

Peran Sel Punca Kanker Prostat dalam Karsinogenesis Adenokarsinoma Prostat

Intan Nevita¹, Meilania Saraswati², Ria Kodariah²

¹Peserta Program Pendidikan

Dokter Spesialis Patologi Anatomi

²Staf Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran

Universitas Indonesia

Jakarta

*corresponding author:
rkodariah@gmail.com

ABSTRAK

Adenokarsinoma prostat merupakan keganasan epitel prostat dengan diferensiasi kelenjar yang tersusun dalam berbagai variasi, antara lain kelenjar, trabekular, sel individual dan lembaran. 75-80% berlokasi di zona perifer dan pada umumnya terdeteksi pada usia lebih dari 60 tahun. Salah satu teori penyebab karsinogenesis prostat adalah adanya sel punca kanker prostat (SPKP). SPKP didefinisikan sebagai sel di dalam populasi tumor prostat yang mempunyai kemampuan untuk memperbaharui diri sendiri dan merupakan asal dari seluruh sel yang bersifat heterogen. SPKP berperan dalam pertumbuhan tumor, kemampuan memperbaharui diri, *stemness gene expression*, pertumbuhan dan koloni metastasis. Terdapat 17 penanda SPKP yang dikelompokan menjadi penanda intraseluler dan penanda ekstraseluler. Kombinasi penanda SPKP tersebut berbeda pada derajat keganasan kanker prostat. *Androgen deprivation therapy* (ADT) adalah salah satu tatalaksana yang dianggap efektif untuk mengontrol pertumbuhan kanker prostat. Dalam keadaan terjadinya resistensi ADT, diperlukan terapi yang lebih efektif. Salah satu target potensial adalah SPKP. Sampai saat ini, mekanisme dan asal SPKP masih terus diteliti. Pemahaman mengenai karakteristik SPKP penting dalam pengembangan target terapeutik kanker prostat yang tepat.

Kata kunci: adenokarsinoma prostat, SPKP, karsinogenesis, terapi

PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan kanker keempat yang tersering di dunia dan kedua tersering pada laki-laki (14,8%). Kanker ini menempati urutan keenam di Asia (5,3%), keempat di Asia Tenggara (6,9%) dan ketiga di Indonesia (9,8%).¹ Diperkirakan 1,1 juta pria di seluruh dunia didiagnosis kanker prostat pada tahun 2012. Badan Registrasi Kanker Indonesia tahun 2013 mendata kanker prostat merupakan kanker ketiga paling sering. Di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPN-CM), kanker prostat merupakan kanker kedua paling sering. Berdasarkan data arsip Departemen Patologi Anatomi RSUPN-CM sejak tahun 2011-2015, terdapat 459 kasus baru adenokarsinoma prostat.

Usia rerata penderita kanker prostat di Indonesia adalah 68,3 tahun dan terbanyak pada rentang usia 70-79 tahun, berdasarkan data *Indonesian Society of Urologic Oncology* (ISUO). Kanker prostat paling banyak terdeteksi pada stadium yang sudah lanjut, namun hanya menyebabkan 9% kematian akibat kanker di Amerika Serikat, lebih sedikit dari kanker paru dan sama dengan kanker kolorektal. Selama beberapa dekade terakhir, terdapat penurunan bermakna pada mortalitas kanker prostat.²

Kanker prostat umumnya merupakan keganasan yang tergantung dengan androgen sehingga *androgen deprivation therapy* (ADT) dapat digunakan untuk mengendalikan perkembangan penyakit. Pada pasien kanker prostat yang mengandung androgen sedikit dapat beradaptasi dari keadaan sensitif hormon

menjadi resisten kastrasi atau *castrate-resistant prostate cancer* (CRPC).³ Dalam keadaan ini diperlukan terapi yang lebih efektif untuk kanker prostat. Salah satu target potensial adalah sel punca kanker prostat (SPKP).⁴

Sel punca kanker adalah kelompok sel khusus pada jaringan tumor yang mempunyai sifat *self-renew* dan *pluripotent* serta berperan pada karsinogenesis, metastasis, resistensi terhadap terapi dan rekurensi tumor.⁵ Keterlibatan SPKP dalam karsinogenesis prostat penting untuk dipahami mengingat SPKP merupakan target yang menjanjikan dalam terapi kanker prostat untuk meningkatkan prognosis pada pasien stadium lanjut.⁶

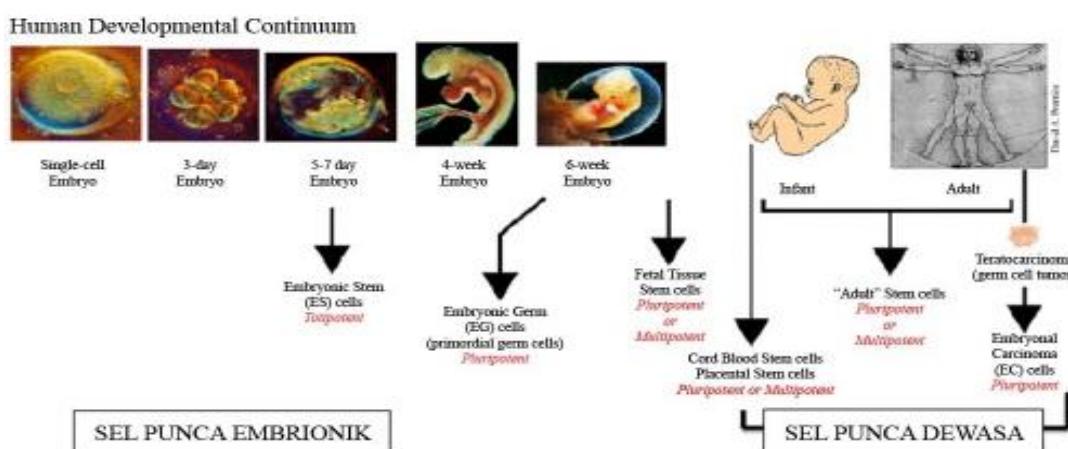
Tujuan penulisan ini untuk memahami mekanisme biologik SPKP dalam karsinogenesis dan kaitannya dengan terapi kanker prostat.

Sel Punca

Sel punca adalah sel yang belum memiliki fungsi khusus. Sel tersebut menunjukkan karakteristik dapat memperbaharui dan membelah diri menjadi sel yang serupa atau berdiferensiasi menjadi jenis sel yang sama sekali berbeda tergantung lingkungannya.⁷ Sel punca berfungsi sebagai sistem perbaikan untuk mengganti sel-sel tubuh yang telah rusak demi kelangsungan hidup organisme.⁸

Sel punca terdiri atas 2 jenis yaitu sel punca embrionik dan sel punca dewasa. Sel punca embrionik bersumber dari embrio makhluk hidup dan sel punca dewasa bersumber dari organ atau jaringan seperti sumsum tulang, darah tepi, darah tali pusat, jaringan tali pusat, plasenta, jaringan lemak, otot dan kulit.⁷ (Gambar 1)

SEL PUNCA / STEM CELL



Gambar 1. Perkembangan sel punca embrionik dan sel punca dewasa.⁷

Sel punca embrionik merupakan sel punca yang paling tidak berdiferensiasi. Sel punca embrionik dijumpai pada bagian dalam sel blastosis dan mempunyai kemampuan penggantian sel yang sangat ekstensif. Pada lingkungan kultur yang tepat, sel punca ini, dapat diinduksi untuk membentuk sel khusus dari seluruh tiga lapisan sel germinal, termasuk neuron, otot jantung, sel hati, dan sel pulau pankreas.⁷

Sel punca dewasa disebut juga sel punca jaringan. Sel ini kurang dapat berdiferensiasi dibanding sel punca embrionik. Sel ini juga dapat dijumpai di antara sel yang telah berdiferensiasi dalam organ atau jaringan dan mempunyai kapasitas penggantian diri sendiri, walaupun terbatas.⁷

Berdasarkan kemampuan untuk berdiferensiasi sel punca dikelompokkan menjadi:⁸

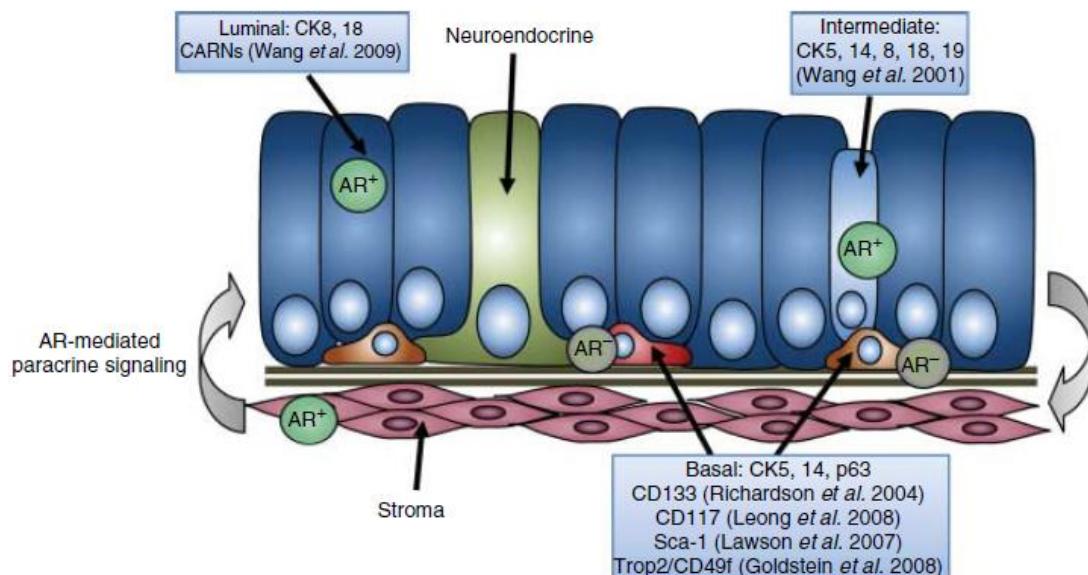
- **Totipoten**, yaitu sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel. Zigot dan morula termasuk dalam sel punca totipoten. Sel-sel ini merupakan sel embrionik awal yang mempunyai kemampuan untuk membentuk berbagai jenis sel termasuk sel-sel yang menyusun plasenta dan tali pusat. Sel punca kelompok ini mempunyai kemampuan untuk membentuk satu individu yang utuh.
- **Pluripoten**, yaitu sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi 3 lapisan germinal (ektoderm, mesoderm, dan endoderm) tetapi tidak dapat menjadi jaringan ekstraembrionik seperti plasenta dan tali pusat. Sel punca embrionik termasuk sel punca pluripoten.
- **Multipoten**, yaitu sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel

misalnya sel punca hemopoietik (*hemopoietic stem cells*) yang terdapat pada sumsum tulang. Sel ini mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel yang terdapat di dalam darah seperti eritrosit, lekosit dan trombosit. Sel punca multipoten lainnya adalah sel punca saraf (*neural stem cells*) yang mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel saraf dan sel glia.

- **Unipoten**, yaitu sel punca yang hanya dapat berdiferensiasi menjadi 1 jenis sel. Berbeda dengan yang bukan sel punca, sel punca unipoten masih mempunyai sifat dapat memperbarui diri (*self-regenerate/self renew*). *Erythroid progenitor cells* termasuk dalam sel punca unipoten yang hanya mampu berdiferensiasi menjadi sel darah merah.⁸

Sel punca normal pada prostat

Prostat merupakan organ yang tumbuh lambat dengan siklus proliferasi dan apoptosis terbatas. Sel punca prostat terdapat pada lapisan basal epitel prostat.⁹ Menurut Goldstein *et al.*,¹⁰ penanda khusus yang disebut sebagai *tumor-associated calcium signal transducer 2* (TACSTD2 / Trop2 / M1S1 / GA733-1), secara fungsional membedakan sel-sel di lapisan basal dalam subpopulasi tertentu. Hanya sel-sel basal yang mengekspresikan Trop2 dalam kadar tinggi yang memiliki karakteristik sel punca.¹⁰ Secara fenotip, sel punca normal prostat mengekspresikan penanda permukaan pada lapisan basal antara lain *stem cell antigen-1* (Sca-1/Ly6a), *aldehyde dehydrogenase* (ALDH), CD133 (Prominin1), Trop2, CD44, α 2 β 1, p63 dan *human telomerase reverse transcriptase* (hTert).^{11,12} (Gambar 2).



Gambar 2. Identifikasi sel punca pada prostat. Prostat terdiri atas komponen stroma dan epitel. Epitel prostat terdiri atas sel basal, sel intermediet, sel luminal dan sel neuroendokrin yang mengekspresikan sitokeratin dan androgen reseptor.¹¹

Sel Punca Kanker Prostat (SPKP)

Sel punca kanker didefinisikan sebagai sel di dalam populasi tumor yang mempunyai kemampuan untuk memperbarui diri sendiri dan merupakan asal dari seluruh sel yang bersifat heterogen. SPK disebut juga sebagai *tumor-initiating cells* atau *tumorigenic cells* atau *cancer repopulating cell* (CRC) karena diduga memiliki potensi proliferasi untuk menjaga massa tumor dalam tumorigenesis, metastasis dan resisten terhadap terapi.¹¹

Terdapat tiga hipotesis mengenai asal usul SPK ini. Hipotesis pertama menyatakan SPK berasal dari sel punca dewasa normal yang telah mengalami mutasi genetik. Hipotesis kedua, menyatakan SPK berkembang

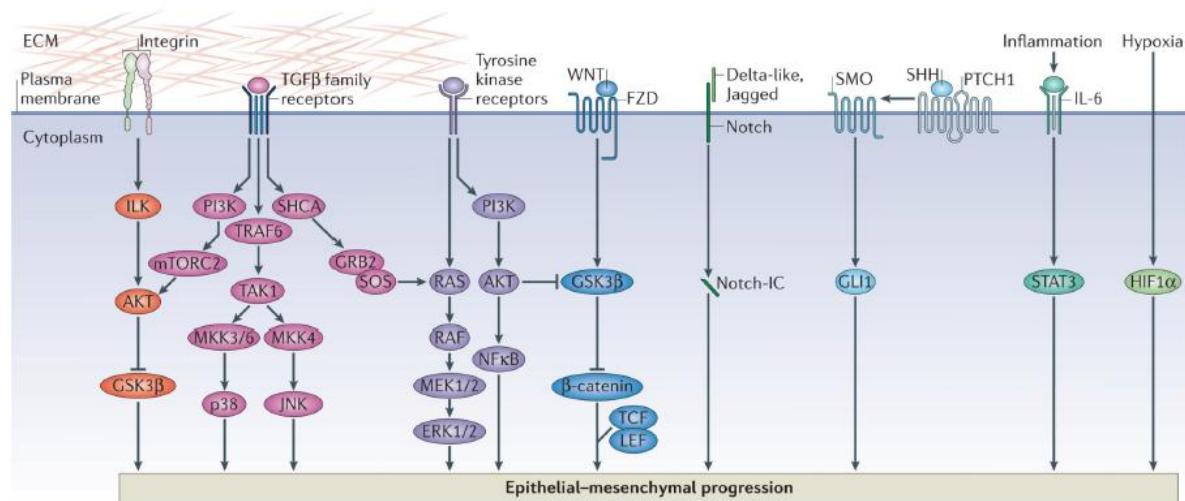
dari sel tumor melalui jalur *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Hipotesis ketiga, menyatakan SPK dapat berasal dari *induced pluripotent stem cells* (iPS).⁴

Dari hipotesis tersebut, banyak penelitian yang mendukung hipotesis pertama yaitu SPK berasal dari sel punca dewasa normal. Hal ini disebabkan karena mutasi gen berlangsung dalam waktu yang lama dan satu-satunya sel yang mampu hidup dan bertahan lama pada organ dewasa adalah sel punca.⁴

Hipotesis kedua, SPK berkembang dari sel tumor melalui jalur EMT. Hal ini disebabkan karena sel-sel epitel mengalami gangguan polaritas dan adhesi sehingga bermigrasi dan mengalami invasif menjadi sel-

sel mesenkimal. SPK yang bertransformasi dari jalur EMT memiliki kemampuan metastasis lebih besar dari pada SPK yang berasal dari sel punca normal.¹³ EMT berhubungan dengan karsinogenesis dan sel punca kanker pada jalur sinyal yang terkait EMT. Dalam hal ini, melibatkan jalur sinyal WNT.¹⁴ (Gambar 3). Terdapat beberapa faktor transkripsi yang mendorong timbulnya EMT, antara lain SNAIL, TWIST dan *zinc-finger E-boxing-binding* (ZEB).¹⁴ Pada *canonical WNT signaling*, ikatan antara ligan WNT dengan reseptor *Frizzled*

menyebabkan terjadinya *Glycogen synthase kinase 3β* (GSK3β) kemudian menghambat β -catenin dalam hal fosforilasi, *ubiquitylation* dan degradasi. Hambatan pada GSK3β menyebabkan terjadinya peningkatan SNAIL, memicu timbulnya proses EMT. *Transforming growth factor-β* (TGFβ) menginduksi pembentukan kompleks antara SMAD2, SMAD4 dan *lymphoid enhancer-binding factor1* (LEF1), yang mengikat *epithelial cadherin (E-cadherin)* genes sequences dan menekan ekspresi gen E-cadherin yang memicu terjadinya EMT.¹⁴



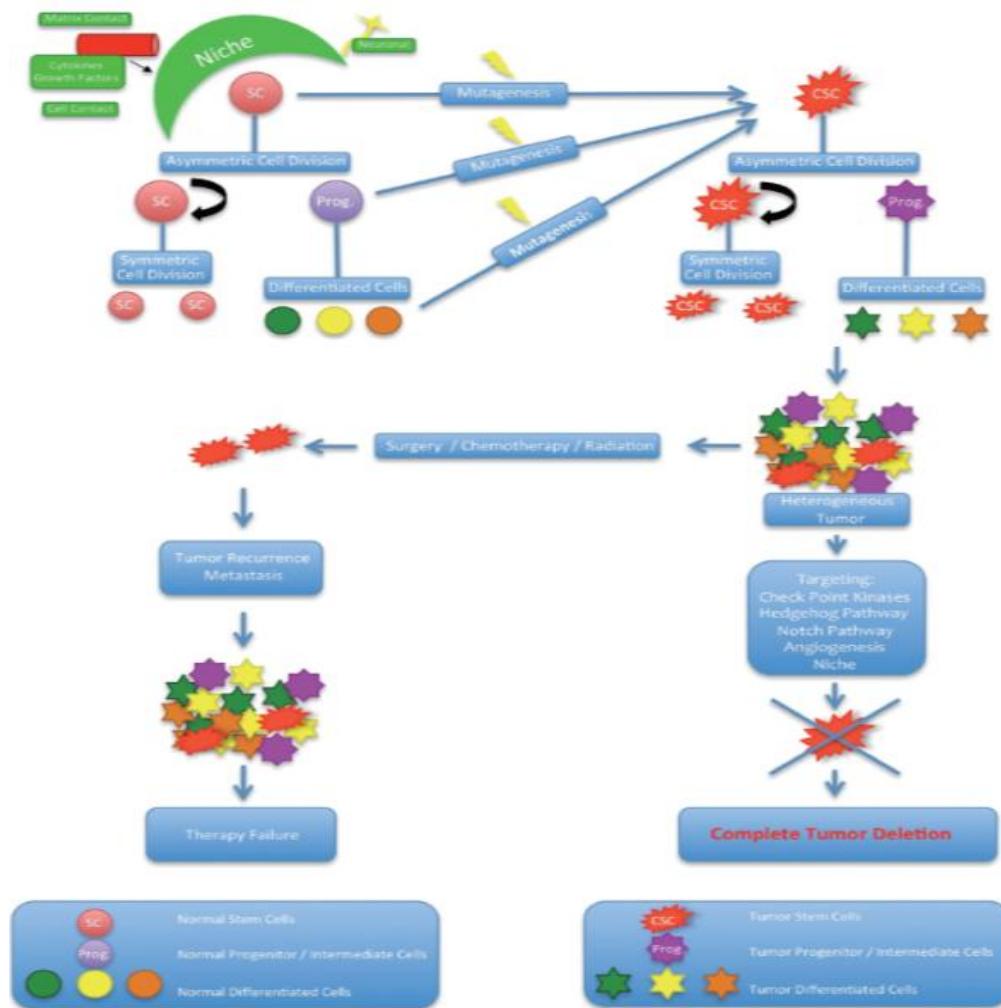
Gambar 3. Jalur sinyal terkait EMT.¹⁴

Hipotesis ketiga menyatakan SPK berasal dari *induced pluripotent stem cells* (iPS). Hal ini disebabkan bahwa pada proses diferensiasi terdapat 4 faktor transkripsi yang reversibel antara lain *Kruppel like factor 4* (Klf4), *Sex determining region Y box 2* (Sox2), *Octamer binding transcription factor 4* (Oct4) dan *C-Myc* (*Yamanaka factors*). Faktor-faktor ini diekspresikan pada sel punca embrionik dan ekspresi yang berlebihan ini menginduksi terjadinya SPK.¹⁵

Sel punca kanker memerlukan lokasi yang tepat untuk mengatur lingkungannya (*niche*). Jenis-jenis sel yang berbeda dapat mengaktifkan dan mengatur SPK, seperti kontak sel langsung, kontak matrix, komponen

extracellular matrix (ECM), *cytokines* dan *growth factor*. Sel punca dapat dibagi menjadi *symmetric cell division* dan *asymmetric division cell*. *Symmetric cell division* merupakan pembelahan sel punca secara simetris dengan menghasilkan 2 sel punca yang sama. *Asymmetric cell division* merupakan pembelahan sel secara asimetris dengan menghasilkan sel punca baru dan sel anakan yang memiliki kemampuan berdiferensiasi.¹⁵

Sampai saat ini asal SPKP belum dapat ditentukan secara pasti apakah berasal dari sel punca normal atau bukan. Berbagai hipotesis mengenai asal usul SPKP tersebut secara pasti masih belum diketahui mekanismenya.^{15,16} (Gambar 4).



Gambar 4. Hipotesis Sel Punca Kanker¹⁵

Pada prostat, sel punca kanker prostat merupakan sel epitel pada kelenjar prostat normal yang rentan terhadap transformasi keganasan. Sel-sel ini akan senantiasa ada dan dengan bertambahnya usia, semakin besar kemungkinannya untuk mengalami gangguan genetik yang berakhir pada tumorigenesis.¹¹

Saat ini terdapat 17 penanda SPKP yang mempunyai efek berbeda terhadap perkembangan kanker prostat, antara lain terhadap pertumbuhan tumor, kemampuan memperbarui diri, *stemness gene expression*, pertumbuhan dan koloni metastasis.¹⁷ (Tabel 1).

Tabel 1. Penanda sel punca kanker prostat (SPKP).¹⁷

Penanda SPKP	Efek
Penanda ekstraseluler	
CD117/c-kit	Pertumbuhan tumor Pertumbuhan dan koloni metastasis Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Pertumbuhan tumor
CD133	Kapasitas memperbarui diri <i>Stemness gene expression</i>
CD44	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri <i>Stemness gene expression</i> Pertumbuhan dan koloni metastasis
$\alpha_2\beta_1$ integrin	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
α_6 integrin	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
CXCR4	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Pertumbuhan dan koloni metastasis
E-cadherin	<i>Stemness gene expression</i> Pertumbuhan dan koloni metastasis Resisten terhadap terapi Pertumbuhan tumor Pertumbuhan dan koloni metastasis
<i>Epithelial cell adhesion molecule</i> (EpCAM)	Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Pertumbuhan tumor Pertumbuhan dan koloni metastasis Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
Cytokeratin 5	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri
<i>Prostate-specific antigen</i> (PSA)	<i>Stemness gene expression</i> Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
<i>ATP-binding cassette G2</i> (ABCG2)	Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
Trop2	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
AR varian 7	Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri
CD166/ALCAM	Resisten terhadap kekambuhan dan terapi Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
Penanda intraseluler	
Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1)	Pertumbuhan tumor Kapasitas memperbarui diri <i>Stemness gene expression</i> Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
Transglutaminase 2 (TG2)	Pertumbuhan tumor Resisten terhadap kekambuhan dan terapi
<i>Enhancer of zeste homolog 2</i> (EZH2)	Pertumbuhan tumor <i>Stemness gene expression</i> Pertumbuhan dan koloni metastasis Pertumbuhan dan koloni metastasis

Untuk mengidentifikasi SPKP diperlukan beberapa kombinasi *marker* (penanda). Collins *et al* (2005),¹⁸ mengidentifikasi popu-

lasi SPKP pada pasien yang menjalani prostatektomi radikal dengan penanda SPKP CD44⁺/ $\alpha_2\beta_1$ ^{high}/CD133⁺. Populasi SPKP ini menunjukkan kemampuan memperbarui dan meregenerasi diri serta kemampuan invasif. Hasil dari penelitian ini, menunjukkan bahwa CD44⁺/ $\alpha_2\beta_1$ ^{high}/CD133⁺ dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengisolasi sel punca dan SPKP. Hasil identifikasi dengan ketiga penanda tersebut menunjukkan sel tersebut berasal dari kelompok kecil massa tumor, mempunyai kemampuan memperbarui diri dan proliferasi, serta kemampuan berdiferensiasi.¹⁸

Ekspresi penanda sel punca seperti Oct3/4, Sox2, Klf4, Nanog, dan c-myc pada SPK sering digunakan untuk menilai suatu *stemness*. Penanda tersebut termasuk dalam *stemness gene expression*. Di antara *stemness gene expression* tersebut, penanda sel punca kanker prostat yang khas membedakannya dengan prostatitis dan hiperplasia prostat jinak adalah Sox2 dan Nanog.¹⁷ Pada beberapa penelitian menunjukkan Nanog memberikan ekspresi positif pada adenokarsinoma prostat. Oct4 dan Sox2 berperan dalam karsinogenesis prostat. Selain itu, kedua gen tersebut berperan penting pada pengaturan gen, embriogenesis, *pluripotency* dan memperbarui diri.¹⁹

Penanda SPK Nanog dan Oct4 diekspresikan secara kuat pada kelompok adenokarsinoma prostat dibandingkan *High grade prostate intraepithelial neoplasm* (HGPIN) dan hiperplasia. Tetapi ekspresi kedua penanda SPK ini tidak berbeda bermakna pada kanker prostat derajat keganasan dengan skor Gleason >3+4 dan skor Gleason <3+3.¹⁷ (Gambar 5)

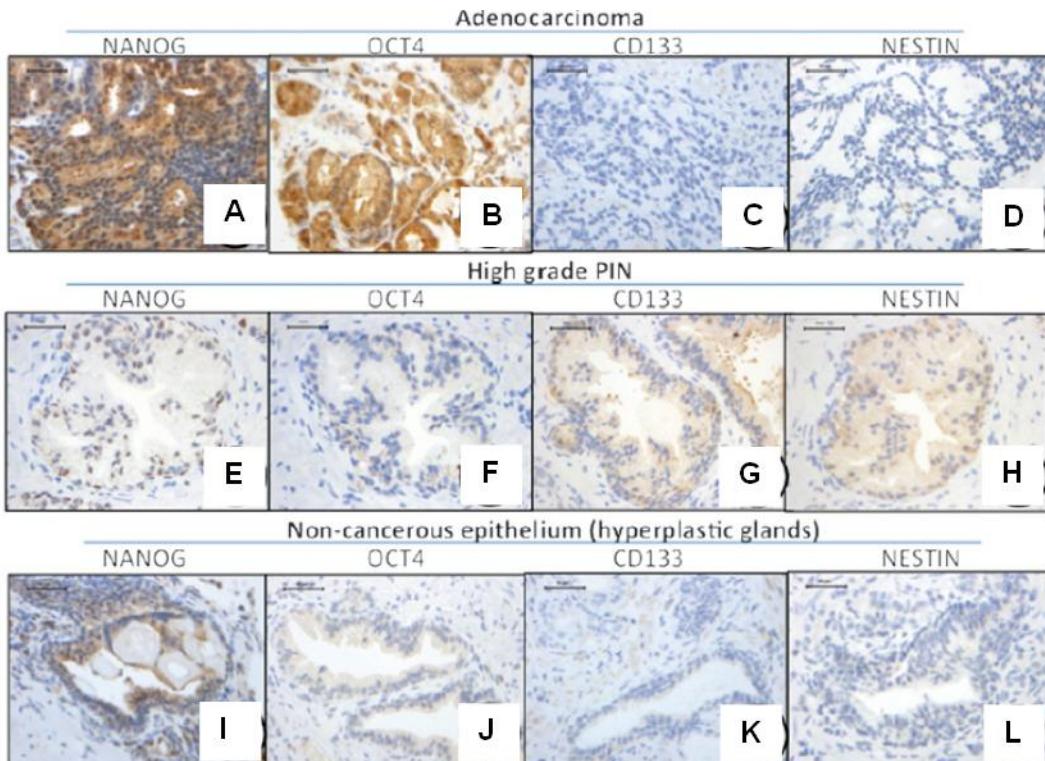
Penanda SPKP (CD44, CD133, ABCG2) dapat diidentifikasi pada skor Gleason rendah, sedang, tinggi dan metastasis. Namun, ekspresi tertinggi ditemukan pada skor Gleason sedang (skor 5-6). (Gambar 6).¹⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Castellon *et al*,¹⁶ dengan menggunakan sampel kanker prostat dari radikal prostatektomi dengan Gleason grade yang berbeda dan metastasis pada kelenjar getah bening dan tulang menunjukkan hasil penanda SPKP (CD44, CD133, ABCG2) dengan ekspresi terkuat ditemukan pada skor Gleason sedang, ekspresi terendah pada metastasis di kelenjar getah bening dan tulang. Pada hiperplasia prostat jinak ditemukan ekspresi SPKP yang rendah dan digunakan sebagai kontrol yang diketahui bahwa CD44 pada prostat normal ditemukan di sel basal dan ABCG2 ditemukan pada sel endotel.¹⁶ Ekspresi penanda SPKP (CD44,

CD133, ABCG2) terkuat ditemukan pada skor Gleason sedang, hal ini di duga karena pada tahap ini, sel tumor masih terbatas ditemukan pada kelenjar prostat dan kebanyakan pasien telah dilakukan operasi radikal. Tumor primer menghasilkan sinyal dengan membentuk stroma yang mendukung SPKP *niche*, dalam keadaan stroma yang seperti ini, SPKP dapat bertahan lama dalam keadaan *dormant* sebelum aktif kembali dan menjadi metastasis. Hal ini yang menyebabkan terjadinya kekambuhan setelah dilakukan radikal operasi.¹⁶ Ekspresi penanda SPKP (CD44, CD133, ABCG2) terendah terjadi pada metastasis di

kelenjar getah bening dan tulang, karena pada pertumbuhan metastasis didominasi oleh sel-sel tumor ganas yang telah berdiferensiasi.¹⁶ Penelitian ini menyimpulkan SPKP berperan dalam pre metastasis, kekambuhan dan metastasis, serta terlibat dalam EMT.

Peran sel punca kanker prostat pada karsinogenesis prostat

Karsinogenesis adalah suatu mekanisme terjadinya neoplasma. Terdapat beberapa teori jalur signal karsinogenesis kanker prostat yang dipengaruhi SPKP. Salah satu yang terkait SPKP adalah *Wnt signaling*.^{9,20}

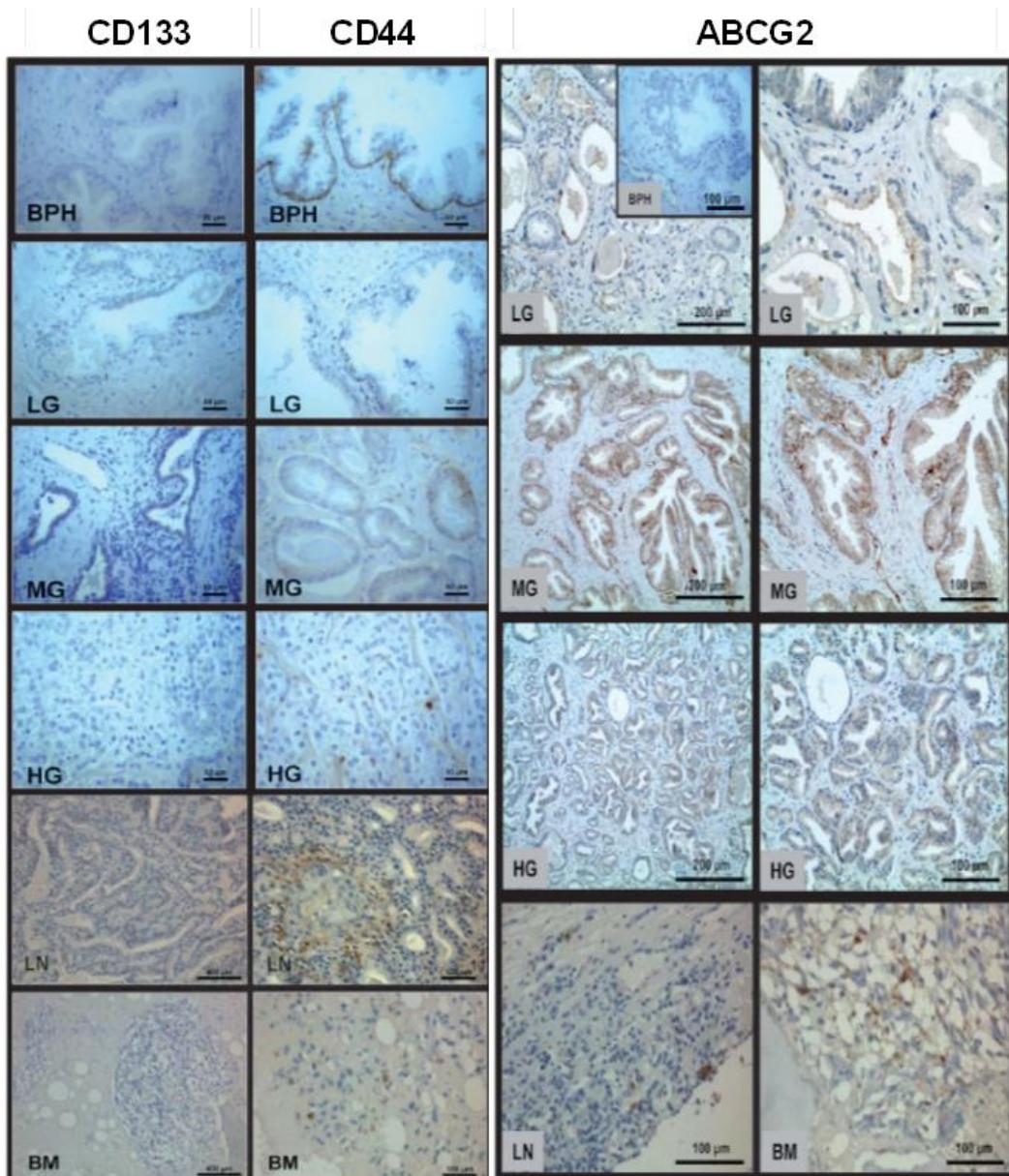


Gambar 5. Imunohistokimia penanda sel punca kanker prostat pada adenokarsinoma prostat, HGPIN dan hiperplasia prostat jinak. A, E. Nanog terekspresi positif pada inti dan sitoplasma sel tumor dan I. Nanog tidak terekspresi pada hiperplasia prostat jinak, B, F. Oct 4 terekspresi positif pada inti dan sitoplasma sel tumor. J. Oct 4 tidak terekspresi pada hiperplasia prostat jinak C, G, K. CD133 tidak terekspresi pada adenokarsinoma prostat, HGPIN dan hiperplasia prostat jinak.D, H, L. Nestin tidak terekspresi pada adenokarsinoma prostat, HGPIN dan hiperplasia prostat jinak.¹⁹

Wnt signaling pathway

Jalur Wnt terlibat dalam berbagai proses biologi termasuk embriogenesia, proliferasi sel, ketahanan sel (*cell survival*), diferensiasi sel, sel punca dalam memperbarui diri (*stem cell self-renewal*), migrasi dan apoptosis.^{9,21} Sinyal Wnt dibagi menjadi 2 jalur

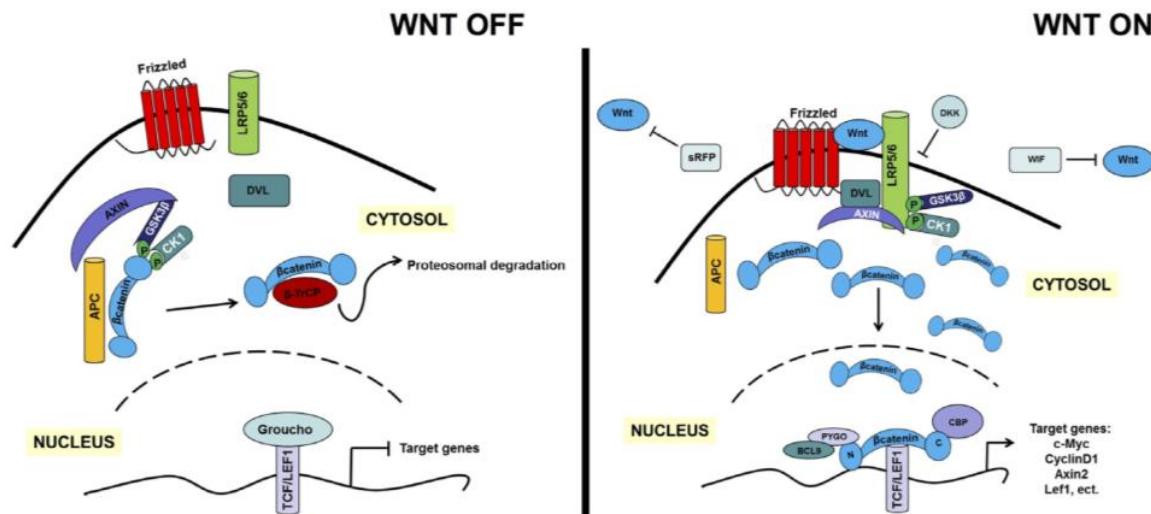
utama yaitu *canonical* atau *Wnt/β-catenin pathway* dan *non-canonical pathway* (tidak melibatkan β-catenin). Kedua jalur ini diaktifkan oleh adanya ikatan antara Wnt protein ligan dengan *Frizzled family receptor* (Fz), kemudian memberikan sinyal ke dalam protein intraseluler *Dishevelled* (Dvl).²²



Gambar 6. Imunohistokimia penanda sel punca kanker prostat pada adenokarsinoma prostat dengan menggunakan SPKP CD133, CD44, dan ABCG2. Ekspresi terkuat ditemukan pada skor Gleason sedang dan ekspresi terendah ditemukan pada metastasis kelenjar getah bening dan metastasis ke tulang. Pada hiperplasia prostat jinak ditemukan ekspresi SPKP yang rendah sebagai kontrol, CD44 pada prostat normal ditemukan di sel basal dan ABCG2 ditemukan pada sel endotel.¹⁶

Tidak adanya ikatan Wnt ligan dengan reseptor Fz menyebabkan β -catenin terfosforilasi oleh *casein kinase 1 γ* (CK1 γ) dan *multicomponent destruction complex* yang terdiri dari *glycogen synthase kinase 3 beta* (GSK3 β), AXIN, dan *adenomatosis polyposis*

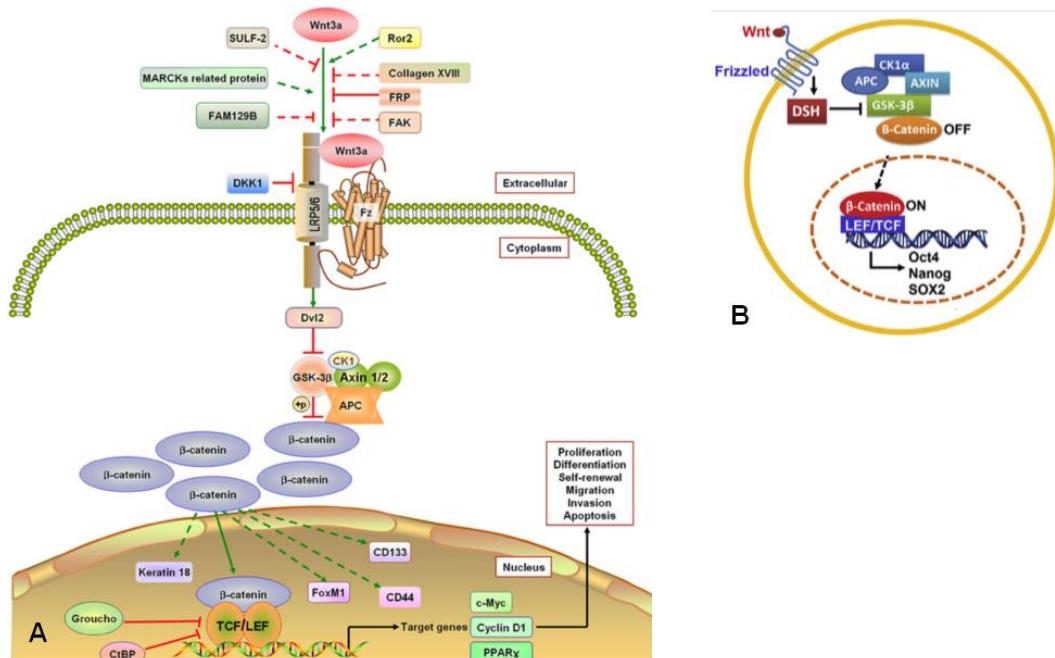
coli (APC) protein. β -catenin yang terfosforilasi ini dikenali oleh E3 *ubiquitin ligase β -transduction repeat-containing protein* (β -TRCP) kemudian mengalami degradasi di sitoplasma melalui *ubiquitin proteasome pathway*.^{22,23} (Gambar 7).



Gambar 7. Canonical Wnt signaling pathway. Absennya sinyal Wnt memicu aktivitas dari komplek destruksi (CK1/2, Dvl, GSK3 β , APC, Axin) mengakibatkan terjadinya hiperosforilasi β -catenin menargetkan *ubiquitination* dan degradasi oleh proteosom. Sedangkan, aktivasi sinyal Wnt memicu Dvl untuk menginaktivasi Axin mengakibatkan terjadinya hipofosforilasi β -catenin yang stabil, dapat berinteraksi dengan TCF/LEF protein dalam inti yang mengaktifkan transkripsi.²³

Ikatan antara Wnt ligan dengan Fz reseptor dan *transmembrane coreceptor low-density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6* (LRP5 dan LRP6), akan memicu sinyal ke protein Dvl sehingga menyebabkan translokasi AXIN dan inaktivasi *multicomponent destruction complex*. Hal ini menyebabkan β -catenin terus terakumulasi di sitoplasma kemudian masuk ke inti yang membentuk

komplek *T-cell factor/lymphoid enhancer factor* (TCF/LEF) yang merupakan kelompok faktor transkripsi. Ikatan antara β -catenin dengan faktor transkripsi mengaktifkan berbagai target gen, antara lain c-myc, cyclin D1, CD44, CD133, keratin 18, androgen reseptor (AR) gen, endothelin-1 dan Cox-2 serta protein-protein penanda sel punca seperti Oct4, Nanog dan Sox2.^{20,21,24} (Gambar 8A dan 8B).



Gambar 8. A. Wnt3a dapat meningkatkan ekspresi CD133, CD44, β -catenin dan keratin 18 pada kanker prostat. B. Sinyal Wnt dapat mengekspresikan penanda SPKP yaitu Oct4, Nanog, dan SOX2.^{20,24}

Wnt signaling pada sel punca kanker prostat

Pasien dengan kanker prostat mempunyai 5% β -catenin yang aktif dan rasionya meningkat 25-38% pada pasien yang mengalami metastasis dan *androgen independent*. Terdapat 2 penelitian yang menunjukkan bahwa tingginya jumlah β -catenin yang aktif dapat memicu pembentukan kelompok SPKP.¹³

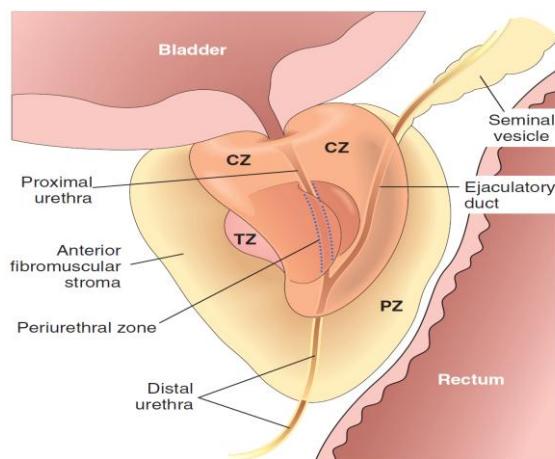
Pertama, terapi dengan menggunakan Wnt3a pada kanker prostat mengaktifkan sinyal Wnt yang menimbulkan jumlah SPKP yang banyak dan meningkatkan kemampuan pembentukan *sphere* secara *in vitro*. Wnt3a merupakan suatu protein yang termasuk dalam golongan *Wnt family* terletak pada kromosom 1q42.13, suatu antibodi poliklonal. *Wnt family* terdiri atas 19 protein manusia, yaitu Wnt1, Wnt2, Wnt2b (Wnt13), Wnt3, Wnt3a, Wnt4, Wnt5a, Wnt5b, Wnt6, Wnt7a, Wnt7b, Wnt8a, Wnt8b, Wnt9a (Wnt14), Wnt9b (Wnt14b), Wnt10a, Wnt10b, Wnt11 dan Wnt16. *Wnt family* ini dibagi 2 kelompok yaitu Wnt1 (terlibat pada *canonical signaling pathway*) dan Wnt5a (terlibat dalam *non canonical pathway*). Kelompok Wnt1 antara lain Wnt1, Wnt2, Wnt2b (Wnt13), Wnt3, Wnt3a, Wnt7a, Wnt8a, Wnt8b dan Wnt10.^{13,24}

Kedua, pengaktifan jalur Wnt melalui AR79, suatu protein dan *glycogen synthase kinase 3 beta inhibitor*, dapat meningkatkan penanda SPKP ALDH⁺CD133⁺. AR79 meningkatkan pertumbuhan kanker prostat pada jaringan lunak dan tulang, meningkatkan β -catenin, dan mineralisasi tulang.^{13,25}

Sinyal Wnt ini berperan dalam pembentukan *prostasphere* dan *self-renewal* pada sel kanker prostat. Wnt3 mampu meningkatkan β -catenin, keratin 18, CD133 dan CD44. Bersamaan dengan proses tersebut akan terjadi peningkatan ukuran *prostasphere* dan kapasitas *self-renewal*. Hal ini membuktikan bahwa sinyal Wnt mengatur *self-renewal* dari SPKP.²⁰

Anatomi prostat

Prostat adalah kelenjar tubulo-alveolar yang kompleks, yang tersusun oleh parenkim epitel di antara matriks jaringan ikat.²⁶ Prostat dapat dibagi atas beberapa zona, antara lain zona perifer, zona transisional, zona sentral dan zona periuretral (Gambar 9). Tipe lesi prolifatif pada tiap zona berbeda, misal lesi hiperplastik timbul pada zona transisional, sedangkan kebanyakan karsinoma (70%-80%) terjadi pada zona perifer.²⁷



Gambar 9. Prostat dewasa. Prostat normal mengandung berbagai zona yang berbeda, antara lain zona sentral, zona perifer, zona transisional dan zona periuretral. Karsinoma terbanyak ditemukan di zona perifer dan sering terdapat pada pemeriksaan colok dubur. Sebaliknya hiperplasia nodular dapat ditemukan di zona sentral.²⁷

Klasifikasi tipe-tipe sel epitelial prostat pada jaringan normal

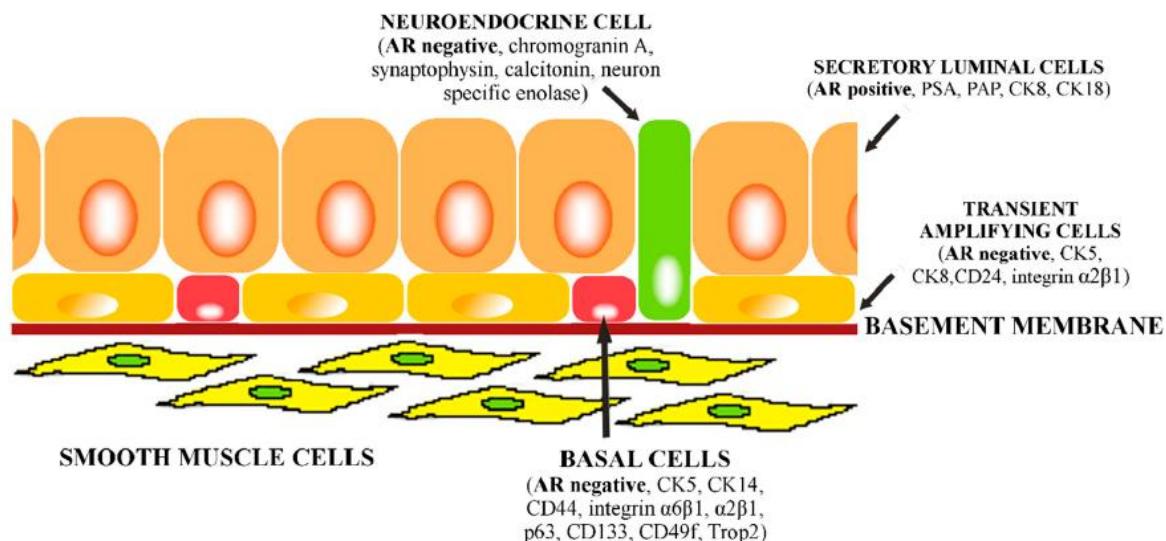
Epitel prostat terdiri atas sel basal, sel luminal, dan sel neuroendokrin. Selain sel-sel tersebut, terdapat pula tipe sel intermediet yang memiliki sifat-sifat sel basal dan sel luminal.^{4,6}

Sel luminal menyusun kompartemen eksokrin prostat yang menghasilkan *prostate-specific antigen* (PSA) dan *prostatic acid phosphatase* (PAP). Protein-protein ini disekresikan ke dalam lumen kelenjar sebagai respons dari androgen. Sel luminal memiliki reseptor androgen (*androgen receptor*, AR) pada permukaannya. Sel luminal merupakan sel yang telah terdiferensiasi dengan baik.⁵ Sel basal meliputi satu atau dua lapisan di bawah sel luminal yang menempel dengan membran basal. Sel basal secara relatif belum terdiferensiasi dan kurang memiliki aktivitas sekretori. Sel basal mengekspresikan AR dengan intensitas rendah dan p63, yang merupakan suatu homolog dari gen supresor tumor p53. Sel basal memiliki kemampuan proliferasi yang lebih tinggi dibanding sel luminal.⁹

Sel neuroendokrin adalah sel yang meregulasi tumbuh kembang prostat melalui kerja endokrin-parakrin. Sel neuroendokrin berjumlah sedikit dan terletak di antara sel luminal asinus dan duktus.²⁶ Sel epitel prostat dapat diidentifikasi berdasarkan morfologi, lokasi, dan pola khusus dari ekspresi penanda (marker). Sel basal mengekspresikan sitokeratin CK5 dan CK14, namun tidak mengekspresikan CK8 atau CK18. Sel basal juga mengekspresikan p63, CD133, CD117, Sca-1, dan Trop/CD49f. Sel luminal mengekspresi-

kan CK8 dan CK18 serta *Castration Resistant Nkx3.1 expressing cells* (CARNs). Sel intermedi mengekspresikan sitokeratin yang

diproduksi oleh sel basal dan luminal, yaitu CK5, 14, 8, 18. (Gambar 10).^{4,11,19}



Gambar 10. Komponen seluler dari sel punca prostat. Prostat terdiri dari kompartemen stroma dan epitel. Epitel terdiri dari sel basal, sel intermedi, sel luminal, dan sel neuroendokrin yang memiliki profil sitokeratin dan ekspresi reseptor androgen berbeda.⁴

Gambaran umum adenokarsinoma prostat

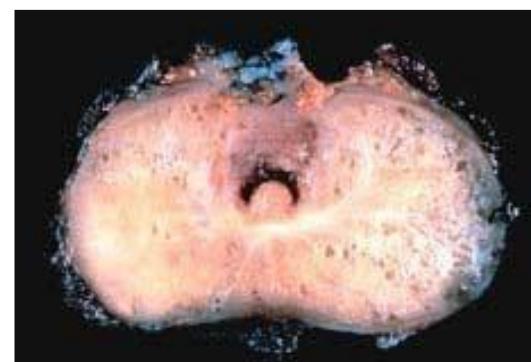
Jenis keganasan prostat yang tersering adalah adenokarsinoma prostat, bentuk lain yang jarang adalah sarkoma (0,1-0,2%), karsinoma sel transisional (1-4%), limfoma dan leukemia.²⁸ Adenokarsinoma prostat adalah keganasan epitel dengan diferensiasi kelenjar tersusun dalam berbagai variasi, antara lain kelenjar, trabekular, sel individual dan lembaran. Sel basal tidak ditemukan. Pada umumnya terdeteksi pada usia lebih dari 60 tahun. Lokasi terjadinya adenokarsinoma prostat terbanyak pada zona perifer. (75-80%).²⁹

Penderita adenokarsinoma prostat menunjukkan gejala lokal seperti retensi urin, nyeri pinggang dan tungkai, hematuria, sering miksi dan penurunan aliran urin. Namun, 47% pasien tidak menunjukkan gejala klinis, sehingga pasien didiagnosis adenokarsinoma prostat stadium lanjut tanpa adanya gejala.³⁰ American Cancer Society menganjurkan agar semua pria berusia di atas 50 tahun mengikuti Program Deteksi Dini Kanker Prostat dengan melakukan pemeriksaan fisik colok dubur dan laboratorium *Prostate Specific Antigen* total (PSA). Bila ada riwayat kanker dalam keluarga, program deteksi dini kanker prostat ini dianjurkan sejak usia 40 tahun.²⁸

Gambaran Makroskopis

Warna sebagian besar tumor yang terlihat adalah coklat keputihan, sebagian kecil berwarna kuning. Pada prostatektomi, ade-

karsinoma prostat cenderung multifokal, terutama dijumpai pada zona perifer, diikuti pada zona transisional dan kemudian zona sentral. Sebagian besar tumor teraba kenyal dan sebagian kecil teraba lunak. Sebagian besar tumor yang teraba dengan pemeriksaan colok dubur, terlihat dengan ultrasonografi atau inspeksi makroskopis (Gambar 11).²⁷



Gambar 11. Makroskopis adenokarsinoma prostat. Massa tumor tampak pada bagian posterior (kiri bawah), bagian padat warna keputihan. Sebaliknya, daerah *benign* dengan *spongy appearance* tampak pada sisi kontralateral.²⁷

Gambaran Mikroskopik

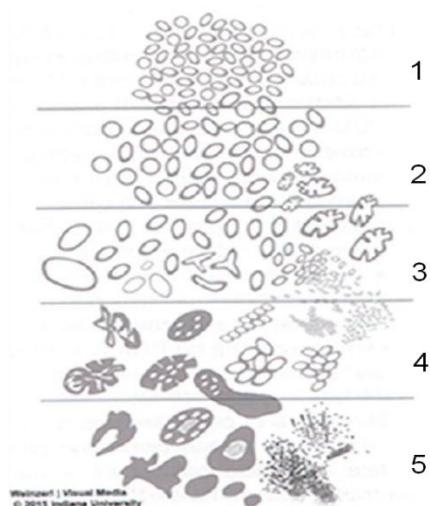
Identifikasi sel punca kanker pada adenokarsinoma prostat

Secara mikroskopik, untuk mendiagnosis adenokarsinoma prostat dapat dinilai dari arsitektur, inti, sitoplasma dan intralumen.

Gambaran arsitektur, ditemukan kelompokan kelenjar-kelenjar kecil yang padat dan kelenjar atipik tersusun oleh 1 lapis sel. Gambaran inti, berupa anak inti nyata, inti sel membesar, inti sel hiperkromatik, mitosis dan *apoptotic bodies*. Gambaran sitoplasma, berupa sitoplasma amfofilik dan *sharp luminal border*. Dan gambaran intralumen berupa sekresi musin berwarna biru, sekresi amorf merah muda dan kristaloid terdapat 3 kriteria spesifik yang menunjukkan keganasan pada prostat yaitu *mucinous fibroplasia*, *glomerulation* dan invasi perineural.²⁹

Dr. Donald Gleason membuat skema skoring derajat keganasan adenokarsinoma prostat pada tahun 1966-1974 yang dinamakan skor Gleason. Skor Gleason merupakan metode *grading* yang digunakan secara luas sampai saat ini yang merupakan suatu faktor prognosis yang penting untuk kanker prostat. Sehingga ketika diagnosis kanker prostat ditetapkan pada biopsi, penentuan *grading* dengan skor Gleason menentukan pilihan-pilihan untuk terapi.²⁹

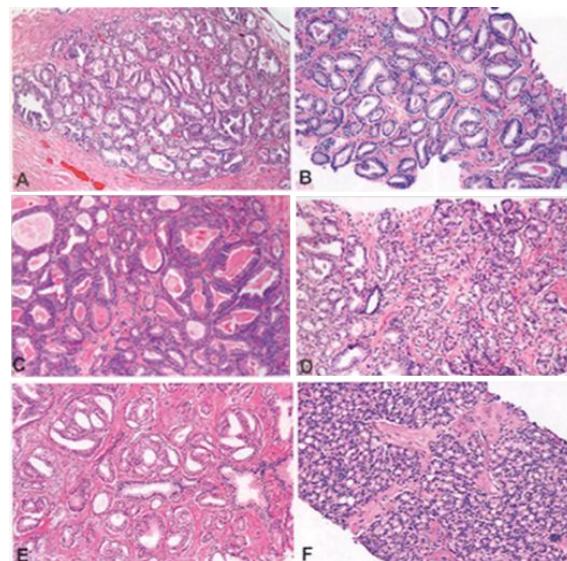
Skor Gleason ditentukan oleh pola dan penjumlahan 2 pola arsitektur tumor. Skor Gleason dimulai angka 1 (diferensiasi baik) sampai angka 5 (diferensiasi buruk) (Gambar 12).²⁹ Skor Gleason merupakan penjumlahan dari *primary pattern* (sebagian besar yang terlihat pada tumor) dengan *secondary pattern* (sebagian kecil yang terlihat). Skor Gleason tertinggi menunjukkan tumor yang lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk. *Primary pattern Gleason grade* menunjukkan lebih besar dari 50% pola yang terlihat, sedangkan *secondary Gleason grade* menunjukkan lebih kecil dari 50% pola yang terlihat, minimal 5%.²⁹



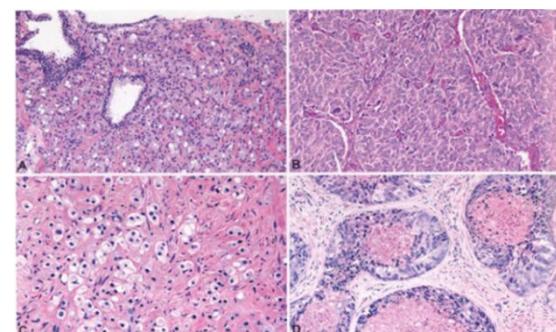
Gambar 12. Skema skor Gleason. 1. Kelenjar yang sama ukurannya; 2. Ukuran kelenjar meningkat ringan; 3. Ukuran kelenjar bervariasi dengan masih

menunjukkan bentuk *well formed*; 4. Kelenjar kribiform dengan ukuran besar irreguler, fusi kelenjar; 5. Lembaran padat, sel-sel individual, komedonekrosis.²⁹

Penanda sel punca kanker prostat dapat diidentifikasi secara histopatologi pada berbagai skor Gleason dengan pemeriksaan imunohistokimia.^{16,19} Ekspresi penanda SPK tidak berbeda bermakna pada adenokarsinoma prostat derajat keganasan dengan skor Gleason $>3+4$ dan skor Gleason $<3+3$.¹⁹ (Gambar 13 dan 14).



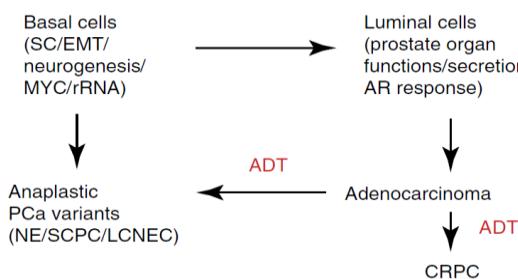
Gambar 13. Asinar adenokarsinoma. A. Bentuk dan ukuran kelenjar yang seragam dengan Gleason pattern 2, skor Gleason 4 (2+2); B. *Individual well-formed gland*, skor Gleason 6 (3+3); C. Padat namun tersebar *well-formed glands*, skor Gleason 6 (3+3); D. Skor Gleason 7 (4+3), didominasi oleh gambaran asinus berpadu dengan *sedikit well-formed individual glands*; E. Skor Gleason 7 (4+3) variasi ukuran kelenjar kribiform dengan *well-formed individual glands*; F. Skor Gleason 8 (4+4), kelenjar kribiform dengan ukuran besar dan irreguler.²⁹



Gambar 14. Asinar adenokarsinoma. A. Skor Gleason 8 (4+4), asinus-asinus berpadu; B. Skor Gleason 10 (5+5), lembaran padat sel-sel individual; C. Skor Gleason 10 (5+5), sel-sel individual; D. Skor Gleason 10 (5+5), komedonekrosis.²⁹

Adenokarsinoma prostat dengan karakteristik CRPC

Adenokarsinoma prostat merupakan bentuk tersering dari keganasan prostat dan sebagian kecil (1-5%) diklasifikasikan ke dalam kanker prostat varian anaplastik yang dikenal sebagai *small cell prostate cancer* (SCPC) atau *neuroendocrine prostate cancer* (NEPC). SCPC dan NEPC merupakan tumor dengan *aggressive behavior*, tidak mengekspresikan androgen reseptor, dan resisten terhadap ADT. Varian kanker prostat dengan *aggressive behavior* dapat ditemukan pada *castration-resistant prostate cancer* (CRPC).³¹ (Gambar 15).



Gambar 15. Skema terjadinya CRPC. Sel basal dapat berpotensi secara langsung sebagai *cells-of-origin* kanker prostat varian anaplastik atau secara tidak langsung sebagai *cells-of-origin* dari adenokarsinoma prostat melalui sel luminal yang berdiferensiasi.³¹

Pada gambaran histopatologik, CRPC dapat ditemukan secara bervariasi mulai dari karsinoma berdiferensiasi buruk, campuran adenokarsinoma-*small cell carcinoma* hingga *pure small cell carcinoma*. Tumor ini termasuk dalam tumor yang *AR-independent* (tidak mengekspresikan AR) dan dapat juga mengekspresikan penanda neuroendokrin (NE).³² Kejadian tumor NE meningkat ditemukan setelah pemberian ADT dan pada keadaan CRPC. Kanker prostat yang mengalami transformasi menjadi AR negatif disertai peningkatan NE diferensiasi dengan pemeriksaan imunohistokimia dapat berperan dalam mekanisme terjadinya CRPC. Penanda sel neuroendokrin dengan pemeriksaan imunohistokimia antara lain dengan menggunakan synaptophysin, chromogranin ataupun CD56.³³

Tumor Neuroendokrin

Menurut WHO, tumor neuroendokrin pada prostat diklasifikasikan menjadi 4 tipe (Tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi NE diferensiasi pada kanker prostat.²⁹

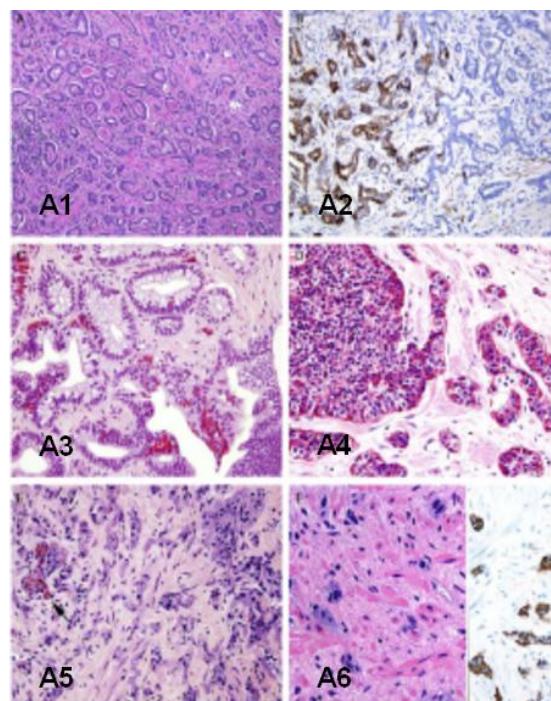
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3

Usual adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation

Secara morfologi, asinari ataupun duktal adenokarsinoma dengan diferensiasi NE hanya dapat di diagnosa dengan pemeriksaan imunohistokimia. Pada asinari adenokarsinoma prostat, sel NE ditemukan tersebar dideteksi dengan imunohistokimia pada 10-100% kasus. (Gambar 16 A) Namun, pemeriksaan imunohistokimia tidak direkomendasikan pada seluruh asinari adenokarsinoma prostat.^{29,33}

Adenocarcinoma with Paneth cell-like neuroendocrine differentiation

Secara morfologi, *Paneth cell-like neuroendocrine differentiation* ditandai dengan gambaran sitoplasma eosinofilik bergranul, yang pada pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan hasil positif pada penanda NE.²⁹ (Gambar 16 A) Varian ini tidak menunjukkan tumor dengan *aggressive behaviour*, sehingga tidak direkomendasikan penggunaan skor Gleason.²⁹



Gambar 16A. *Usual adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation* dan *Adenocarcinoma with Paneth cell-like neuroendocrine differentiation* A1. Adenokarsinoma prostat skor Gleason 3+3=6. A2. Kasus sama dengan (A) dengan area menunjukkan positif untuk penanda synaptophysin pada daerah kiri yang sulit dibedakan secara morfologi struktur glandular pada daerah kanan dengan *synaptophysin* negatif. A3. Adenokarsinoma prostat skor Gleason 6 dengan HGPIN dengan *Paneth cell-like NE granules*. A4. Adenokarsinoma prostat dengan struktur lembaran dan pita dengan *Paneth cell-like NE granules*. A5. Adenokarsinoma prostat dengan struktur seperti pita dengan sitoplasma amofilik dan

sel tersebar dengan granula eosinofilik. A6 Adenokarsinoma prostat dengan struktur seperti pita dengan sitoplasma amfofilik (kiri) terpulas secara difus dengan synaptophysin (kanan).³³

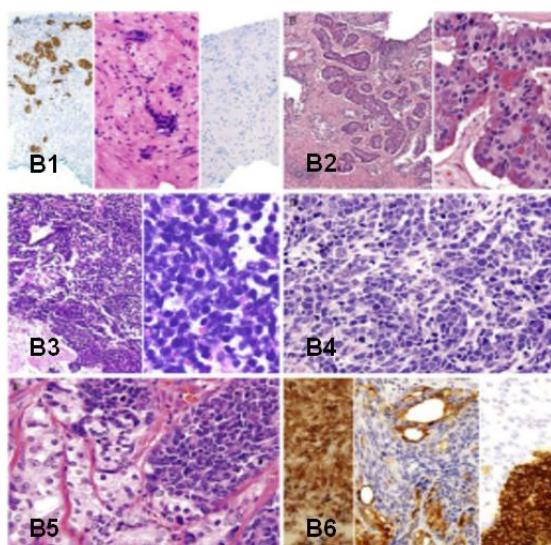
Well differentiated neuroendocrine tumor

True well differentiated neuroendocrine tumor (carcinoid tumor) pada prostat didiagnosis dengan gambaran menunjukkan tidak ditemukan struktur pada adenokarsinoma prostat, pada pemeriksaan imunohistokimia penanda NE positif dan negatif untuk penanda PSA. (Gambar 16 B) Hal ini untuk membedakannya dengan *adenocarcinoma with carcinoid-like feature*.²⁹

Small cell neuroendocrine carcinoma

Small cell neuroendocrine carcinoma (SmCC) pada prostat merupakan tumor *high grade* yang secara morfologi ditandai dengan gambaran anak inti tidak nyata, *nuclear molding, fragility and crush artifact* (Gambar). Ditemukan pula *ratio nuclear to cytoplasmic* yang tinggi, batas antar sel tidak jelas, banyak mitosis dan *apoptotic bodies*.²⁹ (Gambar 16 B)

Varian ini memiliki riwayat adenokarsinoma prostat, dengan interval waktu terjadinya SmCC dari adenokarsinoma prostat antara 1-300 bulanan (rerata 25 bulan).²⁹ Pada pemeriksaan imunohistokimia SmCC menunjukkan hasil positif pada 1 atau lebih penanda NE (90% kasus), PSA positif (25% kasus), *Thyroid transcription factor 1* (TTF1) ditemukan pada lebih dari 50% pada SmCC prostat.²⁹

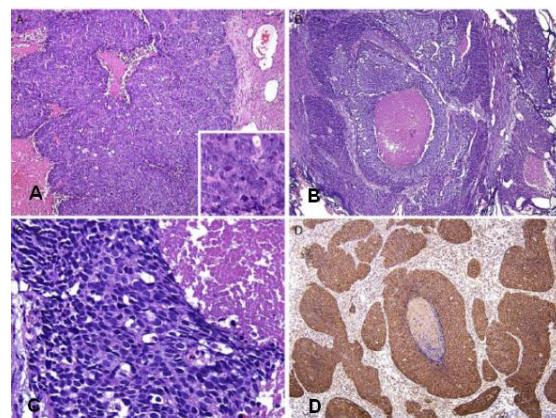


Gambar 16B. *Well differentiated neuroendocrine tumor* dan *Small cell neuroendocrine carcinoma*. B1. Adenokarsinoma prostat dengan sitoplasma amfofilik terpulas positif difus dengan synaptophysin (kiri) dan terpulas lemah dengan Ki67 (kanan); B2. *Carcinoid-like tumors* dengan pulau-pulau sel (kiri)

menggambarkan inti sel bulat, uniform, inti dengan kromatin *salt and pepper* dan terebar sel *Paneth-like granules*. Sel tumor terpulas positif dengan penanda NE dan terpulas negatif dengan penanda PSA; B3. SmCC pada prostat; B4. SmCC dengan varian tipe sel intermediate; B5. Tipe campuran adenokarsinoma (kiri) dengan SmCC (kanan); B6. Kasus sama dengan (E) dengan SmCC dengan komponen positif dengan pulasan TTF-1 (kiri) synaptophysin positif pada komponen SmCC (kanan, bawah) tidak pada komponen adenokarsinoma prostat (kanan, atas). PSA (tengah) terpulas positif pada komponen adenokarsinoma prostat tapi tidak pada SmCC.³³

Large cell neuroendocrine carcinoma

Secara morfologi, *large cell neuroendocrine carcinoma* (LCNEC) menunjukkan gambaran *large nest* dengan *peripheral palisading* dan nekrosis geografi, disertai mitosis yang tinggi. Penanda NE pada pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan hasil positif minimal pada 1 penanda.²⁹ (Gambar 17).



Gambar 17. *Large cell neuroendocrine carcinoma*. A. LCNEC menggambarkan sel dengan struktur lembaran dan nekrosis geograf; B. LCNEC dengan gambaran *large nest cells* dan nekrosis geografi; C. Gambar A dengan sitoplasma yang banyak; D. LCNEC dengan pulasan synaptophysin positif difus.³³

TERAPI

Inhibisi pada jalur Wnt berperan dalam penurunan jumlah sel punca kanker dan target terapi. Jalur Wnt dapat dihambat dengan *Wnt inhibitory factor*, *Wnt antagonist* atau *via conditional knockout of β-catenin*.^{9,13,20} Penelitian terapi agen yang menargetkan jalur Wnt masih terus dilakukan, yaitu terapi agen Vantictumab, Foxy-5 dan OMP-54F28.⁹

SPKP dapat berperan mendeteksi resistensi terhadap *androgen-deprivation therapy* yang dapat menyebabkan terjadinya *castrate resistant prostate cancer* (CRPC), karena SPKP memiliki kemampuan dalam

memperbaharui diri dan metastasis serta hanya sedikit mengekspresikan AR.⁹

RINGKASAN

Kanker prostat merupakan kanker keempat tersering di dunia dan kedua tersering pada pria, serta menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pria. Terapi konvensional kanker prostat antara lain operatif, radiasi, ablasi hormonal dan kemoterapi. *Androgen deprivation therapy* (ADT) adalah salah satu tatalaksana yang sebelumnya dianggap efektif untuk mengontrol pertumbuhan kanker prostat. Pada kanker prostat yang mengandung sedikit androgen, sel tumor dapat beradaptasi dari keadaan sensitif menjadi resisten kastrasi atau *castrate-resistant prostate cancer* (CRPC). Dalam keadaan ini diperlukan terapi yang lebih efektif untuk kanker prostat. Salah satu target potensial adalah sel punca kanker Prostat (SPKP). SPKP berperan di dalam resistensi pengobatan serta kekambuhan tumor. Sampai saat ini, penelitian mengenai mekanisme karsinogenesis dan asal mula SPKP masih terus dilakukan. Pemahaman mengenai karakteristik SPKP akan berperan dalam pengembangan target terapeutik kanker prostat yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. IARC/WHO. 2012 [cited 2016 Aug 17]. Available from: <http://www.iarc.fr/>
2. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of tumours of the urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016. p. 138-67.
3. Collins AT, Habib FK, Maitland NJ, Neal DE. Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells based on alpha(2)beta(1)-integrin expression. *J Cell Sci.* 2001; 114: 3865-72.
4. Jaworska D, Król W, Szliszka E. Prostate cancer stem cells: Research advances. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 27433-49.
5. Klonisch T, Wiechec E, Hombach-Klonisch S, Ande SR, Wesselborg S, Schulze-Osthoff K, et al. Cancer stem cell markers in common cancers-therapeutic implications. *Trends Mol Med.* 2008;14:450-60.
6. Nikitin Y, Matoso A, Roy-Burman P. Prostate stem cells and cancer. *Histol Histopathol.* 2007; 22: 1043-9.
7. Djauhari T. Sel punca. *Bioteknologi.* 2010;91-6.
8. Jusuf AA. Aspek Dasar Sel Punca Embriologik dan Potensi Pengembangannya. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008;1-25.
9. Leão R, Domingos C, Figueiredo A, Hamilton R, Tabori U, Castelo-Branco P. Cancer stem cells in prostate cancer: Implications for targeted therapy. *Urol Int.* 2017;125-36.
10. Goldstein AS, Lawson DA, Cheng D, Sun W, Garraway IP, Witte ON. Trop2 identifies a subpopulation of murine and human prostate basal cells with stem cell characteristics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 20882-7.
11. Taylor RA, Toivanen R, Risbridger GP. Stem cells in prostate cancer: treating the root of the problem. *Endocrine-Related Cancer.* 2010; 17: 273-85.
12. Liu C. MicroRNA Regulation of prostate cancer stem/progenitor cells and prostate cancer development. Dissertation and theses, Graduate School of Biomedical Sciences, Texas Medical Center.2012.
13. Qin W, Zheng Y, Qian B-Z, Zhao M. Prostate cancer stem cells and nanotechnology: A focus on Wnt signaling. *Front Pharmacol.* 2017;8:153.
14. Lamouille S, Xu J, Deryck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Natl Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 178-96.
15. Moltzahn F, Thalmann GN. Cancer stem cells in prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2013; 2: 242-53.
16. Castellón EA, Valenzuela R, Lillo J, Castillo V, Contreras HR, Gallegos I, et al. Molecular signature of cancer stem cells isolated from prostate carcinoma and expression of stem markers in different Gleason grades and metastasis. *Biol Res.* 2012; 45: 297-305.
17. Harris KS, Kerr BA. Prostate cancer stem cell markers drive progression, therapeutic resistance, and bone metastasis. *Stem Cells Int.* 2017;2017.
18. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res.* 2005; 65: 10946-51.
19. Miyazawa K, Tanaka T, Nakai D, Morita N, Suzuki K. Immunohistochemical expression of four different stem cell markers in prostate cancer: High expression of NANOG in conjunction with hypoxia-inducible-1 α expression is involved in prostate epithelial malignancy. *Oncol Letters.* 2014; 8: 985-92.
20. Yun E-J, Lo U-G, Hsieh J-T. The evolving landscape of prostate cancer stem cell: Therapeutic implications and future

- challenges. *Asian J Urol.* 2016; 3: 203-10.
- 21. Kharashvili G, Simkova D, Makharoblidze E, Trtkova K, Kolar Z, Bouchal J. Wnt signaling in prostate development and carcinogenesis. *Biomed Pap.* 2011; 155: 11-8.
 - 22. Sheikh A, Niazi AK, Ahmed MZ, Iqbal B, Anwer SMS, Khan HH. The role of Wnt signaling pathway in carcinogenesis and implications for anticancer therapeutics. *Hered Cancer Clin Pract.* 2014;12:13.
 - 23. Pakula H, Xiang D, Li Z. A tale of two signals: AR and WNT in development and tumorigenesis of prostate and mammary gland. *Cancers.* 2017; 9: 1-34.
 - 24. He S, Lu Y, Liu X, Huang X, Keller ET, Qian CN, *et al.* Wnt3a: functions and implications in cancer. *Chin J Cancer.* 2015; 34: 554-62.
 - 25. Jiang Y, Dai J, Zhang H, Sottnik JL, Keller JM, Escott KJ, *et al.* Activation of the Wnt pathway through AR79, a GSK3 inhibitor, promotes prostate cancer growth in soft tissue and bone. *Mol Cancer Res.* 2013; 11: 1597-610.
 - 26. Kelly K, Hynes P. Prostate cancer stem cells: The case for model systems. *J Carcinog.* 2012; 11: 6.
 - 27. Epstein JI. Male genital system and lower urinary tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins Basic Pathology.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 657-78.
 - 28. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. *Panduan Penanganan Kanker Prostat.* Jakarta: Komite Penanggulangan Kanker Nasional; 2015.
 - 29. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs-Part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol.* 2016; 70: 106-19.
 - 30. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. 2009; 33(2): 113-26.
 - 31. Zhang D, Park D, Zhong Y, Lu Y, Rycaj K, Gong S, *et al.* Stem cell and neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. *Nat Commun.* 2016;7:10798.
 - 32. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, *et al.* Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 2846-50.
 - 33. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, Lotan TL, Mosquera J-M, Reuter VE, *et al.* Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 756-67.