

Hubungan Tingkat Ekspresi *Fibroblast Activation Protein* (FAP) Terhadap Faktor Klinikopatologi Karsinoma Tiroid Papiler

Herlina, Heni Maulani, Nursanti Apriyani

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Heni Maulani, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Jend. Sudirman KM 3,5, Palembang

e-mail: henimaulani@gmail.com dr.herlina83@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma tiroid papiler adalah tipe histologi karsinoma tiroid paling banyak angka kejadiannya dibandingkan karsinoma tiroid lainnya. Interaksi antara sel-sel tumor ganas dan lingkungan mikro tumor berperan penting dalam proliferasi dan invasi sel-sel tumor. Salah satu komponen penting lingkungan mikro tumor yang menstimulasi proliferasi dan invasi tumor adalah fibroblas teraktivasi *cancer associated fibroblast* (CAF). Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan tingkat ekspresi FAP terhadap faktor klinikopatologi karsinoma tiroid papiler.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain serial kasus terhadap blok parafin jaringan yang terdaftar di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS. Dr. Moh. Hoesin Palembang sejak 1 Januari 2017 sampai 31 Oktober 2019. terhadap 40 sampel dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi FAP. Ekspresi FAP dinilai berdasarkan penelitian sebelumnya. Uji statistik menggunakan uji statistik *Chi-Square* dan *Spearman-rho*. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 23.0.

Hasil

Karsinoma tiroid papiler paling banyak ditemukan pada kelompok usia ≥ 45 tahun (21; 52,5%), jenis kelamin perempuan (31; 77,5%). Stroma tumor terbanyak ditemukan diantara masing-masing 10 varian klasik, folikular, kolumnar dan solid adalah stroma *pauci* (25; 62,5%), desmoplastik (8; 20%), sklerosis (5; 12,5%) dan inflamatori (2; 5%). Terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat ekspresi FAP pada stroma dengan subtipe histopatologi ($p=0,028$) dan jenis stroma ($p=0,000$).

Kesimpulan

FAP terekspresi pada sel-sel epitel tumor dan fibroblas stroma karsinoma tiroid papiler. Ekspresi FAP pada stroma tumor antara subtipe histopatologi dan jenis stroma menunjukkan hubungan yang bermakna.

Kata kunci: Karakteristik klinikopatologi, karsinoma tiroid papiler, FAP.

The Relationship of *Fibroblast Activation Protein* (FAP) Expression to Clinicopathologic Factors of Papillary Thyroid Carcinoma

ABSTRACT

Background

Papillary thyroid carcinoma is the most common subtype among thyroid cancers. The interaction between cancer cells and tumor microenvironment plays roles in cancer proliferation and invasiveness. One of important components of tumor microenvironment that could stimulate tumor proliferation and invasiveness is activated fibroblast, known as carcinoma associated fibroblasts (CAFs). The aim of this research is to analysed FAP expression is associated with clinicopathologic characteristics.

Methods

This retrospective descriptive observational study with serial cases design was conducted in 40 samples of the paraffin blocks of tissues registered in Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Sriwijaya/Dr. Moh. Hoesin Palembang Hospital from January 1st, 2017 to October 31st, 2019. All samples were immunostained with FAP antibody. The expressions of FAP were evaluated in accordance with the results of the previous study. Statistical test was performed by using Chi-square and Spearman-rho statistical test. Statistical analysis was performed by using SPSS version 23.0.

Results

Our data indicated that patients who were ≥ 45 years old (21 cases; 52.5%), women (31 cases; 77.5%) suffered from this cancer the most. The stromal type found in ten classic, follicular, solid and columnar variance were *pauci* (25 cases; 62.6%), desmoplastic (8 cases; 20%), sclerosis (5 cases; 12.5%) and inflammatory (2 cases; 5%). The expression of FAP in tumor stroma has a significant correlation with histopathology subtypes ($p=0.028$) and stromal type ($p=0.000$).

Conclusion

FAP was expressed in tumor epithelial cells and fibroblast stromal tumour of papillary thyroid carcinoma. FAP expression in stromal tumor between histopathologic subtype and stromal type showed significant correlation

Key words: clinicopathology characteristic, papillary thyroid carcinoma, FAP.

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada sistem endokrin dengan angka kejadian yang terus meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Karsinoma tiroid menjadi karsinoma dengan kasus baru terbanyak kelima pada wanita di seluruh dunia dan terbanyak ke enam di Amerika Serikat pada tahun 2019, dengan karsinoma tiroid papiler sebagai tipe histologi paling sering dibandingkan dengan tipe histologi karsinoma tiroid lainnya.¹⁻³ Berdasarkan data Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia, angka kejadian karsinoma tiroid menempati urutan kesembilan dari sepuluh kanker terbanyak di Indonesia.⁴

Penelitian menunjukkan bahwa pertumbuhan dan perkembangan kanker tidak hanya terbatas dari peranan sel ganas itu sendiri tetapi juga melibatkan semua komponen lingkungan mikro tumor. Salah satu komponen lingkungan mikro tumor tersebut adalah *cancer associated fibroblasts* (CAF) yang dapat mengekspresikan penanda *fibroblast activation protein* (FAP). *Fibroblast activation protein* merupakan glikoprotein transmembran tipe II pada permukaan sel dengan 760 asam amino rantai panjang yang terdiri dari bagian N terminal pendek (6 asam amino), bagian transmembran (7-26 asam amino) dan bagian ekstraseluler luas dengan domain alfa-beta hidrolase serta domain delapan *beta-propeller*.^{5,6}

Berbagai penelitian⁷⁻¹² mengatakan bahwa ekspresi FAP yang tinggi pada suatu karsinoma mempunyai prognosis yang buruk terhadap *overall survival* dan mempunyai kecenderungan lebih besar untuk bermetastasis ke kelenjar getah bening. Ariga dkk menemukan bahwa peningkatan ekspresi FAP berhubungan dengan peningkatan *survival rate* pada *invasive ductal carcinoma* payudara.¹³

Penelitian mengenai peranan FAP pada karsinoma tiroid papiler masih sangat jarang. Sun WY dkk menyatakan bahwa peningkatan ekspresi FAP berhubungan dengan perbedaan subtipe histopatologi dan jenis stroma serta buruknya prognosis pada karsinoma tiroid papiler namun hanya melibatkan dua subtipe histopatologi yaitu karsinoma tiroid papiler varian folikular dan klasik.¹⁴ Oleh karena itu, penelitian ini dilaksanakan untuk menganalisis hubungan tingkat ekspresi FAP terhadap faktor

kliniopatologi karsinoma tiroid papiler varian klasik, folikular, kolumnar dan solid.

METODE

Desain dan sampel penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain serial kasus yang telah mendapatkan sertifikat persetujuan etik. Sampel penelitian didapatkan dengan metode *purposive sampling* berupa arsip preparat hematoksin-eosin dan blok parafin/*formalin fixed paraffin embedded* (FFPE) terdiri dari masing-masing 10 sampel subtipe histo-patologi varian klasik, folikular, kolumnar dan solid. Penentuan jumlah sampel merujuk pada batasan minimal 30 sampel dan maksimal 80 sampel dan ketersediaan sampel yang ada dan memenuhi kriteria penerimaan, tidak mengandung kriteria penolakan, di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode 1 Januari 2017-31 Oktober 2019. Karakteristik kliniopatologi karsinoma tiroid papiler pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, subtipe histopatologi dan jenis stroma. Jenis stroma didasarkan pada stroma dominan pada massa tumor yang tampak secara mikroskopik. Stroma dibagi menjadi 4 tipe yaitu stroma desmoplastik didefinisikan sebagai proliferasi selular fibroblas atau miofibroblas, stroma sklerosis berupa komponen kolagen fibrosis dengan komponen sel sedikit, stroma inflamatori berupa infiltrasi sel-sel radang seperti limfosit padat menggantikan stroma tumor dan stroma *pauci* berupa jaringan stroma yang minimal.¹⁴

Pulasan imunohistokimia

Sampel penelitian dipulas dengan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi primer monoklonal FAP *alpha* nomor klon EPR20021 ab207178, *ABCAM Bioscience*, Inc (USA). Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan pada blok parafin yang dipotong setebal 3µm. *Blocking peroxidase* endogen dilakukan dengan merendam dalam larutan 0,5% H₂O₂ dalam metanol selama 20 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 5 menit. *Pretreatment* dengan antigen *retrieval solution* dilakukan dalam *microwave* dengan *Target Retrieval Solution* (TRS)-*Scytek* pemanasan tinggi (*power level* 8) sampai mendidih, dilanjutkan pemanasan kedua menggunakan tingkat kekuatan rendah (*power*

PENELITIAN

Hubungan Tingkat Ekspresi Fibroblast Activation Protein (FAP)
Herlina dkk

P-ISSN 0215-7284

e-ISSN 25279106

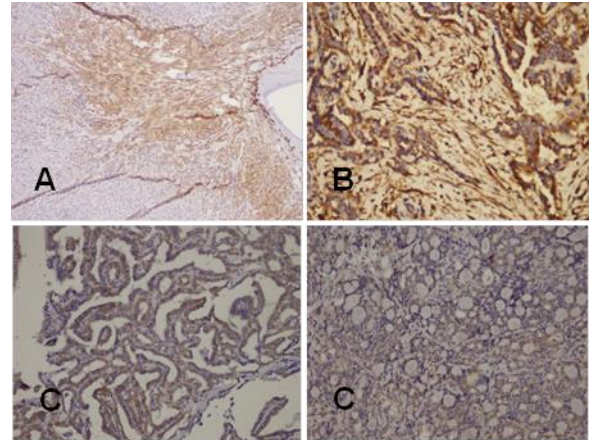
Terakreditasi KEMENRISTEKDIKTI/Sinta-3

level 1) selama 10 menit. Daerah yang akan diwarnai dilingkari dengan pena PAP dan ditetesi dengan *superblock* (*Horseradish Peroxidase* (HRP) *Detection-kit-Biocare Medical*). Antibodi primer FAP dengan pengenceran 1/200 ditetesi dan diinkubasi selama satu jam dalam *humidity chamber* pada suhu ruangan. Selanjutnya, slaid akan dicuci dalam larutan PBS pH 7,2-7,4. Larutan *ultra tek* akan ditetesi pada slaid dan dibiarkan selama 15 menit kemudian dicuci dalam larutan PBS pH 7,2-7,4. Larutan *ultra tek HRP* ditetesi dan dibiarkan selama 10 menit kemudian dicuci dalam larutan PBS pH 7,2-7,4. Larutan *diaminobenzidine tetrahydrochloride* (DAB) akan ditetesi pada slaid dan dibiarkan selama 2-10 menit, sampai berubah warna menjadi coklat yang dilihat dengan mikroskop. *Counterstaining* dengan mayer's hematoksilin dan dibilas dengan larutan litium karbonat (LiCO_3) jenuh 5% dalam *aquadest* sebanyak 5-10 kali celup. Slaid dicuci dalam air mengalir, dikeringkan dan *mounting* dengan *coverglass*.

Penilaian ekspresi

Penilaian ekspresi FAP dilakukan pada sel-sel fibroblas di stroma tumor dan pada sel-sel tumor karsinoma tiroid papiler yang terlihat immunoreaktif pada membran sel dan sitoplasma. Metode semikuantitatif digunakan untuk menilai luas area/ proporsi (P) dan intensitas (I) pulasan. Penilaian luas area dibagi menjadi empat kelompok yaitu nol untuk area terwarnai $\leq 10\%$, satu untuk area terwarnai $11-\leq 25\%$, dua untuk area terwarnai $26\%-\leq 50\%$ dan tiga untuk area terwarnai terwarnai $51-100\%$. Intensitas ekspresi FAP dibagi menjadi empat kelompok yaitu nol apabila tidak terwarnai, satu apabila terwarnai coklat lemah/coklat muda, dua apabila terwarnai coklat sedang/coklat terang dan tiga apabila terwarnai coklat kuat/coklat gelap. Penilaian akhir skor ekspresi FAP adalah hasil

perkalian P dan I di mana ekspresi negatif bila skor 0-2 dan ekspresi positif apabila skor ≥ 3 .⁸ 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 (Gambar 1).



Gambar 1. Ekspresi FAP pada karsinoma tiroid papiler, tereksresi pada membran sel dan sitoplasma. A. Kontrol positif FAP (100x). B. Ekspresi FAP positif, intensitas kuat (400x). C. Ekspresi FAP positif, intensitas sedang (200x). D. Ekspresi FAP positif, intensitas lemah (200x).

HASIL

Penelitian ini menunjukkan rerata usia penderita adalah 44 tahun dengan usia terendah 17 tahun dan usia tertinggi 71 tahun. Usia terbanyak ditemukan pada kelompok usia ≥ 45 tahun (52,5%) dan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan (77,5%). Dari keseluruhan sampel didapatkan tipe stroma terbanyak adalah *pauci* (62,5%) diikuti stroma desmoplastik (20%), stroma sklerosis (12,5%) dan stroma inflamatori (5%) (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi karakteristik klinikopatologi karsinoma tiroid papiler berdasarkan ekspresi FAP.

Karakteristik klinikopatologi	Total n (%)	Ekspresi FAP stroma		P value	Ekspresi FAP sel tumor		P value
		Negatif n (%)	Positif n (%)		Negatif n (%)	Positif n (%)	
Usia							
< 45 tahun	19 (47,5)	15 (78,9)	4 (21,1)	p=0,583	1 (5,3)	18 (94,7)	p=0,942
≥ 45 tahun	21 (52,5)	15 (71,4)	6 (28,6)		1 (4,8)	20 (95,2)	
Jenis kelamin							
Laki-laki	9 (22,5)	7 (77,8)	2 (22,2)	p=0,827	0 (0)	9 (100)	p=0,434
Perempuan	31 (77,5)	23 (74,2)	8 (25,8)		2 (6,5)	29 (93,5)	
Varian histopatologi							
PTC varian folikular	10 (25,0)	9 (90,0)	1 (10,0)	p=0,028 r=0,430	1 (10,0)	9 (90,0)	p=0,551 r=0,224
PTC varian klasik	10 (25,0)	8 (80,0)	2 (20,0)		0 (0)	10 (100)	
PTC varian solid	10 (25,0)	9 (90,0)	1 (10,0)		1 (10,0)	9 (90,0)	
PTC varian kolumnar	10 (25,0)	4 (40,0)	6 (60,0)		0 (0)	10 (100)	
Jenis stroma							
<i>Pauci</i>	25 (62,5)	24 (96,0)	1 (4,0)	p=0,000 r=0,658	1 (4,0)	24 (96,0)	p=0,713 r=0,182
Sklerosis	5 (12,5)	4 (80,0)	1 (20,0)		0 (0)	5 (100)	
Inflamatori	2 (5,0)	2 (100)	0 (0)		0 (0)	2 (100)	
Desmoplastik	8 (20,0)	0 (0)	8 (100)		1 (2,5)	7 (87,5)	

Analisis bivariat

Ekspresi FAP pada sel tumor dan stroma pada kelompok usia ≥45 tahun sebesar 95,2% dan 28,6%. Ekspresi FAP pada sel tumor dan stroma pada kelompok usia <45 tahun sebesar 94,7% dan 21,1%. Analisa menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi FAP baik pada stroma (p=0,942) maupun sel tumor (p=0,583) dengan usia.

Persentase ekspresi FAP pada sel tumor dan stroma pada perempuan sebesar 93,5% dan 25,8%. Persentase ekspresi FAP pada sel tumor dan stroma pada laki-laki sebesar 100% dan 22,2%. Analisa menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi FAP baik pada stroma (p=0,827) maupun sel tumor (p=0,434) dengan jenis kelamin.

Uji *spearman rho* digunakan untuk menganalisis hubungan ekspresi FAP pada sel tumor dengan subtipe histopatologi dan jenis stroma. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi FAP pada sel tumor dengan subtipe histopatologi (p value=0,551, p>α, r=0,224) maupun jenis stroma (p value=0,713, p>α, r=0,182).

Hasil analisis hubungan ekspresi FAP pada stroma dengan subtipe histopatologi dan jenis stroma menggunakan uji *spearman rho*, didapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi FAP pada stroma dengan subtipe histopatologi (p value 0,028, p<α, r=0,430) dan jenis stroma (p value=0,000, p<α, r=0,658).

DISKUSI

Karsinoma tiroid papiler merupakan keganasan kelenjar tiroid tersering dibandingkan tipe histologi lainnya baik pada dewasa maupun anak-anak. Hasil penelitian berdasarkan usia didapatkan rerata angka kejadian pada usia 44 tahun dengan usia minimal 17 tahun dan usia maksimum 71 tahun. Usia terbanyak terdapat pada kelompok usia ≥45 tahun. Sejalan dengan penelitian ini, menurut WHO, rata-rata usia saat terdiagnosis karsinoma tiroid papiler adalah 50 tahun dengan 91% berada di rentang usia 20-74 tahun atau terjadi pada dekade ketiga hingga kelima kehidupan namun angka kejadian sangat rendah pada usia di bawah 20 tahun. Namun peneliti terdahulu menyebutkan bahwa karsinoma tiroid papiler merupakan keganasan tersering kedua pada wanita di bawah usia 45 tahun di Italia.^{14,2} Pengelompokan subjek penelitian berdasarkan usia di bawah atau lebih dari 45 tahun pada penelitian ini mengacu pada *American joint committee on cancer* yang membagi *cut of point* pada usia 45 tahun dengan kemungkinan angka kekambuhan dan kematian lebih tinggi pada usia di atas 45 tahun. Peneliti terdahulu menyatakan bahwa usia saat terdiagnosis menjadi faktor resiko yang mempengaruhi prognosis dengan peningkatan angka kematian terjadi pada kelompok usia >40-45 tahun. Peningkatan usia sebagai faktor resiko yang mengawali terjadinya malignansi dapat disebabkan karena timbulnya akumulasi mutasi somatik yang meningkat sesuai dengan pertambahan usia. Pasien yang lebih tua memiliki resiko lebih tinggi pada perkembangan karsinoma tiroid papiler yang lebih agresif dengan

peningkatan angka kekambuhan dan kematian.^{15,16}

Hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin menunjukkan angka kejadian karsinoma tiroid papiler tiga kali lebih banyak pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. WHO menegaskan bahwa angka kejadian karsinoma ini tiga kali lebih tinggi, namun perbedaan ini menurun seiring dengan bertambahnya usia penderita. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan angka kejadian pada wanita 2,9 kali lebih tinggi dari laki-laki akibat hormon estrogen yang diduga merupakan dasar patogenesis.^{15,17} Adanya reseptor estrogen pada jaringan kelenjar tiroid normal diduga memiliki peranan pada perkembangan neoplasma tiroid.¹⁷⁻¹⁹ Estradiol merupakan bentuk poten estrogen, karena memiliki afinitas yang kuat dibandingkan estron dan estriol, yang akan berikatan dengan estrogen reseptor baik α maupun β pada membran sel yang akan mempengaruhi jalur MAPK dan PI3K, membentuk kompleks E2-ER yang mengalami translokasi pada inti sel. Proses ini akan memacu transformasi keganasan, mempengaruhi proliferasi, perkembangan, motilitas sel dan homeostasis.^{18,19} Meskipun angka kejadian karsinoma tiroid papiler lebih banyak pada perempuan, namun menurut peneliti terdahulu karsinoma tiroid papiler yang terjadi pada laki-laki memiliki nilai prognosis lebih buruk karena memiliki ukuran tumor lebih besar, lebih sering bermetastasis ke kelenjar getah bening, adanya faktor predisposisi (merokok) yang memperburuk kondisi penyakit kardiovaskular.¹⁷

Hasil penelitian ini mencantumkan varian karsinoma tiroid papiler yang terdiri atas varian klasik, folikular, kolumnar dan solid sesuai ketersediaan sampel. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melibatkan varian folikular dan klasik.¹⁴ Selain itu, meskipun terdapat 14 varian berdasarkan klasifikasi WHO sesuai dengan ukuran massa tumor maupun dominasi struktur yang ada pada massa tumor, peranan dan prognosisnya berbeda. Varian kolumnar, *tall cell*, *hobnail cell*, solid atau insular memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan varian lainnya. Hal ini diduga karena varian-varian ini memiliki kecenderungan kuat bermetastasis ke kelenjar getah bening dan pembuluh darah serta peningkatan angka kekambuhan dan kematian.¹⁵ Berdasarkan penelitian sebelumnya varian folikular, varian klasik memiliki

prognosis yang lebih buruk dan cenderung bermetastasis ke kelenjar getah bening servikal, dijumpai invasi vaskular, mutasi BRAF dan angka kekambuhan, serta kesakitan lebih tinggi.²⁰

Pada penelitian ini, masing-masing sampel menunjukkan lebih dari satu jenis stroma namun penentuan jenis stroma didasarkan dominasi stroma yang ada di mana terbanyak adalah *pauci* diikuti stroma desmoplastik, stroma sklerosis dan stroma inflamatori. Ekspresi FAP tertinggi terdapat pada stroma desmoplastik dimana pada stroma desmoplastik dijumpai proliferasi selular fibroblas atau miofibroblas. Karsinoma tiroid papiler merupakan karsinoma dengan gambaran stroma tumor yang bervariasi di mana keberadaan CAF pada stroma tumor dapat mempengaruhi pertumbuhan, perkembangan dan prognosis pada karsinoma ini. Menurut penelitian sebelumnya stroma pada karsinoma tiroid papiler secara mikroskopis dapat dibedakan menjadi empat tipe yaitu tipe desmoplastik, *pauci*, sklerosis dan inflamatori.^{14,15} Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi FAP berbeda berdasarkan tipe histologi dan jenis stroma pada karsinoma tiroid papiler. Selain itu, Ekspresi FAP lebih tinggi pada varian klasik dibandingkan varian folikular dan lebih tinggi ekspresinya pada tipe stroma desmoplastik dibandingkan ketiga tipe stroma lainnya.¹⁴ Peneliti terdahulu menyatakan bahwa peningkatan jumlah stroma tumor mempunyai hubungan yang signifikan dengan faktor prognostik dan penurunan angka harapan hidup, namun penelitian ini tidak menyertakan evaluasi angka harapan hidup.²¹ Peneliti terdahulu menyatakan buruknya prognosis dan angka harapan hidup dikaitkan dengan stroma desmoplastik akibat aktivasi CAF yang akan menghasilkan sekresi berbagai macam faktor pertumbuhan seperti kemokin, kolagen dan berbagai matriks, mempengaruhi jalur Src/Akt di mana CAF dapat mengekspresikan penanda-penanda CAF seperti FAP. Komunikasi antar komponen ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas metabolik, proliferasi, invasi dan metastasis sel-sel kanker ke jaringan lain atau munculnya kondisi-kondisi protumor.^{21,22}

Distribusi ekspresi FAP

Beberapa penelitian menyatakan bahwa ekspresi FAP dapat terlihat baik pada sel kanker

maupun stroma yang berada di sekitar sel kanker tersebut, misalnya pada karsinoma ovarium, payudara maupun adenokarsinoma pada pankreas. Lebih kurang 90% FAP akan terpulas pada stroma fibroblas reaktif dan terpulas pada sel tumor-tumor epitelial tersebut.⁷⁻⁹ Ekspresi FAP pada karsinoma tiroid papiler juga ditemukan tidak hanya pada stroma, namun juga pada sel-sel tumornya.¹⁴ Pada penelitian ini ekspresi FAP positif pada sel-sel tumor dijumpai diseluruh sampel karsinoma tiroid papiler varian klasik dan kolumnar, serta didapatkan ekspresi positif 90% pada masing-masing varian solid dan folikular. Sejumlah 10% FAP dapat tidak terpulas pada sel-sel tumor ganas epitelial termasuk karsinoma tiroid papiler. Ekspresi FAP sebagai penanda CAF pada sel tumor dikarenakan adanya proses *Epithelial mesenchymal transition* (EMT), meski-pun mekanismenya masih belum jelas. Proses EMT yang diinduksi oleh TGF- β maupun melalui jalur Ras-ERK, menginduksi sel-sel epitel dengan ikatan antar sel kuat yang dimediasi oleh *E-cadherin* diubah menjadi sel-sel mesenkimal dengan hubungan antar sel lemah dan memiliki sifat-sifat mesenkimal. Hal ini menunjukkan potensi sel-sel tumor ganas epitelial yang dapat menjadi cikal bakal CAF melalui proses EMT, mengekspresikan sifat genetik baik epitelial maupun mesenkimal serta dapat mengekspresikan penanda CAF yaitu FAP.²³

Pada penelitian ini, ekspresi FAP positif pada stroma didapatkan tereksresi seluruhnya pada stroma desmoplastik masing-masing 1 sampel pada stroma *pauci* dan sklerosis, serta tidak dijumpai ekspresi FAP pada stroma inflamatori. Hasil penelitian ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa pada stroma desmoplastik terjadi peningkatan selularitas sel-sel fibroblas reaktif terkait tumor, yang mengekspresikan FAP, yang menunjukkan prognosis buruk karsinoma tiroid papiler.¹⁴ Pada penelitian ini tampak perbedaan intensitas dan luas area terpulas pada stroma desmoplastik meskipun skor ekspresi FAP positif pada keseluruhan stroma desmoplastik. Hal ini diduga adanya perbedaan tingkat maturasi stroma desmoplastik yang memiliki peranan berbeda pada prognosis suatu karsinoma.^{24,25} Peneliti terdahulu membagi stroma desmoplastik menjadi *immature*, *intermediate* dan *mature*, dengan perbedaan maturasi stroma desmoplastik ber-

makna pada prognosis di mana stroma desmoplastik *mature* memiliki prognosis yang lebih baik diikuti stroma desmoplastik *intermediate* dan *immature*.²⁵ Hasil penelitian ini menunjukkan stroma desmoplastik mengandung ketiga unsur maturasi stroma desmoplastik, sehingga menjadi penyebab perbedaan proporsi luas area terpulas maupun intensitas FAP, namun belum diteliti lebih lanjut. Stroma *pauci* memiliki stroma jaringan yang minimal, namun menurut peneliti sebelumnya terdapat 1% ekspresi positif FAP pada stroma *pauci* karsinoma tiroid papiler dan 22,8% pada stroma sklerosis.¹⁴ Pada satu massa tumor dapat saja ditemukan lebih dari satu macam stroma. Pada saat dilakukan evaluasi jenis stroma menunjukkan kriteria stroma *pauci*, namun setelah dilakukan pulasan IHK FAP ditemukan fibroblast reaktif pada stroma tumor yang terpulas dengan hasil positif kuat dikarenakan adanya fokus-fokus stroma desmoplastik di antara sel-sel tumor.^{14,15}

Analisis Bivariat

Hubungan ekspresi FAP antara usia dan jenis kelamin

Hasil penelitian ekspresi FAP antara sel tumor dan stroma pada kelompok usia ≥ 45 tahun sebesar 95,2% dan 28,6%. Ekspresi FAP antara sel tumor dan stroma pada kelompok usia < 45 tahun sebesar 94,7% dan 21,1%. Analisis uji *Chi-Square* ekspresi FAP antara stroma ($p=0,942$), sel tumor ($p=0,583$) dan usia menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Sedangkan, persentase ekspresi FAP antara sel tumor dan stroma pada perempuan sebesar 93,5% dan 25,8%. Persentase ekspresi FAP antara sel tumor dan stroma pada laki-laki sebesar 100% dan 22,2%. Analisis uji *Chi-Square* ekspresi FAP antara stroma ($p=0,827$), sel tumor ($p=0,434$) dan jenis kelamin menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi FAP antara usia dan jenis kelamin pada karsinoma tiroid papiler tidak terdapat hubungan bermakna.¹⁴

Hubungan ekspresi FAP pada subtype histopatologi

Hasil penelitian ekspresi FAP antara sel tumor dan subtype histopatologi yang dianalisis menggunakan Uji *spearman rho* menunjukkan hubungan yang tidak bermakna (p value=0,551, $p>\alpha$, $r=0,224$) maupun jenis stroma (p

$value=0,713$, $p>\alpha$, $r=0,182$). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya, karena adanya perbedaan jumlah sampel yang signifikan dan perbedaan varian.¹⁴

Hubungan ekspresi FAP antara subtype histo-patologi dan jenis stroma

Hasil penelitian ekspresi pada stroma memiliki hubungan yang bermakna dengan subtype histopatologi karsinoma tiroid papiler. Ekspresi FAP pada stroma lebih tinggi pada varian klasik dan kolumnar dibandingkan varian folikular dan solid. Kekuatan korelasi sedang dengan arah korelasi positif yang berarti semakin tinggi ekspresi FAP semakin buruk prognosis karsinoma tiroid papiler. Analisis ekspresi FAP antara subtype histopatologi dan stroma menggunakan uji *spearman rho* menunjukkan hubungan yang bermakna ($p\ value\ 0,028$, $p<\alpha$, $r=0,430$) dan jenis stroma ($p\ value=0,000$, $p<\alpha$, $r=0,658$). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa ekspresi FAP pada stroma tumor berhubungan dengan aktivasi CAF, modulasi matriks ekstraseluler, invasi sel tumor serta fungsi imunomodulator yang membantu dalam pertumbuhan, perkembangan dan agresivitas sel tumor.^{7-9,14,17}

Stroma pada tumor-tumor ganas epitelial terbukti memiliki pengaruh terhadap pertumbuhan, perkembangan dan agresivitas sel tumor.^{7-9,14} Tipe stroma pada karsinoma tiroid papiler yang lebih tinggi ekspresi FAP adalah tipe stroma desmoplastik dibandingkan tipe stroma inflamasi, *pauci* dan sklerotik.¹⁴ Peneliti terdahulu menyatakan bahwa pada duktal adenokarsinoma pankreas, semakin banyak komponen stroma desmoplasia maka semakin meningkat ekspresi FAP, semakin banyak stroma sklerosis semakin rendah ekspresi FAP.²¹ *Cancer associated fibroblast* akan mensekresi protein mesenkimalnya contohnya FAP, FSP, sitokin, kemokin, faktor-faktor pertumbuhan, komponen matriks dan enzim matriks remodeling, seperti *neuron glial antigen* (NG2), tenascin C, kolagen tipe I, fibronektin atau *MMP-1/stromelysin* yang akan mempengaruhi densitas dari matriks ekstra-seluler dan mempengaruhi pembentukan stroma tumor.²⁶ Jumlah CAF yang meningkat akan semakin menyebabkan stroma tumor menjadi lebih desmoplastik. Meski stroma desmoplastik merupakan mekanisme dari jaringan tubuh untuk

melindungi jaringan tubuh yang normal serta mencegah penyebaran dari sel tumor, peneliti sebelumnya menyatakan bahwa pertumbuhan berlebihan dari matriks ekstraseluler dan stroma desmoplastik akan meningkatkan pertumbuhan tumor dan meningkatkan progresifitas dari sel tumor.²¹ Hal ini akan mempengaruhi ekspresi dari FAP. Ekspresi FAP yang meningkat merupakan prognosis buruk dari karsinoma tiroid papiler.¹⁴ Mekanisme aktivasi fibroblas dimulai saat terdapatnya sel-sel karsinoma tiroid papiler yang terbentuk akibat aktivasi jalur RAS/BRAF/MEK/ERK/PTEN yang akan mensekresikan sinyal aktivasi GLI A yang akan menstimulasi penarikan, proliferasi dan aktivasi stroma sehingga *resting fibroblast* akan berubah menjadi fibroblas aktif (CAFs) dan mempengaruhi perkembangan tumor.²⁶

Peranan CAF sebagai target potensial untuk terapi kanker juga dinyatakan memiliki kepentingan klinis.^{11,14} Terapi target CAF memiliki beberapa keuntungan di antaranya secara genetik CAF lebih stabil dibandingkan sel-sel tumor, dan menunjukkan perubahan epigenetik yang nyata dibandingkan sel stromal normal, juga dapat mempengaruhi dan menunjang sel-sel kanker melalui seluruh spektrum neoplasia dan yang paling penting dapat menjadi target di keseluruhan proses neoplasia.¹⁴

KESIMPULAN

FAP terekspresi pada sel-sel tumor dan pada stroma karsinoma tiroid papiler. Ekspresi FAP pada stroma tumor antara subtype histopatologi dan jenis stroma menunjukkan hubungan yang bermakna

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miler KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019; 69: 1-28.
2. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 20: 1-11.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017; 317: 1338-49.
4. Oktahermoniza, Harahap W, Tofrizal, Rasyid R. Analisis ketahanan hidup lima tahun kanker tiroid yang dikelola di RSUD

- Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas* 2013; 2: 151-8.
5. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 2012; 125: 5591-96.
 6. Zi F, He J, He D, Li Y, Yang L, Cai Z. Fibroblast activation protein α in tumor microenvironment: recent progression and implication. *Mol Med Rep* 2015; 11:3203-11.
 7. Wikberg ML, Edin S, Lundberg IV, Guelpen BV, Dahlin AM, Rutegard 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.
 8. Shi M, Yu DH, Chen Y, Zhao CY, Zhang J, Liu QH, *et al.* Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol.* 2012;18:840-6.
 9. Lopez JI, Errarte P, Erramuzpe A, Guarch R, Cortes JM, Angulo JC, *et al.* Fibroblast activation protein predict prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2016; 54: 100-5.
 10. Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, Roberts EW, Magiera L, Jones JO, *et al.* Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science* 2010; 330: 827-30.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Ariga N, Sato E, Okuchi N, Nagura H, Ohtani H. Stromal expression of fibroblast activation protein/seprase, a cell membrane serine protease and gelatinase, is associated with longer survival in patients with invasive ductal carcinoma of breast. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2001; 95: 67-72.
 14. Sun WY, Jung WH, Koo JS. Expression of cancer-associated fibroblast-related proteins in thyroid papillary carcinoma. *Tumor Biol* 2015: 1-11.
 15. Rosai J, Albores SJ, Asioli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H, *et al.* Papillary thyroid carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J editors. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. p 81-91.
 16. Adam MA, Thomas S, Hyslop T, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Exploring the relationship between patient age and cancer-specific survival in papillary thyroid cancer: rethinking current staging systems. *J Clin Oncol.* 2016;34: 4415-20.
 17. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 2010; 6: 1771-9.
 18. Nadoushan MRJ, Amirtouri R, Davati A, Askari S, Siadati S. Expression of estrogen and progesterone receptors in papillary thyroid carcinoma. *Caspian J Intern Med* 2016; 7: 183-7.
 19. Zane M, Catalano V, Scavo E, Bonanno M, Pelizzo MR, Todaro M, Stassi G. Estrogens and stem cells in thyroid cancer. *Front Endocrinol* 2014; 5:1-8.
 20. Henke LE, Pfeifer JD, Baranski TJ, DeWees T, Grigsby PW. Long-term outcomes of follicular variant vs classic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect.*2018;7:1226-35.
 21. Cohen SJ, Alpaugh RK, palazzo I, Meropol NJ, Rogatko A. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2008; 37: 154-8.
 22. Zi F, He J, He D, Li Y, Yang L, Cai Z. Fibroblast activation protein α in tumor microenvironment: recent progression and implication. *Mol Med Rep* 2015; 11: 3203-11.
 23. Roche J. The Epithelial to mesenchymal transition in cancer. *Cancers* 2018; 10: 1-4.
 24. Ueno H, Shinto E, Shimazaki H, Kajiwara Y, Sueyama T, Yamamoto J, *et al.* Histologic categorization of desmoplastic reaction: Its relevance to the colorectal cancer microenvironment and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 14: 1-9.
 25. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, Hashoguci Y, *et al.* Desmoplastic pattern at the tumor front defines poor-

PENELITIAN

Hubungan Tingkat Ekspresi *Fibroblast Activation Protein* (FAP)
Herlina dkk

P-ISSN 0215-7284

e-ISSN 25279106

Terakreditasi KEMENRISTEKDIKTI/Sinta-3

- prognosis subtypes of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2017; 00: 1-7.
26. Parascandolo A, Laukkanen MO, Rosa ND, Ugolini C, Cantisani MC, Cirafici AM. A dual mechanism of activation of the sonic

hedgehog pathway in anaplastic thyroid cancer: crosstalk with RAS-BRAF-MEK pathway and ligand secretion by tumor stroma. *Oncotarget* 2018; 9: 4496-510.