

# **ASPEK IMUNOLOGIK PADA KANKER PROSTAT**

---

Oleh:

**Chodidjah**

Dosen Bagian Anatomi Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

## **Abstrak**

Kanker prostat merupakan kanker yang berkembang pada kelenjar prostat yang terdapat pada sistem reproduksi laki-laki. Ini terjadi bila sel – sel prostat mengalami mutasi dan mulai memperbanyak diri diluar kontrol. Kejadian kanker prostat sangat luas di seluruh dunia, walaupun dengan presentasi yang berbeda- beda pada tiap negara. Penyebab spesifik kanker prostat masih belum diketahui dengan pasti. Pria yang mempunyai risiko untuk terjadinya kanker prostat adalah usia, genetik, ras, dan lain – lain. Faktor utama adalah usia. Perkembangan kelenjar prostat dipengaruhi oleh hormon androgen. Gejala klinik penderita kanker prostat stadium lanjut adalah nyeri, susah buang air kecil, problem saat mengadakan hubungan seks, disfungsi ereksi. Pada stadium awal tidak terdapat gejala klinik. Penyebaran kanker prostat dapat melalui limfe dan aliran darah. Kadar PSA (*Prostat Spesific Antigen*) yang meningkat, colok dubur, Ultrasonografi transrectal, pemeriksaan patologi bermanfaat untuk diagnosa kanker prostat. Sel kanker mempunyai mekanisme untuk menghindarkan diri dari imunitas non spesifik dan spesifik. Beberapa growth factor yaitu TGF  $\alpha$ , EGF, basic fibroblast growth factor, keratinocyte growth factor dan insulin growth factor merangsang pertumbuhan sel – sel epitel kelenjar prostat. TGF $\beta$  menghambat pertumbuhan sel – sel epitel kelenjar prostat. Pada kanker prostat stadium lanjut yang resisten terhadap pengobatan, terdapat sinyal transduksi anti apoptotik.

**Kata kunci:** kanker prostat, sistem imun

## PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan kanker yang terdapat pada sistem reproduksi laki-laki.

Pada tahun 1999 lebih dari 179.000 kasus baru dari kanker prostat terdiagnosa di Amerika Serikat. Ini merupakan 29% dari seluruh kanker pada pria. Penyebab spesifik kanker prostat masih belum diketahui dengan pasti. Pria yang mempunyai risiko untuk terjadinya kanker prostat adalah usia, genetik, ras, dan lain – lain. Faktor utama adalah usia.<sup>4</sup> Kanker prostat berkembang lebih sering pada usia diatas 50 tahun dan menjadi lebih sering seiring dengan bertambahnya usia.

Perkembangan kelenjar prostat dipengaruhi oleh hormon androgen, termasuk testosteron yang diproduksi oleh testis yaitu dehidroepiandrosteron. Aksi dari androgen diperantarai oleh produksi growth factor lokal. Androgen dan Growth Factor mempengaruhi proliferasi, differensiasi dan fungsi dari sel – sel kelenjar prostat. Faktor – faktor tersebut memelihara keseimbangan perkembangan kelenjar prostat dan fungsi melalui interaksi epitel – stroma.

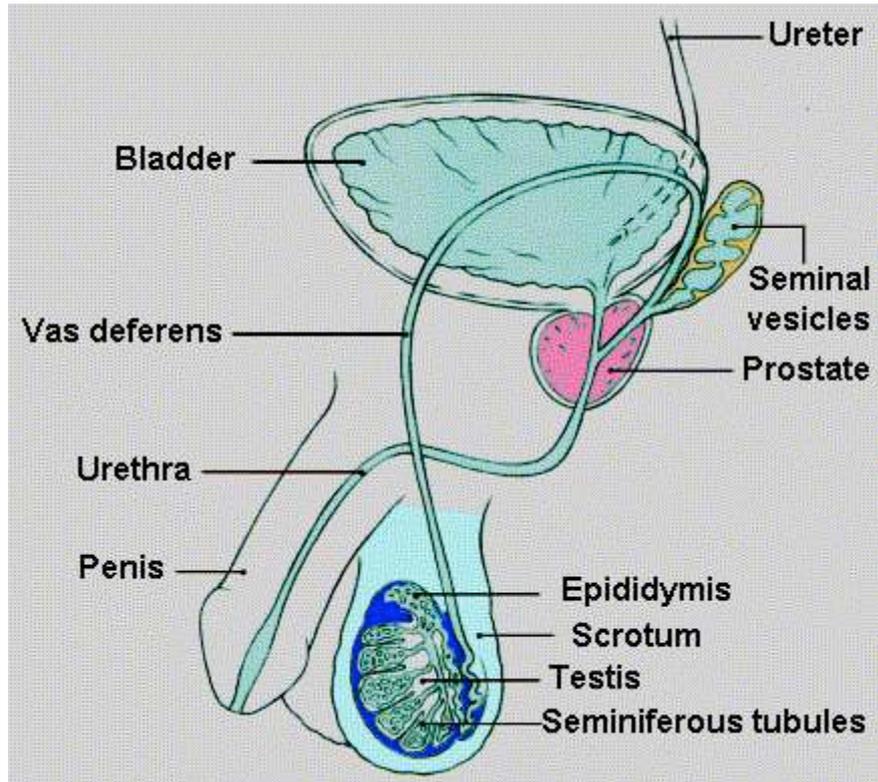
*Prostat Spesific Antigen* merupakan glikoprotein yang hanya terdapat dalam sel epitel saluran kelenjar prostat dan tidak terdapat dalam jaringan atau sel lain. Kelenjar prostat maupun cairan semen banyak mengandung PSA. Fungsi kelenjar prostat mensekresi cairan encer, seperti susu yang mengandung ion sitrat, kalsium, ion fosfat, enzim pembeku, dan profibrinolisin.<sup>3</sup> Kanker prostat terjadi bila sel – sel prostat mengalami mutasi dan mulai memperbanyak diri di luar kontrol. Sel kanker mempunyai mekanisme untuk menghindarkan diri dari imunitas non spesifik dan spesifik.

Sel kanker prostat akan mensekresi TGF- $\beta$  ( *Transforming Growth Factor - $\beta$*  ) merupakan sitokin yang bersifat imuno supresif TGF- $\beta$  berefek menurunkan regulasi berbagai proses yang diperlukan untuk aktivitas sel-T sitotoksik. Diagnosis kanker prostat dengan colok dubur, pemeriksaan patologi, Ultra sonografi transrectal, kadar PSA yang meningkat.

Penyebaran kanker prostat dapat melalui limfe dan aliran darah. Metastase ke kelenjar limfe regional terjadi awal, dan sering dapat mendahului penyebaran hematogen. Metastase ke tulang sebagai akibat penyebaran hematogen umumnya terjadi pada tulang pelvis, iga, dan tulang belakang.<sup>3,7</sup>

## **KELENJAR PROSTAT:**

Kelenjar prostat pada laki – laki terletak pada pelvis di bawah vesica urinaria (kandung kemih). Vesicula seminalis terletak di belakang kelenjar prostat. Kelenjar prostat mengelilingi sebagian uretra yaitu suatu saluran untuk keluarnya urin saat berkemih dan semen saat ejakulasi.<sup>1</sup> Uretra berjalan mulai dari vesica urinaria melalui kelenjar prostat sampai penis. Sehingga kelainan pada kelenjar prostat dapat menyebabkan sering terganggunya miksi, ejakulasi, dan kadang – kadang mengganggu defekasi.



Gambar : Anatomi sistem reproduksi pria

Secara normal, kelenjar prostat terdiri dari kelenjar dan stroma. Pada pria dewasa perkiraan kelenjar prostat panjangnya 3 cm dan berat kurang lebih 20 gram.

Secara histologi kelenjar prostat merupakan kumpulan 30 – 50 kelenjar tubulo alveolar bercabang yang saluran keluarnya bermuara ke dalam uretra pars prostatica. Kelenjar prostat dikelilingi oleh sebuah simpai fibroelastik dengan banyak otot polos. Septa dari simpai ini memasuki kelenjar dan membaginya menjadi lobus yang tidak jelas pada pria dewasa. Kelenjar prostat terbagi menjadi 3 zona yaitu zona sentralis, zona ini mempunyai epitel bertingkat dan meliputi 25% dari volume kelenjar. Zona perifer (30%) yang mempunyai lebih banyak epitel biasa dan merupakan tempat untuk terjadinya kanker prostat. Zona transisional mempunyai arti klinik yang penting karena merupakan tempat sebagian besar hiperplasia prostat benigna. Kelenjar prostat mengandung badan bulat kecil yang disebut korpus amilaseum dengan ukuran 0.2 – 2 mm terdiri dari glikoprotein. Badan ini sering mengalami kalsifikasi dan meningkat seiring dengan bertambahnya usia.<sup>2</sup>

Kelenjar prostat dipengaruhi oleh hormon androgen, termasuk testosteron yang diproduksi oleh testis yaitu dehidroepiandrosteron. Berespon pada karakteristik seksual sekunder misal pertumbuhan rambut pada wajah dan peningkatan masa otot.<sup>3</sup> Fungsi kelenjar prostat mensekresi cairan encer, seperti susu yang mengandung ion sitrat, kalsium, ion fosfat, enzim pembeku, dan profibrinolisin.<sup>3</sup> Selama pengisian, simpai kelenjar prostat berkontraksi sejalan dengan kontraksi ductus deferens sehingga cairan encer seperti susu yang dikeluarkan oleh kelenjar prostat (saat ejakulasi) menambah lebih banyak lagi jumlah semen.<sup>3</sup> Kanker prostat dapat berakibat nyeri, susah buang air kecil, problem saat mengadakan hubungan seks, disfungsi ereksi pada stadium lanjut. Pada stadium dini belum terdapat tanda – tanda klinik.

#### **KANKER PROSTAT:**

Kanker prostat adalah keganasan yang sering dijumpai sesudah keganasan kandung kemih. Pada tahun 1999 lebih dari 179.000 kasus baru dari kanker prostat terdiagnosa di Amerika Serikat. Ini merupakan 29 % dari seluruh kanker pada pria. Penyebab spesifik kanker prostat masih belum diketahui dengan pasti. Pria yang mempunyai risiko untuk terjadinya kanker prostat adalah usia, genetik, ras, dan lain - lain. Faktor utama adalah usia.<sup>4</sup> Kanker prostat merupakan kanker yang berkembang pada kelenjar prostat yang terdapat pada sistem reproduksi laki- laki. Ini terjadi bila sel - sel prostat mengalami mutasi dan mulai memperbanyak diri diluar kontrol. Sel -

sel tersebut dapat bermetastase dari sel prostat ke tempat lain pada tubuh, misal tulang, lymfonodus.

Kanker prostat dapat berakibat nyeri, susah buang air kecil, problem saat mengadakan hubungan seks, disfungsi ereksi, dan gejala lain – lain, walaupun tanda – tanda tersebut hanya terdeteksi pada stadium lanjut dari penyakit. Kanker prostat biasanya ditemukan pada pemeriksaan colok dubur dan teraba nodul. Pada stadium permulaan kanker prostat, biasanya tidak menunjukkan adanya gejala klinik. Kebanyakan penderita baru datang pada stadium lanjut.<sup>5</sup> Diagnosis kanker prostat ditentukan bila pada pemeriksaan colok dubur terdapat perabaan bagian kelenjar prostat yang keras, bernodul, tidak rata atau asimetri, dengan pemeriksaan patologik, Ultra sonografi transrectal, dan adanya peningkatan kadar PSA.

Kejadian kanker prostat sangat luas di seluruh dunia, walaupun dengan presentasi yang berbeda- beda pada tiap negara, misal di Asia Selatan dan Asia Timur lebih sering terjadi kanker prostat dibandingkan dengan di Eropa, dan pada United State (Amerika lebih sering lagi). Kanker prostat berkembang lebih sering pada usia di atas 50 tahun dan jarang dijumpai pada umur kurang dari 45 tahun, tetapi menjadi lebih sering seiring dengan bertambahnya usia. Beberapa neoplasma/keganasan pada prostat bermacam – macam kasus dengan pertumbuhan yang lambat dan banyak dari mereka yang mendapat kanker prostat lebih dari 60 th.<sup>4</sup>

Penderita kanker prostat sering mengalami kematian akibat dari penyakit lain yang berhubungan dengan perkembangan kanker prostat adalah faktor genetik dan diet. Pada kanker prostat sering didapatkan antigen PSA (*Prostat Spesifik Antigen*) .<sup>5,11</sup> Sel epitel yang neoplastik seperti dengan bentuk normal mempunyai reseptor steroid (androgen dan estrogen) yang berpengaruh terhadap hormon- hormon . Androgen berperan untuk mempertahankan epitel prostat.

Kanker prostat pada umumnya dimulai dari bagian tepi prostat, tetapi dapat juga dari berbagai tempat di kelenjar. Secara makroskopis , tumor pada umumnya bercampur dengan stroma kelenjar, walaupun kadang - kadang dapat tampak bentukan yang lebih padat dan berwarna agak lebih kuning dari pada jaringan di sekitarnya. Secara histologi kelainan ini berupa adenokarsinoma dengan derajat differnsiasi berbeda – beda. Pada bentuk tumor berdiferensiasi baik, asinusnya tampak lebih kecil daripada normal, berdekatan satu sama lain dan dibatasi oleh selapis epitel kubis. Epitel neoplastik dapat berlipat ganda yang dapat menggabung satu sama lain membentuk kribriiform. Bila formasi kelenjar baik, maka secara histologi sukar dibedakan apakah kanker atau hiperplasia.<sup>2,3</sup> Penentuannya terletak

pada invasi dalam pembuluh darah. Pada tumor yang tidak berdiferensiasi, sel - sel ganas mengadakan infiltrasi stroma secara merata tanpa ada pembentukan kelenjar dan secara sitologi menunjukkan sel ganas. Stroma diantara kelenjar sering padat dan fibrosis, pada perabaan terasa keras. Penyebaran kanker prostat dapat melalui limfe dan aliran darah. Metastase ke kelenjar limfe regional terjadi awal, dan sering dapat mendahului penyebaran hematogen. Metastase ke tulang sebagai akibat penyebaran hematogen umumnya terjadi pada tulang pelvis, iga, dan tulang belakang.<sup>3,7</sup> Tingkat penyebaran kanker prostat dengan sistem TNM (*Tumor Nodul Metastase*).<sup>5</sup>

T1a Tidak dapat diraba, penemuan histologik kebetulan.

T1b Difus atau lebih dari tiga sarang ganas

T2a Pada satu lobus, ukuran, 1,5 cm

T3 Menembus simpai, tidak terfiksasi pada struktur atau alat sekitarnya

T4 Terfiksasi pada struktur sekitarnya

N1 Metastasis kelenjar limfe , 2 cm

N2 Metastasis kelenjar limfe 2- 5 cm

N3 Metastasis kelenjar limfe > 5 cm

M1 Metastasis hematogen

### **PROSTAT SPESIFIC ANTIGEN (PSA)**

*Prostat Spesific Antigen* merupakan glikoprotein yang hanya terdapat dalam sel epitel saluran kelenjar prostat dan tidak terdapat dalam jaringan atau sel lain. Kelenjar prostat maupun cairan semen banyak mengandung PSA. Kadar PSA bermanfaat untuk diagnosa banding adenocarcinoma pada pria dengan asal sel tumor primer yang tidak jelas. Kadar PSA dalam serum pria normal maupun penderita kanker prostat adalah 0,1 – 2,6 ng/ml

Kadar PSA meningkat pada hipertropi prostat hingga rata – rata 3,4 ng/ml. Kadar PSA meningkat pada kanker prostat stadium C dan D yaitu masing – masing 10,1 ng/ml dan 24,2 ng/ml. Pengukuran kadar PSA dapat dipakai untuk meramalkan prognosis dan memantau hasil terapi dari kanker prostat.<sup>6</sup>

## PERKEMBANGAN KELENJAR PROSTAT:

Kelainan kelenjar prostat ada tiga macam yaitu: (1) Radang (prostatitis) pada umumnya disebabkan oleh karena kuman yang biasanya didapatkan pada infeksi pada traktus urinarius. (2) Hiperplasia nodular atau BPH (*Benigna Prostat Hipertrophi*), kelainan ini sering dijumpai dan ditandai oleh nodul besar – besar yang letaknya agak jauh satu dengan lainnya dalam prostat. Walaupun istilah ini sebenarnya salah, karena kelainan sebenarnya adalah hiperplasi bukan hipertropi. Penyebab kelainan ini tidak diketahui dengan jelas, tetapi kini diduga akibat pengaruh hormon antara lain androgen dan estrogen. Dihidrotestosteron, sebuah metabolit biologi aktif testosteron diduga merupakan mediator pokok hiperplasia. (3) Kanker prostat, etiologi belum diketahui dengan pasti, seperti BPH, angka kejadian meningkat sesuai dengan pertambahan usia, diduga perubahan endokrin pada usia lanjut merupakan penyebab kelainan ini.<sup>7</sup>

Androgen mempunyai peran yang penting pada perkembangan kelenjar prostat. Aksi dari androgen diperantarai oleh produksi growth factor lokal. Growth factor berefek terhadap interaksi epitel- stroma kelenjar prostat secara fisiologi.<sup>7</sup> Androgen dan Growth Factor memengaruhi proliferasi, differensiasi dan fungsi dari sel – sel kelenjar prostat. Faktor – faktor tersebut memelihara keseimbangan perkembangan kelenjar prostat dan fungsi melalui interaksi epitel – stroma. TGF $\alpha$  (*Transforming Growth Factor  $\alpha$* ) merupakan salah satu growth factor yang dapat merangsang pertumbuhan kelenjar prostat. Ekspresi dari TGF  $\alpha$  dan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) diregulasi oleh androgen. Reseptor dari TGF  $\alpha$  dan EGF (*Epidermal Growth Factor*) juga diregulasi oleh androgen. Ekspresi mRNA TGF  $\alpha$  konstan pada perkembangan kelenjar prostat saat post natal, pubertas, dan dewasa. Ekspresi mRNA EGFR meningkat pada periode pertengahan pubertas dan menurun dengan seiringnya pertambahan umur.<sup>8</sup>

Beberapa growth factor memerantarai interaksi epitel stroma pada kelenjar prostat. TGF  $\alpha$ , EGF, basic fibroblast growth factor, keratinocyte growth factor dan insulin growth factor merangsang pertumbuhan sel – sel epitel kelenjar prostat. TGF $\beta$  menghambat pertumbuhan sel – sel epitel kelenjar prostat.<sup>8</sup> TGF  $\alpha$  dan EGF merupakan polipeptid mitogen yang mengandung 50 dan 53 asam amino pada sel – sel kelenjar prostat akan berikatan dengan reseptor EGF. TGF  $\alpha$  mempunyai struktur dan sifat biologi yang sama dengan EGF. Konsentrasi EGF yang tinggi terdapat pada kelenjar prostat tikus. Ekspresi EGFR diobservasi pada sel epitel tikus

setelah kastrasi, ekspresi EGR, dan EGFR meningkat, ekspresi ini akan menurun dengan pemberian androgen. Walaupun beberapa penelitian mengatakan bahwa ekspresi EGF gagal setelah kastrasi. Pada observasi, bahwa EGF/ TGF $\alpha$  berperan penting pada kelenjar prostat. EGF dan EGFR sama mempunyai regulasi negatif melalui androgen.

Ekspresi TGF $\alpha$  dapat dijumpai pada bagian ventral kelenjar prostat tikus normal. TGF $\alpha$  juga berperan pada kanker prostat. Ekspresi TGF $\alpha$  terdapat pada kanker prostat. Namun tidak dilaporkan pada sel line kanker prostat LN CaP, PC-3 dan DU-145, ekspresi TGF $\alpha$  secara langsung diregulasi oleh androgen. Regulasi dan ekspresi growth factor adalah kompleks dan tidak termasuk hanya oleh androgen tetapi juga oleh kerjasama dari produksi faktor – faktor secara lokal pada kelenjar prostat. Ekspresi TGF  $\beta$  diregulasi oleh EGF dan KGF (keratinocyte growth factor) tapi bukan oleh testosteron.<sup>8</sup>

Integrin memerantarai modulasi proliferasi kanker prostat. Interaksi antara sel kanker dan matriks ekstra sel diperantarai oleh integrin. Integrin merupakan kunci untuk regulasi proliferasi sel, migrasi, dan sinyal intra sel.  $\beta 1$  c dan  $\beta 3$  integrin bereaksi sebagai growth factor atau modulator motility pada sel – sel kelenjar prostat.

$\beta 1$  c integrin diekspresikan pada bentuk non proliferasi, differensiasi epitel prostat benigna dan meregulasi adenocarcinoma prostat seperti pada kelenjar prostat yang hiperplasi.  $\beta 1$  c integrin, berfungsi menghambat fibroblas dan proliferasi sel kelenjar prostat.<sup>9</sup> E-caderin mempertahankan integritas epitel sel kanker prostat dan dapat berfungsi untuk menghambat invasi sel kanker. Secara imunohistokimia, E-caderin merupakan marker untuk prognosis kanker prostat. E-caderin mencegah progresivitas dari metastase.<sup>9</sup>

COX (Disebut PGH2 sintase) adalah enzim yang mengkatalisa bentuk PGH2 (Prostaglandin H2) dari asam arachidonat yang terlibat pada sintesis prostaglandin. Isoenzim COX (*Cyclooxygenase*) dikode oleh gen – gen untuk mengekspresikan bentuk – bentuk dan karakteristik fungsional misal COX-1 meregulasi aktivitas sel normal, proses fisiologi atau keseimbangan (misal agregasi platelet). COX-2 diekspresikan sangat rendah pada beberapa sel dan meningkatkan respon inflamasi meliputi IL-1 dan TNF $\alpha$ . Walaupun peran dari COX-2 adalah pada perkembangan kanker prostat relatif tidak diketahui dengan jelas, namun COX-2 terlibat pada sejumlah kanker, misal kanker kolon dan kanker payudara. Berbagai studi histopatologi pada jaringan manusia, PGS (prostaglandin S) ekspresinya akan meningkat pada jaringan kanker, dibandingkan dengan jaringan

normal. Ekspresi yang meningkat dari COX-2 pada sel-sel epitel kolon akan menghambat apoptosis, meningkatnya adesi, dan invasi sel-sel tumor dan meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru. Pada sel kanker prostat terapi dengan PGE2 (Prostaglandin E2) akan meningkatkan ekspresi COX-2 secara invitro. Regulasi dari angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) melalui troboxan A2 secara potensial akan meningkatkan pertumbuhan sel kanker.<sup>10</sup>

## RESPON IMUN TERHADAP KANKER

Sel yang mengalami transformasi maligna dapat mengalami perubahan fenotip sel normal dan hilangnya komponen antigen permukaan atau timbulnya neoantigen yang tidak ditemui pada sel normal, perubahan tersebut akan menimbulkan respon imun. Ada tumor yang tidak banyak menimbulkan perubahan pada antigen sel sehingga pejamu tidak memberikan respon imun yang diharapkan. Kanker dapat dikenal sistem imun atas dasar dalam ekspresi profil proteinnya. Prostat Spesifik Antigen (PSA) merupakan antigen yang diekspresikan oleh jaringan prostat normal dan kanker prostat.<sup>6,7,12</sup>

Imunitas seluler pada kanker lebih banyak berperan dibanding imunitas humoral. Namun tubuh juga membentuk antibodi terhadap antigen kanker. Efektor imun humoral terhadap sel kanker adalah melalui lisis oleh antibodi dan komplemen, opsonisasi melalui antibodi dan komplemen, serta hilangnya adhesi oleh antibodi. Sedangkan mekanisme seluler terhadap sel kanker adalah destruksi oleh sel T sitotoksik, destruksi oleh sel NK (*Natural Killer*) dan destruksi oleh makrofag. Sel kanker yang mengekspresikan antigen dapat memacu sel T sitotoksik untuk menghancurkan sel kanker.<sup>11</sup> Sel T sitotoksik tersebut mengenali antigen yang dipresentasikan oleh MHC-I (*Major Histocompatibility Complex*).

Terdapat tiga tahap pembentukan imunitas tubuh yaitu tahap pengenalan (*recognition*), tahap aktivasi, dan tahap pelaksanaan efektor. Pada tahap pengenalan (*recognition*) limfosit –B dapat mengenali antigen tanpa bantuan sel lain, akan tetapi limfosit –T akan mengenali antigen apabila disajikan oleh sel penyaji antigen yaitu antara lain makrofag, sel dendritik (pada jaringan limfoid) sel limfosit –B, sel langerhans di kulit. Sel-T akan mengenali antigen pada MHC (*Major Histocompatibility Complex*) yang terdapat pada permukaan sel penyaji. Pada tahap aktivasi, setelah pengenalan antigen, terjadi respon biologi sel-T yaitu sel-T dapat mengeluarkan sitokin dan dapat menghancurkan sel target terhadap antigen

yang dituju. Sel- T akan berproliferasi melalui *Autocrin Growth Pathway* yaitu sel-T mengeluarkan sitokin peningkat pertumbuhan. Tahap pelaksanaan efektor yaitu sitokin yang dihasilkan oleh sel-T pada saat pengenalan antigen.<sup>11,12</sup>

Sel Th1 dapat mengenali antigen tumor yang dipresentasikan oleh *Antigen Presenting Cell* melalui molekul MHC-II. Aktivasi dari sel Th1 akan memproduksi sitokin seperti IFN- $\gamma$  (*Interferon -  $\gamma$* ), TNF- $\beta$  (*Tumor Necrosis Factor- $\beta$* ), IL-2 (*Inter Leukin-2*) dan menstimulasi sel T CD8+ pada antigen tumor yang dipresentasikan oleh MHC-I.<sup>11</sup> Terdapat 2 macam MHC yaitu MHC I akan diekspresikan oleh seluruh sel – sel tubuh dan digunakan untuk menyajikan substansi – substansi ke sel-T CD8+ (sitotoksik). MHC II hanya diekspresikan oleh makrofag dan beberapa tipe sel lain dan mempresentasikan antigen pada sel-T CD4+ yang berfungsi sebagai sel-T helper. Sel-T CD4+ mempunyai reseptor permukaan (TCR) yaitu CD3. Sel- T mempunyai molekul kostimulator CD28 dan CD40. APC mempunyai molekul kostimulator B7 dan CD40L. CD28 berpasangan dengan B7, sedangkan CD40 berpasangan dengan CD40L. Ikatan molekul kostimulator akan merangsang proliferasi sel T.

Sel-T sitotoksik melalui reseptor permukaan (TCR) mengenal antigen yang dipresentasikan bersama dengan MHC I pada sel target yang berakibat terjadinya sitotoksik langsung terhadap sel target tersebut. IFN- $\gamma$  yang dihasilkan oleh sel Th1 akan mengaktifkan makrofag dan sel NK, sehingga kemampuan makrofag untuk memfagositosis sel tumor akan bertambah, dan setelah terjadi kontak antara sel NK dengan sel target, sel NK akan menghasilkan perforin, yang mempunyai kemampuan untuk melubangi membran sel tumor. Dan selanjutnya sel - sel NK akan melepas NKCF (*Natural Killer Cytotoxic Factor*) yang akan ditelan oleh sel tumor melalui reseptor NKCF dan berakibat lisisnya sel tumor. IL-2 yang dihasilkan oleh sel Th-1 akan mempengaruhi sel-B untuk meningkatkan opsonisasi.<sup>11,12</sup>

Sel NK teraktifasi melalui pengenalan secara langsung dengan sel tumor. Sel NK dapat mengikat antibodi yang melapisi sel target dan dapat terjadi efek sitotoksitas sel NK terhadap sel target. Peristiwa ini disebut ADCC (*Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity*) Sel Nk mempunyai reseptor Fc untuk molekul imunoglobulin G disebut CD16. IL-12 dapat mempengaruhi sel NK dan sel-T untuk mensekresi IFN- $\gamma$ . IL-12 akan mengaktifkan sel NK untuk berfungsi sitolitik dan juga mengaktifasi sel-T CD8+. IL-12 tidak bereaksi pada sel – sel istirahat, dan akan bereaksi pada sel – sel yang berdiferensiasi.<sup>11,12</sup>

Makrofag merupakan sistem imun non spesifik seluler. Makrofag mempunyai antigen asing pada permukaannya dalam bentuk yang dapat dikenali oleh sel-T. Fungsi dari makrofag sebagai APC (*Antigen Presenting Cells*). Makrofag memproduksi sitokin yang merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-T. Salah satu dari sitokin tersebut adalah IL-12, ini penting untuk pertumbuhan sel – sel perantara kekebalan. Aktivasi makrofag terhadap sel tumor secara invitro, dapat melisiskan sel tumor dan tidak melisiskan sel – sel yang normal. Mekanisme makrofag dalam menghancurkan sel tumor seperti juga mekanisme makrofag dalam menghancurkan organisme- organisme yang menimbulkan infeksi yaitu dengan mengeluarkan enzim – enzim lisosom, metabolit oksigen reaktif dan nitrit oksid (pada tikus).<sup>11</sup> Aktivasi makrofag juga memproduksi sitokin TNF (*Tumor Necrosis Factor*) yang dapat membunuh sel tumor tapi tidak membunuh sel normal. TNF dalam membunuh sel tumor dengan efek toksik langsung dan efek tidak langsung pada vasculatur tumor. Efek tidak langsung yaitu dengan cara menginduksi trombosis pada pembuluh darah tumor sehingga sel tumor menjadi nekrosis. Efek toksik langsung tergantung pada ikatan dari TNF dengan reseptor- reseptor permukaan pada sel tumor yaitu pada proses apoptosis. Makrofag dapat memakan dan mencerna sel kanker dan mempresentasikan ke sel T CD4+.<sup>11,12</sup>

#### **MEKANISME SEL KANKER UNTUK MELEPASKAN DIRI DARI RESPON IMUN:**

Sel kanker mempunyai mekanisme untuk menghindarkan diri dari imunitas non spesifik dan spesifik. Kebanyakan sel kanker tidak dapat dipresentasikan oleh karena tidak memiliki molekul kostimulator seperti B7 ( CD80 ) dan CD 86.<sup>11</sup>

Sel kanker tidak mengekspresikan molekul yang diperlukan untuk mengaktifkan sel T terutama MHC-II atau molekul adhesi ICAM-I atau LFA3. Ada beberapa sel kanker yang hanya mengekspresikan sedikit MHC-I yang menimbulkan resistensi terhadap sel T sitotoksik. Sel kanker sendiri dapat melepas berbagai faktor immunosupresif seperti TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor – $\beta$* ) yang merupakan sitokin immunosupresif.

Sel kanker prostat akan mensekresi TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor- $\beta$* ) merupakan sitokin yang bersifat immuno supresif TGF- $\beta$  berefek menurunkan regulasi berbagai proses yang diperlukan untuk aktivitas sel-T sitotoksik. Ini bekerja dengan menggeser keseimbangan Th1-Th2 ke arah Th2. Penghambatan sitokin yang dihasilkan oleh sel-Th 1 yaitu IL-12,

penghambatan *Antigen Presenting Cells* pada MHC II dan penurunan regulasi adesi. TGF- $\beta$  juga mengurangi molekul MHC I yang berakibat aktifitas sel-T CD8+. TGF- $\beta$  juga diproduksi oleh beberapa tipe kanker yaitu kanker mammae, glioma malinga, dan leukemia.<sup>11</sup>

Metastase kanker prostat terjadi pada stadium lanjut, dimana beberapa kanker akan kehilangan protein P53, RB (retinoblastoma), reseptor TGF- $\beta$  II. Reseptor TGF- $\beta$  II adalah sitokin yang terlibat pada hambatan pertumbuhan, apoptosis dan diferensiasi. Penelitian pada kanker prostat menggunakan subyek manusia ada korelasi hilangnya reseptor. TGF- $\beta$  II dengan kanker stadium lanjut.<sup>13</sup>

#### **KANKER PROSTAT YANG RESISTEN TERHADAP TERAPI:**

Pada kanker prostat stadium lanjut yang resisten terhadap pengobatan, terdapat sinyal transduksi anti apoptotik.<sup>14</sup> Proses apoptosis terjadi pada dua jalur yaitu ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik dimulai dari ikatan ligand dengan FADD (*Fas Associated Death Domain*) yaitu reseptor pada permukaan sel. FADD yang teraktivasi berinteraksi dengan enzim dari cascade caspase yaitu caspase 8 dan caspase 10, menghasilkan aktivasi caspase 3 dan 7 dan sel akan menjadi rusak melalui pemecahan oleh enzim proteolitik dari substrat caspase.

Jalur intrinsik dimulai dari adanya stres intrasel, kurangnya dari growth factor dan adanya kerusakan DNA dan juga kerusakan membran mitokondria. Rusaknya membran mitokondria akan meningkatkan permeabilitas membran, sehingga protein cytochrome akan keluar ke sitoplasma dan akan mengaktifkan APAF-1 (*Apoptotic Protease Activity Factor*) dan caspase 9. Protein – protein tersebut akan mengaktifasi cascade caspase dan merusak sel.<sup>14</sup> Sel kanker prostat dapat menghindari proses apoptosis melalui jalur intra sel yang selamat dengan sinyal transduksi kemokin dan growth factor sehingga ini akan resisten terhadap kemoterapi konvensional.<sup>14</sup>

Penelitian pada sel line kanker prostat yang diukur dengan analisis fluositometri diketahui semuanya mempunyai antigen Fas (CD 95) positif. Semua jaringan prostat mengekspresikan Fas untuk memerantarai proses apoptosis pada sel- sel epitel yang ganas maupun yang jinak. Dengan menggunakan antibodi monoklonal, agonis anti-Fas akan menginduksi apoptosis hanya pada 2 dari 6 sel line. Penelitian tersebut terfokus untuk mengidentifikasi resistensi dari fas yang memerantarai apoptosis.<sup>8</sup> Pengobatan dengan protein synthesis inhibitor cycloheximide (CHX) akan

mengubah fenotip dari sel line yang resisten, dari Fas resisten ke Fas sensitif. Pada cell line kanker prostat, aktivasi caspase 8 yang melalui caspase 7 dan caspase 3 tidak muncul, hal ini menandakan adanya protein – protein penghambat apoptosis pada sel line fas resisten melalui cascade apoptosis dengan pencegahan aktivasi caspase 8.<sup>9</sup>

## SIMPULAN

Sistem reproduksi pria yang sering berkembang menjadi kanker seiring dengan bertambahnya usia adalah kelenjar prostat. Kanker prostat lebih sering berkembang pada pria usia di atas 50 tahun. Penyebab spesifik kanker prostat belum diketahui dengan jelas, risiko pria untuk terjadinya kanker prostat adalah karena faktor usia, genetik, ras, dan lain – lain, diduga perubahan endokrin pada usia lanjut.

Androgen berperan pada perkembangan kelenjar prostat dan memengaruhi proliferasi, differensiasi, dan fungsi dari sel – sel kelenjar prostat. *Prostat Specific Antigen* (PSA) merupakan glikoprotein yang terdapat di dalam sel kelenjar prostat dan bermanfaat untuk diagnosa kanker prostat. Kanker prostat stadium lanjut ada yang resisten terhadap pengobatan karena sel kanker prostat dapat menghindari proses apoptosis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gambert SR et all. Screening for Prostat Cancer . International Urologi and Nephrologi. 33 ( 2 ): 249- 257
2. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley R O. Histologi Dasar. Ed.8.EGC. Jakarta 1998.
3. Guyton & Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Ed.9. EGC. Jakarta 1997
4. William K, Hurwitz M, Amico AV, Richie J, Kautiff PW. Neoplasm of the Prostate. <http://www.cancer.org/downloads/PUB/DOCS/SECTI>
5. Sjamsuhidayat R, Jong W. Buku Ajar Ilmu Bedah. Ed.2. EGC. Jakarta 2005
6. Kresno SB. Imunologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. Ed.3 FKUI. Jakarta 1996
7. Robbins dan Kumar. Buku Ajar Patologi II. Ed.4. EGC. Jakarta 1995
8. Itoh N, Patel U, Skinner MK. Developmental and Hormonal regulation of Transforming Growth Factor and Epidermal Growth Factor receptor Gene Expression in Isolated Prostatic Epithelial and Stromal Cells. Endocrinology Washington. 1998; vol 139. no. 3
9. Cohen MB, Padarasthsingh M, Hendrix MJC. Experimental Models of Prostat Cancer Research. Am J Pathol Iowa 2000; 156 ( 1) : 355 – 358
10. SubbarayamV, Sabichi A, Liansa N, et all.Differensial Expresion of cyclooxygenase-2 Its regulation by TNF- $\alpha$  in Normal and Malignant Prostat Cells. Cancer Research. Texas 2001;61, 2720-2726
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders. USA 2000
12. Bratawidjaya KG. Imunologi Dasar. Ed.7 FKUI Jakarta 2006
13. Tu WH, Thomas TZ, Masumori N, et all. The Loss of TGF- $\beta$  Signaling Promoted Prostat Cancer Metastasis. Neoplasia Press. USA; 2003.
14. Mc Kensil S, Kyprianow. Apoptosis Evasion: The role of survival pathways in prostat cancer progression and therapeutic resistance. J Cell Biochem. Lexinton Kentucky 2006.