,4%), 40-49 tahun sebesar 24 (43,6%), ≥50 tahun sebesar 22 (40%). Jumlah kasus kelompok stadium klinis pada stadium III sebesar 30 (54,5%). Jumlah kasus kelompok metastase KGB sebesar 11 (20%). Jumlah kasus kelompok subtype histopatologi pada *high grade serous carcinoma* sebesar 8 (14,5%), *low grade serous carcinoma* 4 (7,3%) lebih sering ditemukan pada usia ≥50 tahun; sedangkan *endometrioid carcinoma* sebesar 5 (9,1%), *mucinous carcinoma* sebesar 6 (10,9%) dan *clear cell carcinoma* sebesar 6 (10,9%) lebih sering ditemukan pada usia 40-49 tahun. Jumlah kasus kelompok respon kemoterapi pada *complete response* sebesar 38 (69,1%), *partial response* sebesar 12 (21,8%) dan *progressive disease* sebesar 5 (9,1%) (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi tumor ganas epitelial ovarium berdasarkan karakteristik klinik.

Variabel	Jumlah (n)	Persen (%)
Usia (n = 55)		
30-39 tahun	9	16,4
40-49 tahun	24	43,6
≥ 50 tahun	22	40,0
Total	55	100
Stadium klinis (n = 55)		
Stadium I	15	27,3
Stadium II	3	5,5
Stadium III	30	54,5
Stadium IV	7	12,7
Total	55	100
Metastase KGB (n = 55)		
Ya	11	20,0
Tidak	44	80,0
Total	55	100
Subtipe histopatologi		
<i>Low grade serous</i>	4	7,3
<i>High grade serous</i>	8	14,5
<i>Endometrioid</i>	5	9,1
<i>Mucinous</i>	6	10,9
<i>Clear cell</i>	6	10,9
Total	29	52,7
Respon kemoterapi (n = 55)		
<i>Complete response (CR)</i>	38	69,1
<i>Partial response (PR)</i>	12	21,8
<i>Progressive disease (PD)</i>	5	9,1
Total	55	100

Jumlah kasus tertinggi pada kelompok usia 40-49 tahun dan ≥50 tahun dengan ekspresi FAP positif, masing-masing sebesar 14 (25,5%) dan ekspresi FAP negatif masing-masing sebesar 10 (18,2%) dan 8 (14,5%). Jumlah kasus tertinggi kelompok stadium klinis pada stadium klinis III dengan ekspresi FAP positif sebesar 23 (40%) dan ekspresi FAP negatif sebesar 7 (12,7%). Jumlah kasus tertinggi pada kelompok metastase KGB dengan ekspresi FAP positif sebesar 10 (18,2%) dan ekspresi FAP negatif sebesar 1 (1,8%). Jumlah kasus tertinggi kelompok subtype histopatologi pada *high grade serous carcinoma* dan *endometrioid carcinoma* menunjukkan ekspresi FAP positif, masing-masing sebesar 9 (14,5%) dan ekspresi FAP negatif masing-masing sebesar 2 (3,6%). Jumlah kasus tertinggi kelompok respon kemoterapi pada *complete respon (CR)* dengan ekspresi FAP positif sebesar 15 (27,3%) dan ekspresi FAP negative sebesar 23 (41,8%). (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi ekspresi FAP berdasarkan karakteristik klinikopatologi.

Variabel	P x I		Total
	Positif	Negatif	
Usia (thn)			
30-39	4 (7,3)	5 (9,1)	9 (16,4)
40-49	14 (25,5)	10 (18,2)	24 (43,6)
≥50	14 (25,5)	8 (14,5)	22 (40)
Total	32 (58,2)	23 (41,8)	55 (100)
Stadium klinis			
I	3 (7,3)	12 (21,8)	15 (29,1)
II	0 (0)	3 (5,5)	3 (5,5)
III	23 (40)	7 (12,7)	30 (52,7)
IV	6 (10,9)	1 (1,8)	7 (12,7)
Total	32 (58,2)	23 (41,8)	55 (100)
Metastase KGB			
Ya	10 (18,2)	1 (1,8)	11 (20)
Tidak	21 (38,2)	23 (41,8)	44 (80)
Total	31 (56,4)	23 (41,8)	55 (100)
Subtipe histopatologi			
Low grade serous	3 (5,5)	8 (14,5)	11 (20)
High grade serous	9 (16,4)	2 (3,6)	11 (20)
Endometrioid	9 (16,4)	2 (3,6)	11 (20)
Mucinous	6 (10,9)	5 (9,1)	11 (20)
Clear cell	5 (9,1)	6 (10,9)	11 (20)
Total	32 (58,2)	23 (41,8)	55 (100)
Respon kemoterapi			
CR	15 (27,3)	23 (41,8)	38 (69,1)
PR	12 (21,8)	0 (0)	12 (21,8)
PD	5 (9,1)	0 (0)	5 (9,1)
Total	30 (58,2)	25 (41,8)	55 (100)

**Hubungan ekspresi FAP dan subtipe histopatologi**

Tabel 3. Hubungan ekspresi FAP dan subtipe histopatologi.

Subtipe histopatologi	Ekspresi FAP		Total	P value
	Positif	Negatif		
Low grade serous	3	8	11	0,038
High grade serous	9	2	11	
Endometrioid carcinoma	9	2	11	
Mucinous	6	5	11	
Clear cell	5	6	11	
Total	32	23	11	

Uji Chi Square, p<0,05

**Hubungan ekspresi FAP dan stadium klinis**

Tabel 4. Hubungan ekspresi FAP dan stadium klinis.

Stadium klinis	Ekspresi FAP		Total	P value
	Positif	Negatif		
Stadium I	3	12	15	0,000
Stadium II	0	3	3	
Stadium III	23	7	30	
Stadium IV	6	1	7	
Total	32	23	55	

Uji Chi Square, p<0,05

**Hubungan ekspresi FAP dan respon kemoterapi**

Tabel 5. Hubungan ekspresi FAP dan respon kemoterapi.

Respon kemoterapi	Ekspresi FAP		Total	P value
	Positif	Negatif		
CR	15	23	38	0,000
PR	12	0	12	
PD	5	0	5	
Total	32	23	55	

Uji Chi Square, p<0,05

**DISKUSI**

Hasil penelitian berdasarkan karakteristik klinik subjek penelitian menunjukkan peningkatan resiko terjadinya karsinoma ovarium akibat meningkatnya usia pasien. Hal ini dikukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ditemukan peningkatan resiko terjadinya karsinoma ovarium seiring dengan bertambahnya usia pasien. Lebih lanjut dikatakan bahwa tumor ganas epitelial ovarium dapat terjadi pada semua usia, kisaran 50 tahun sampai usia 60-64 tahun. Peningkatan usia sebagai faktor risiko yang mengawali terjadinya malignansi dapat disebabkan karena timbulnya akumulasi mutasi somatik yang meningkat sesuai dengan pertambahan usia dan berbagai faktor lain, seperti *lifestyle*, diet, obesitas, merokok, konsumsi alkohol, usia *menarche* yang lebih awal, menopause terlambat, nulipara, penggunaan terapi *hormonal replacement*, dan faktor genetik.<sup>26</sup> Hasil penelitian menunjukkan jumlah kasus kelompok subtype histopatologi pada *high grade serous carcinoma* sebesar 8 (14,5%), *low grade serous carcinoma* 4 (7,3%) lebih sering ditemukan pada usia ≥50 tahun; sedangkan *endometrioid carcinoma* sebesar 5 (9,1%), *mucinous carcinoma* sebesar 6 (10,9%) dan *clear cell carcinoma* sebesar 6 (10,9%) lebih sering ditemukan pada usia 40-49 tahun. Hal ini sesuai dengan laporan WHO tahun 2014 yang menyatakan bahwa angka kejadian kasus *high grade serous carcinoma* terjadi pada rata-rata usia 63 tahun, sedangkan kasus *low grade serous carcinoma* terjadi pada dekade yang lebih awal. Kasus *Endometrioid carcinoma* lebih sering terjadi pada dekade 5 dan 6, pada rata-rata usia 58 tahun. Kasus *clear cell carcinoma* pada rata-rata usia 55 tahun. Kasus *mucinous carcinoma* lebih sering terjadi pada usia yang lebih muda, yaitu 45 tahun.<sup>24</sup>

Pada penelitian ini stadium klinis menurut FIGO terjadi pada stadium III sebanyak

30 kasus (54,5%). Hal ini diduga banyak kasus yang tidak terdeteksi karena pasien datang pada stadium lanjut dan sel kanker telah menyebar ke bagian lain dari dinding perut dan menimbulkan ascites. Hasil penelitian tersebut berbeda dari penelitian terdahulu tanpa melihat subtype histopatologi menyatakan bahwa pada kasus tumor ganas epitelial ovarium, ditemukan pasien stadium FIGO I-II sebanyak 75% kasus dan stadium FIGO III-IV sebanyak 25% kasus.<sup>27</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi FAP meningkat pada tumor ganas epitelial ovarium dengan metastase ke kelenjar getah bening (KGB). Hal ini didukung oleh penelitian meta-analisis terdahulu yang mengatakan bahwa tadanya hubungan signifikan antara peningkatan ekspresi FAP dan peningkatan risiko metastase ke KGB.<sup>28</sup>

#### Hubungan ekspresi FAP dan subtype histopatologi

Hasil penelitian antara ekspresi FAP dan subtype histopatologi menunjukkan hubungan yang bermakna ( $p=0,038$ ). Namun, studi meta-analisis sebelumnya menyatakan bahwa antara ekspresi FAP dan subtype histopatologi menunjukkan hubungan tidak bermakna.<sup>28,29</sup> Penelitian terdahulu lain menyatakan bahwa peningkatan ekspresi FAP berhubungan dengan lokasi stroma dan lokasi sel tumor yang sangat berdekatan, bila dibandingkan dengan ekspresi FAP pada tumor dengan lokasi stroma berada di sekitar massa tumor. Hal ini disebabkan karena sel tumor yang berdekatan dengan stroma tumor akan mensekresikan berbagai faktor yang akan menstimulasi FAP, dan ekspresi FAP dapat dipengaruhi oleh stroma desmoplasia dan jaringan fibrosis yang ada di sekitar tumor. Pada stroma desmoplasia, semakin banyak komponen stroma desmoplasia, maka semakin meningkat ekspresi FAP; sedangkan pada jaringan fibrosis, semakin banyak jaringan fibrosis yang ada disekitar tumor, maka ekspresi fibroblas akan menjadi rendah.<sup>29</sup> lebih lanjut dijelaskan bahwa fibroblast teraktivasi atau CAF, akan mensekresi protein mesenkimial, seperti FAP, FSP. Oleh karena itu, CAF akan mensekresikan sitokin, kemokin dan faktor-faktor pertumbuhan. Selain itu juga, CAF mempunyai peran penting dalam hal remodeling matriks ekstraseluler atau *extracellular matrix* (ECM) *remodelling*, dalam hal ini CAF akan mensekresikan berbagai macam komponen matriks, seperti kolagen tipe I.<sup>29</sup> Fibroblas teraktivasi, akan

mensekresikan kolagen tipe I, sehingga komposisi kolagen tipe I yang ada di matriks ekstraseluler akan meningkat. Semakin banyak jumlah CAF, maka semakin besar komposisi kolagen tipe I ini.<sup>30,31</sup> Interaksi antara CAF dan lingkungan mikrotumor dapat meningkatkan proses tumorigenesis. Peningkatan jumlah CAF menyebabkan peningkatan jumlah kolagen tipe I, yang mempengaruhi densitas matriks ekstraseluler, sehingga mempengaruhi stroma tumor di sekitarnya. Hubungan antara densitas matriks ekstraseluler dan peningkatan jumlah CAF akan semakin menyebabkan stroma tumor menjadi lebih desmoplastik. Bila proliferasi matriks ekstraseluler dan stroma desmoplastik berlebihan dapat meningkatkan pertumbuhan tumor dan progresifitas sel tumor yang akan memengaruhi peningkatan ekspresi FAP, yang merupakan prognosis buruk tumor ganas epitelial ovarium.<sup>28-32</sup>

#### Hubungan ekspresi FAP dan stadium klinik

Hasil penelitian antara ekspresi FAP dan stadium klinik menunjukkan hubungan bermakna ( $p=0,000$ ), yang diduga berdasarkan FIGO yang menunjukkan peningkatan ekspresi FAP sesuai dengan stadium klinik III yang tinggi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara CAF dan stadium klinik. CAF berperan penting pada progresifitas sel kanker, dalam hal inisiasi, proliferasi, invasi dan metastase. Stadium klinik menurut FIGO tahun 2014 berdasarkan lokasi primer, limfonodus dan drainase limfonodus serta lokasi metastasis. Tumor ganas epitelial ovarium yang berada pada stadium lanjut, sering metastase ke organ lain yang terdekat, terutama organ-organ intraabdomen, peritoneum dan omentum, dengan cara penyebaran secara hematogenesis dan limfangiogenesis.<sup>32</sup> *Cancer associated fibroblast* (CAF) mempunyai sifat protumorigenik, yaitu induksi angiogenesis, invasi dan metastase, sehingga memengaruhi peningkatan ekspresi FAP, karena keberadaan CAF di stroma tumor, dapat dideteksi melalui peningkatan ekspresi FAP.<sup>32,33</sup>

Penelitian lain yang menilai ekspresi FAP di omentum menyatakan bahwa ekspresi FAP pada jaringan omentum hanya akan terlihat pada endotel perisit, sedangkan pada kasus tumor ganas epitelial ovarium dengan metastase ke omentum, ekspresi FAP pada jaringan omentum akan terlihat pada sel mesotel atau pada stroma fibroblast. Pada kasus tumor ganas epitelial

ovarium dengan metastase ke omentum, maka sel-sel tumor menginvasi jaringan lemak omentum, yang akan menginvasi stroma fibroblast di sekitar jaringan lemak, sehingga fibroblast akan menjadi reaktif (CAF), yang akan mempengaruhi ekspresi FAP, artinya semakin meningkat jumlah CAF, semakin meningkat ekspresi FAP.<sup>32-33</sup>

### Hubungan ekspresi FAP dan respon kemoterapi

Hasil penelitian antara respon kemoterapi dan ekspresi FAP menunjukkan hubungan bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara CAF dan respon kemoterapi, sebab CAF berperan penting dalam tumorigenesis.<sup>97</sup> Proses tumorigenesis ini distimulasi baik secara parakrin maupun autokrin oleh faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin seperti VEGF, TGF- $\beta$ , PDGF, bFGF dan IL-10 sehingga terjadi immunosupresi pada lingkungan mikrotumor dan menyebabkan kemoresisten pada sel tumor. Adanya faktor-faktor pertumbuhan, *remodelling* ECM dan induksi neovaskularisasi akan meningkatkan pertumbuhan tumor, progresi dan metastase termasuk juga stroma menjadi reaktif atau *reactive stroma*. *Reactive stroma* atau *induction stroma* atau lebih dikenal dengan stroma desmoplastik, akan berhubungan dengan prognosis buruk, immunosupresi lingkungan mikrotumor dan menyebabkan kemoresistensi sel tumor, khususnya tumor ganas epitelial ovarium.<sup>34-37</sup>

CAF akan mensintesis FAP, suatu protein transmembran tipe II sebagai *serine protease*. Ekspresi FAP yang meningkat akan memacu pertumbuhan tumor, invasi dan metastase.<sup>30,38</sup> Selain ekspresi FAP yang meningkat, CAF juga mensekresi kolagen tipe I, yang mempunyai hubungan terbalik dengan *up take* intratumoral, agen kemoterapi, yang mendukung adanya keterlibatan stroma terhadap resistensi kemoterapi.<sup>30,37</sup> Sel tumor secara genetik tidak stabil dan lebih sering terjadi mutasi, sedangkan fibroblas bersifat lebih stabil sebagai stroma tumor, sehingga fibroblas merupakan target optimal untuk dilakukan kemoterapi. CAF merupakan sumber utama kolagen tipe I, yang berperan dalam menurunkan *up take*/serapan obat kemoterapi pada sel tumor dan berperan dalam sensitivitas tumor terhadap jenis kemoterapi.<sup>30,37</sup>

Hasil penelitian menunjukkan respon kemoterapi tumor ganas epitelial ovarium dibagi dalam 3 kelompok, yaitu *complete response* (CR), *partial response* (PR) dan *progressive disease* (PD). Pada kasus CR menunjukkan respon kemoterapi baik, sebab sebagian besar menunjukkan nilai ekspresi FAP negative (rendah). Pada kasus PR dan PD menunjukkan respon kemoterapi kurang baik sebab nilai ekspresi FAP positif lebih meningkat pada CR. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa ekspresi FAP merupakan faktor prediktor independen untuk mengetahui kemoresistensi terapi, khususnya kemoterapi berbasis platinum dan juga untuk mengetahui faktor prognosis yang buruk dari suatu tumor ganas epitelial ovarium. Semakin tinggi ekspresi FAP, menunjukkan bahwa semakin banyak stroma reaktif yang terlibat pada lingkungan mikrotumor tersebut. Stroma reaktif ini akan mempengaruhi respon kemoterapi dan menunjukkan kekambuhan yang cepat setelah dilakukan terapi.<sup>32,33</sup>

Perubahan terhadap stroma tumor akan mengendalikan kemoresistensi dan memperbaiki respon kemoterapi, salah satunya dengan target terapi yaitu anti FAP, sehingga diharapkan anti FAP melalui berbagai macam mekanismenya dapat memberikan respon kemoterapi yang lebih baik.<sup>19,39</sup>

### KESIMPULAN

Ekspresi FAP dapat menunjukkan hubungan antara karakteristik klinikopatologi (subtipe histopatologi dan stadium klinis FIGO) dan respon kemoterapi tumor ganas epitelial ovarium.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2013. International Agency for Research on Cancer (IARC) Cancer Base. GLOBOCAN 2013.
2. Budijanto D. Situasi penyakit kanker. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015. Available from: <http://www.depkes.go.id>. Diakses pada tanggal 30 Desember 2018.
3. Departemen Patologi Anatomi, FK UNSRI/RS Mohammad Hoesin Palembang. Laporan Kunjungan dan Diagnosa Laboratorium Patologi Anatomi (Unpublished).

4. Jonathan S, Crum C, Friendlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obst.* 2015;131:111-22.
5. LI J, Wang J, Chen R, Bai Y, Lu X. The prognostic value of tumor infiltrating t lymphocytes in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017; 8: 15621-31.
6. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012; 23:111-7.
7. Tao L, Huang G, Song H, Chen Y, Chen L. Cancer associated fibroblasts: an essential role in the tumor microenvironment (review). *Oncol Lett.* 2017; 14: 2611-20.
8. Da silva AC, Jammal MP, Etchebehere RM, Murta EF, Nomelini RS. Role of alpha-smooth muscle actin and fibroblast activation protein alpha in ovarian neoplasms. *Gynecol Obstet Invest.* 2017; 83: 1-7.
9. Song Z, Lin Y, Zhang X, Ye X, Yang G, Feng C, Lu Y, *et al.* Expression of FAP is correlated with clinical prognosis in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9: 11379-84.
10. Rasanen K, Virtanen I, Salmenpera P, Grenman R, Vaheri A. Differences in the nemosis response of normal and cancer-associated fibroblast from patients with oral squamous cell carcinoma. *J Plos Org.* 2009; 4: 1-10.
11. Pure E, Blomberg R. Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basic. *Oncogene.* 2018; 37: 4343-57.
12. Dohi O, Ohtani H, Hatori M, Sato E, Hosaka M, Nagura H, *et al.* Histogenesis-specific expression of fibroblast activation protein and dipeptidylpeptidase-IV in human bone and soft tissue tumours. *Histopathol.* 2009; 55: 432-40.
13. Zi F, He J, He J, Li Y, Yang L, Cai Z. Fibroblast activation protein  $\alpha$  in tumor microenvironment: recent progression and implications (review). *Mol Med Rep.* 2015; 11: 3203-11.
14. Shiga K, Hara M, Nagasaki T, Sato T, Takahashi H, Takeyama H. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth. *Cancers.* 2015; 7: 2443-58.
15. Santi A, Fernanda G. Kugeratski, Sara Zanivan. Cancer associated fibroblasts: the architects of stroma remodeling. *Cell Biol.* 2017; 18:1-15.
16. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 392-401.
17. Kumar V. The Nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol.* 2016; 37: 208-20.
18. Gonda TA, Varro A, Wang TC, Tycko B. Molecular biology of cancer associated fibroblasts: can these cells be targeted in anti-cancer therapy. *Seminars Cell Dev Biol.* 2009; 21: 2-10.
19. Fauceglia PM, Wang D, Samrao D, Kim G, Lawrenson K, Meneses T, Liu S, Yessaian A, Pejovic T. Clinical implications of marker expression of carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) in patients with epithelial ovarian carcinoma after treatment with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Microenviron.* 2014; 7: 33-9.
20. Liu F, Qi L, Liu B, Liu J, Zhang H, Che DH, Cao YJ, *et al.* Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta analysis. *Plos One.* 2015; 10: 1-18.
21. Song Z, Lin Y, Zhang X, Ye X, Yang G, Feng C, *et al.* Expression of FAP is correlated with clinical prognosis in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9: 11379-84.
22. Schummer M, Drescher C, Forrest R, Gough S, Thorpe J, Hellstrom I, *et al.* Evaluation of ovarian cancer remission markers HE-4, MMP7 and mesothelin by comparison to the established marker CA-125. *Gynecol Oncol.* 2012; 125: 65-9.
23. Rancourt C, Matte I, Lane D, Piché A, 2012. The role of MUC16 mucin (CA-125) in the pathogenesis of ovarian cancer. In: Farghaly, S.A. editor. *Ovarian Cancer-Basic Science Perspective.* Croatia: Intech Press. 2012; 33: 67-85.
24. Eisenhauer EA. New Response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST Guideline (Version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-47.
25. Shi M, Yu DH, Chen Y, Chen YZ, Jing Z, *et al.* Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 840-6.
26. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2018; 143: 59-78.
27. Katagiri A, Nakagama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri H, Nakagama N, *et al.* Loss of ARID1A expression is related to shorter progression free survival and



- chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012; 25: 282-8.
28. Liu F, Qi F, Liu B, Liu J, Zhang H, Che D, *et al.* Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis. *Plos One.* 2015; 10: 1-18.
  29. Maria L. Wikberg, Edin S, Lundberg V, Guelpen V, Dahlin A, Rutegård J, *et al.* High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis. *Tumor Biol.* 2013; 34: 1013-20.
  30. Lee J, Fassnacht M, Nair S, Boczkowski D, Gilboa, E. Tumor immunotherapy targeting fibroblast activation protein, a product expressed in tumor-associated fibroblasts. *Cancer Res.* 2005; 65: 11156-63.
  31. Cohen SJ, MD, Alpaugh K, Palazzo I, Meropol NJ, Rogatko A, Xu Z, Hoffman J, Weiner L. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2008; 37: 154-8.
  32. Provenzano P, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman D, White JF, Keely PJ. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med.* 2006;4:1-15.
  33. Zhang Y, Tang H, Cai J, Zhang T, Guo J, Feng D, Zhang ZW. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion. *Cancer Letters.* 2011: 47-55.
  34. Hewitt RE, Powe DG, Carter GI, Turner DR. Desmoplasia and its relevance to colorectal tumour invasion. *Int J Cancer.* 1993; 53: 62-9.
  35. Rønnevold JL, Petersen OW, Bissell MJ. Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stromal reaction. *Physiol Rev.* 1996;76:69-125.
  36. Pandol S, Edderkaoui M, Gukovsky I, Lugea A, Gukovskaya A. Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 44-S47.
  37. Loeffler TM, Krüger JO, Niethammer AG, Reisfeld RA. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake. *J Clin Invest.* 2006; 7: 1956-62.
  38. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol.* 2003; 200: 500-3.
  39. Brennen WN, Isaacs JT, Denmeade SR. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma associated fibroblast as a novel chemotherapeutic strategy. *AARCR J.* 2012; 34: 257-65.