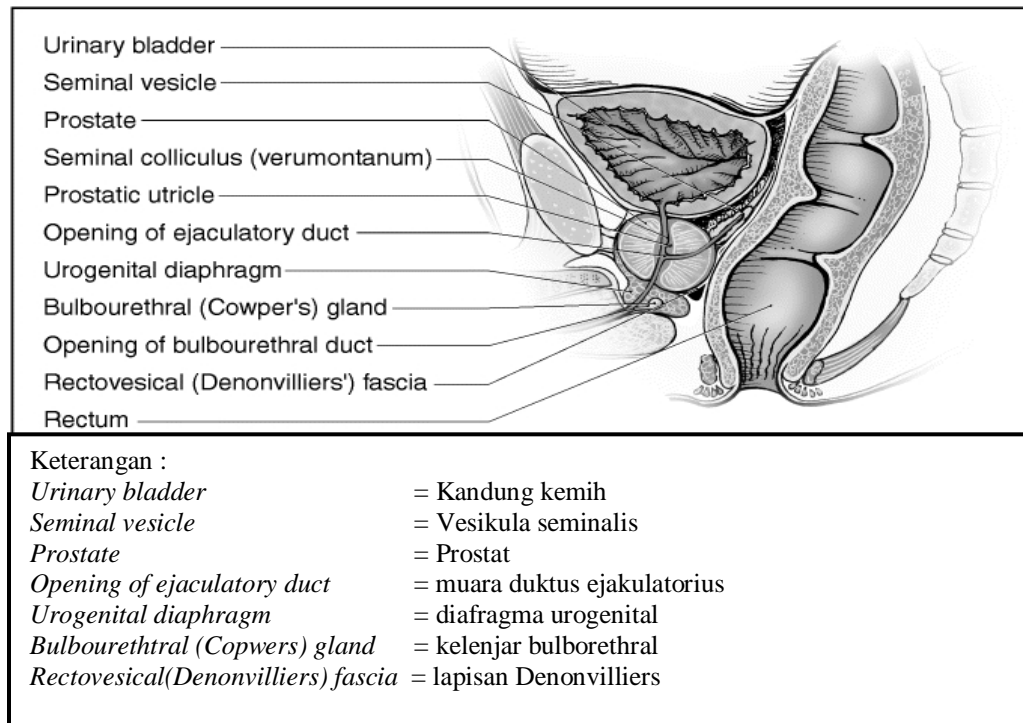


## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Prostat

#### 2.1.1. Anatomi

Prostat adalah organ genital yang hanya di temukan pada pria karena merupakan penghasil cairan semen yang hanya dihasilkan oleh pria. Prostat berbentuk piramid, tersusun atas jaringan *fibromuskular* yang mengandung kelenjar. Prostat pada umumnya memiliki ukuran dengan panjang 1,25 inci atau kira – kira 3 cm, mengelilingi *uretra* pria. (Gambar 2.1)



Sumber : K. OH, William (2000)

Gambar 2.1. Organ prostat pada pria

Dalam hubungannya dengan organ lain, batas atas prostat bersambung dengan leher *bladder* atau kandung kemih. Di dalam prostat didapati *uretra*. Sedangkan batas bawah prostat yakni ujung prostat bermuara ke eksternal spinkter *bladder* yang

terbentang diantara lapisan *peritoneal*. Pada bagian depannya terdapat *simfisis pubis* yang dipisahkan oleh lapisan *ekstraperitoneal*. Lapisan tersebut dinamakan *cave of Retzius* atau ruangan *retropubik*. Bagian belakangnya dekat dengan *rectum*, dipisahkan oleh *fascia Denonvilliers*

Prostat memiliki lapisan pembungkus yang di sebut dengan kapsul. Kapsul ini terdiri dari 2 lapisan yaitu :

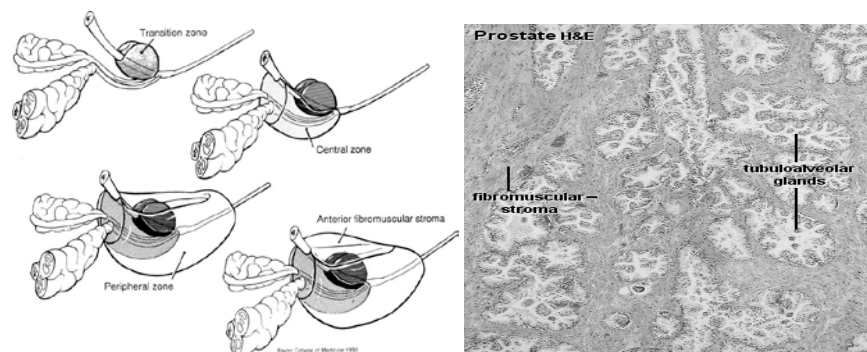
1. *True capsule* : lapisan *fibrosa* tipis pada bagian luar prostat
2. *False capsule* : lapisan *ekstraperitoneal* yang saling bersambung, menyelimuti *bladder* atau kandung kemih. Sedangkan *Fascia Denonvilliers* berada pada bagian belakang.

(Gambar 2)

### 2.1.2. Histologi

Prostat merupakan suatu kumpulan kelenjar yang terdiri dari 30 - 50 kelenjar *tubuloalveolar*, dibentuk dari epitel bertingkat silindris atau kuboid yang bercabang. *Duktusnya* bermuara ke dalam *uretra pars prostatica*, menembus prostat. Secara histologi, prostat memiliki 3 zona yang berbeda yaitu (gambar 2.2) :

1. Zona sentral
2. Zona perifer
3. Zona transisional



Gambar 2.2. Zona prostat secara histologi

## **2.2. Kanker Prostat**

Kanker prostat adalah keganasan pada prostat yang diderita pria berusia lanjut dengan kejadian puncak pada usai 65 - 75 tahun. Penyebab kanker prostat tidak diketahui secara tepat, meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara diet tinggi lemak dan peningkatan kadar hormon *testosteron*. Pada bagian lain, Rindiastuti (2007) menyimpulkan bahwa usia lanjut mengalami penurunan beberapa unsur esensial tubuh seperti kalsium dan vitamin D. Penurunan kandungan kalsium tubuh mengakibatkan berbagai penyakit, diantaranya adalah *osteoporosis*, sehingga timbul paradigma bahwa pada usia lanjut untuk mengkonsumsi kalsium dalam jumlah banyak. Tetapi pola makan dengan kalsium tinggi secara berlebihan dapat meningkatkan risiko kanker prostat pada usia lanjut

Lebih dari 95 % kanker prostat bersifat *adenokarsinoma*. Selebihnya didominasi transisional sel karsinoma. (Presti, J. C, 2008). Penelitian menunjukkan bahwa 60 - 70% kasus kanker prostat terjadi pada zona *perifer* sehingga dapat diraba sebagai nodul – nodul keras irregular. Fenomena ini nyata pada saat pemeriksaan rectum dengan jari (*Digital Rectal Examination*). Nodul – nodul ini memperkecil kemungkinan terjadinya *obstruksi* saluran kemih atau uretra yang berjalan tepat di tengah prostat. Sebanyak 10 – 20 % kanker prostat terjadi pada zona transisional, dan 5 – 10 % terjadi pada zona sentral.

### **2.2.1. Etiologi dan Faktor Resiko Kanker Prostat**

Dari berbagai penelitian dan survei, disimpulkan bahwa etiologi dan faktor resiko kanker prostat adalah sebagai berikut.

#### **1. Usia**

Resiko menderita kanker prostat dimulai saat usia 50 tahun pada pria kulit putih, dengan tidak ada riwayat keluarga menderita kanker prostat. Sedangkan pada pria kulit hitam pada usia 40 tahun dengan riwayat keluarga satu generasi sebelumnya menderita kanker prostat. Data yang diperoleh

melaui autopsi di berbagai negara menunjukkan sekitar 15 – 30% pria berusia 50 tahun menderita kanker prostat secara samar. Pada usia 80 tahun sebanyak 60 – 70% pria memiliki gambaran histology kanker prostat. (K. OH, William *et al*, 2000).

## 2. Ras dan tempat tinggal

Penderita prostat tertinggi ditemukan pada pria dengan ras Afrika – Amerika. Pria kulit hitam memiliki resiko 1,6 kali lebih besar untuk menderita kanker prostat dibandingkan dengan pria kulit putih (Moul, J. W., *et al*, 2005).

## 3. Riwayat keluarga

Carter dkk menunjukkan bahwa kanker prostat didiagnosa pada 15% pria yang memiliki ayah atau saudara lelaki yang menderita kanker prostat, bila dibandingkan dengan 8% populasi kontrol yang tidak memiliki kerabat yang terkena kanker prostat (Haas, G. P dan Wael A. S., 1997). Pria yang satu generasi sebelumnya menderita kanker prostat memiliki resiko 2 - 3 kali lipat lebih besar menderita kanker prostat dibandingkan dengan populasi umum. Sedangkan untuk pria yang 2 generasi sebelumnya menderita kanker prostat memiliki resiko 9 - 10 kali lipat lebih besar menderita kanker prostat.

## 4. Faktor hormonal

Testosteron adalah hormon pada pria yang dihasilkan oleh sel *Leydig* pada testis yang akan ditukar menjadi bentuk metabolit, berupa *dihidrotestosteron* (DHT) di organ prostat oleh enzim 5 -  $\alpha$  reduktase. Beberapa teori menyimpulkan bahwa kanker prostat terjadi karena adanya peningkatan kadar testosteron pada pria, tetapi hal ini belum dapat dibuktikan secara ilmiah. Beberapa penelitian menemukan terjadinya penurunan kadar testosteron pada penderita kanker prostat. Selain itu, juga ditemukan peningkatan kadar DHT pada penderita prostat, tanpa diikuti dengan meningkatnya kadar testosteron. (Haas, G. P dan Wael A. S., 1997).

## 5. Pola makan

Pola makan diduga memiliki pengaruh dalam perkembangan berbagai jenis kanker atau keganasan. Pengaruh makanan dalam terjadinya kanker prostat belum dapat dijelaskan secara rinci karena adanya perbedaan konsumsi makanan pada rasa atau suku yang berbeda, bangsa, tempat tinggal, status ekonomi dan lain sebagainya.

### **2.2.2. Gejala Klinis Kanker Prostat**

Secara medik, kanker prostat umumnya tidak menunjukkan gejala khas. Karena itu, sering terjadi keterlambatan diagnosa. Gejala yang ada umumnya sama dengan gejala pembesaran prostat jinak, yaitu buang air kecil tersendat atau tidak lancar. Keluhan dapat juga berupa nyeri tulang dan gangguan saraf. Dua keluhan itu muncul bila sudah ada penyebaran ke tulang belakang

Tahap awal (*early stage*) yang mengalami kanker prostat umumnya tidak menunjukkan gejala klinis atau asimptomatik. Pada tahap berikutnya (*locally advanced*) didapati obstruksi sebagai gejala yang paling sering ditemukan. Biasanya ditemukan juga *hematuria* yakni urin yang mengandung darah, infeksi saluran kemih, serta rasa nyeri saat berkemih. Pada tahap lanjut (*advanced*) penderita yang telah mengalami *metastase* di tulang sering mengeluh sakit tulang dan sangat jarang mengalami kelemahan tungkai maupun kelumpuhan tungkai karena kompresi *korda spinalis*.

### **2.2.3. Pemeriksaan Kanker Prostat**

Diagnosa kanker prostat dapat dilakukan atas kecurigaan pada saat pemeriksaan colok dubur yang abnormal atau peningkatan *Prostate Specific Antigen* (PSA). Kecurigaan ini kemudian dikonfirmasi dengan biopsi, dibantu oleh *trans rectal ultrasound scanning* (TRUSS). Ada 50% lebih lesi yang dicurigai pada saat colok dubur yang terbukti suatu kanker prostat. Nilai prediksi colok dubur untuk

mendeteksi kanker prostat 21,53%. Sensitifitas colok dubur tidak memadai untuk mendeteksi kanker prostat tapi spesifisitasnya tinggi, namun bila didapatkan tanda ganas pada colok dubur maka hampir semua kasus memang terbukti kanker prostat karena nilai prediktifnya 80% (Umar dan Agoes, 2002).

**a. Digital Rectal Examination**

Pemeriksaan rutin prostat yang di perlukan adalah pemeriksaan rektum dengan jari atau *digital rectal examination*. Pemeriksaan ini menggunakan jari telunjuk yang dimasukkan ke dalam rektum untuk meraba prostat. Penemuan prostat abnormal pada DRE berupa nodul atau indurasi hanya 15 – 25 % kasus yang mengarah ke kanker prostat (Moul, J. W., *et al*, 2005).

**b. Pemeriksaan kadar Prostat Spesifik Antigen**

Prostat Spesifik Antigen (PSA) adalah enzim proteolitik yang dihasilkan oleh epitel prostat dan dikeluarkan bersamaan dengan cairan semen dalam jumlah yang banyak. Prostat Spesifik Antigen memiliki nilai normal  $\leq 4$  ng/ml. Pemeriksaan PSA sangat baik digunakan bersamaan dengan pemeriksaan DRE dan TRUSS dengan biopsy. Peningkatan kadar PSA bias terjadi pada keadaan *Benign Prostate Hyperplasya* (BPH), infeksi saluran kemih dan kanker prostat sehingga dilakukan penyempurnaan dalam interpretasi nilai PSA yaitu PSA *velocity* atau perubahan laju nilai PSA, densitas PSA dan nilai rata – rata PSA, yang nilainya bergantung kepada umur penderita

Tabel 2.1. Rata-rata nilai normal *Prostat Spesifik Antigen* menurut umur

Umur (tahun)	Rata – Rata Nilai Normal PSA (ng/mL)
40 – 49	0.0 – 2.5
50 – 59	0.0 – 3.5
60 – 69	0.0 – 4.5

---

70 – 79	0.0 – 6.5
---------	-----------

---

Sumber : Choen, J. J dan Douglas M. D (2008).

Pasien yang memiliki kadar PSA lebih dari 10 ng/mL biasanya menderita kanker prostat. Dalam sebuah penelitian ditemukan bahwa hanya 2% laki – laki yang menderita BPH yang memiliki kadar PSA lebih dari 10 ng/mL. Sedangkan dari 103 pasien dengan semua stadium kanker prostat, 44% memiliki kadar PSA lebih dari 10 ng/mL . Dimana 305 nya dapat ditemukan pada pasien dengan stadium kanker T1 – 2, NX, M0. Dengan demikian jelaslah bahwa ada hubungan antara peningkatan PSA dengan stadium kanker prostat (K. OH, William, *et al.*, 2000).

### c. Biopsi prostat

Biopsi prostat merupakan “gold standart” untuk menegakkan diagnose kanker prostat. (Jefferson, K dan Natasha J., 2009). Pemeriksaan biopsi prostat menggunakan panduan *transurectal ultrasound scanning* (TRUSS) sebagai sebuah biopsi standar. Namun seringkali penemuan mikroskopis kanker prostat ini terjadi secara insidental dari hasil TURP atau pembedahan prostat pada penyakit BPH

Pemeriksaan biopsi prostat dilakukan apabila ditemukan peningkatan kadar PSA serum pasien atau ada kelainan pada saat pemeriksaan DRE atau kombinasi keduanya yaitu ditemukannya peningkatan kadar PSA serum dan kelainan pada DRE. Pada pemeriksaan mikroskopis ini sebagian besar karsinoma prostat adalah jenis adenokarsinoma dengan derajat diferensiasi berbeda – beda. 70% adenokarsinoma prostat terletak di zona perifer, 20% di zona transisional dan 10% di zona sentral (Moul, Judd W, *et al*, 2005). Namun penelitian lain menyatakan bahwa 70% kanker prostat berkembang dari zona perifer, 25% zona sentral dan zona transisional dan beberapa daerah periuretral *duct* adalah tempat – tempat yang khusus untuk *benign prostate hyperplasia* (BPH) (Seitz, M., *et al*, 2009). Pada hasil biopsi prostat, sebagian besar kanker prostat adalah adenokarsinoma dengan derajat yang berbeda – beda. Kelenjar pada kanker prostat invasif sering mengandung fokus atipia sel atau

*Neoplasia Interaepitel Prostat* (PIN) yang diduga merupakan prekursor kanker prostat.

#### **d. Pencitraan**

Dalam melakukan pencitraan, ada beberapa jenis pencitraan yang biasa dipakai dalam mendiagnosis kanker prostat diantaranya yaitu :

##### 1) *Transrectal Ultrasound Scanning* (TRUSS)

*Transrectal Ultrasound Scanning* (TRUSS) adalah pemeriksaan yang digunakan untuk menentukan lokasi kanker prostat yang lebih akurat dibandingkan dengan DRE, juga merupakan panduan klinisi untuk melakukan biopsi prostat sehingga TRUSS juga sering dikatakan sebagai “*a biopsy – guidance*”. Selain untuk panduan biopsi, TRUSS juga digunakan untuk mengukur besarnya volume prostat yang diduga terkena kanker. *Transrectal Ultrasound* juga digunakan dalam tindakan *cryosurgery* dan *brachytherapy*. Untuk temuan DRE yang normal namun ada peningkatan kadar PSA (biasanya lebih dari 4) dapat juga digunakan TRUSS untuk melihat apakah ada kemungkinan terjadi keganasan pada prostat (Evidence Based Guideline *Transrectal Ultrasound* BlueCross BlueShield of North Carolina, 1994)

##### 2) *Endorectal Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

##### 3) *Axial Imaging* (CT – MRI)

Pemeriksaan ini digunakan untuk melihat apakah pasien penderita kanker prostat menderita metastase ke tulang pelvis atau kelenjar limfe sehingga klinisi bias menentukan terapi yang tepat bagi pasien. Namun perlu diingat juga bahwa pencitraan ini cukup memakan biaya dan sensitivitasnya juga terbatas hanya sekitar 30 – 40% .



#### 2.2.4 Grading dan Staging Kanker Prostat

Kanker prostat biasanya mengalami metastase ke kelenjar limfe pelvis kemudian metastase berlanjut ke tulang – tulang pelvis → vertebra lumbalis → femur → vertebra torakal → kosta. Lesi yang sering terjadi pada metastase di tulang adalah lesi osteolitik (destruktif), lebih sering osteoblastik (membentuk tulang). Adanya metastasis osteoblastik merupakan isyarat yang kuat bahwa kanker prostat berada pada tahap lanjut.

Untuk menentukan *grading*, yang paling umum di gunakan di Amerika adalah sistem Gleason (Presti, J. C., 2008). Skor untuk sistem ini adalah 1 – 5 berdasarkan pola secara pemeriksaan spesimen prostat di laboratorium Patologi Anatomi (Tabel 2.2). Ada 2 skor yang harus dilihat dalam sistem Gleason yaitu :

- 1) Skor primer adalah penilaian yang diberikan berdasarkan gambaran mikroskopik yang paling dominan pada spesimen yang diperiksa
- 2) Skor sekunder adalah gambaran mikroskopik berikutnya yang paling dominan setelah yang pertama.

Total skor untuk Gleason adalah jumlah dari skor primer dan skor sekunder dimana masing – masing rentang nilai untuk skor primer dan sekunder adalah 1 - 5 dan totalnya 2 – 10. Bila total skor Gleason 2 – 4, maka specimen dikelompokkan kedalam kategori *well – differentiated*, sedangkan bila skor Gleason 5 – 6 dikategorikan sebagai *moderate differentiated* dan skor Gleason 8 – 10 dikelompokkan sebagai *poor differentiated*. Tidak jarang skor Gleason bernilai 7 sesekali di masukkan ke dalam kategori *moderate differentiated*, namun bisa dimasukkan kedalam kategori *poor differentiated*. Kerancuan ini diatasi dengan cara sebagai berikut :

1. Bila skor primer Gleason adalah 3 dan skor sekunder 4, maka di masukkan ke dalam kategori *moderate differentiated*.
2. Bila skor primer Gleason 4 dan skor sekunder 3 maka di masukkan ke dalam kategori *poor differentiated*, karena memiliki prognosis yang lebih buruk daripada yang memiliki skor primer Gleason 3 (Presti, J. C., 2008).

Tabel 2.2. Skor *Grading* menurut Gleason

Skor Gleason	Gambaran mikroskopik
1 – 2	Kelenjar kecil dan uniform, menyatu dekat dengan sedikit <i>stroma</i>
3	<i>Cribiform pattern</i>
4	<i>Incomplete gland formation</i>
5	Tidak ada kelenjar terbentuk atau penampakan lumen

Sedangkan *Staging* TNM di gunakan untuk melihat hasil dari DRE dan TRUS bukan dari hasil biopsy.

Tabel 2.3. Luas Tumor Primer (T)

Klasifikasi TNM	Temuan anatomi
T1	Lesi tidak teraba
T1a	$\leq 5\%$ jaringan yang direseksi untuk BPH memiliki kanker dengan DRE normal
T1b	$> 5\%$ jaringan yang direseksi untuk BPH memiliki kanker dengan DRE normal
T1c	Kanker di temukan pada biopsi jarum
T2	Kanker teraba atau terlihat terbatas di prostat
T2a	Keterlibatan $\leq 50\%$ dari satu lobus
T2b	Keterlibatan $> 50\%$ dari satu lobus tapi unilateral
T2c	Keterlibatan kedua lobus
T3	Perluasan ektraprostat lokal
T3a	Unilateral

T3b	Bilateral
T3c	Invasi ke vesika seminalis
T4	Invasi ke organ dan/atau struktur penunjang di jaringan sekitar
T4a	Invasi ke leher kandung kemih, rectum atau sfingter eksternal
T4b	Invasi ke otot levator anus atau dasar panggul

Tabel 2.4. Status kelenjar getah bening regional (N)

Klasifikasi TNM	Temuan anatomi
N0	Tidak ada metastase ke kelenjar regional
N1	Satu kelenjar regional garis tengah $\leq 2$ cm
N2	Satu kelenjar regional dengan garis tengah 2 – 5 cm atau banyak kelenjar dengan garis tengah $< 5$ cm
N3	Kelenjar regional dengan garis tengah $> 5$ cm

Tabel 2.5. Metastasis jauh (M)

Klasifikasi TNM	Temuan anatomik
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh
M1a	Metastasis ke kelenjar getah bening jauh
M1b	Metastasis ke tulang
M1c	Metastasis jauh lainnya

Sumber : Buku Ajar Patologi Robin Edisi 7 Volume 2 (2007)

### 2.2.5. Penanganan Kanker Prostat

Sebelum dilakukan penanganan terhadap kanker prostat, perlu diperhatikan faktor – faktor yang berhubungan dengan prognosis kanker prostat yang dibagi kedalam dua kelompok yaitu faktor – faktor prognostik klinis dan patologis kanker prostat. Faktor prognostik klinis adalah faktor – faktor yang dapat dinilai melalui pemeriksaan fisik, tes darah, pemeriksaan radiologi dan biopsi prostat. Faktor klinis ini sangat penting karena akan menjadi acuan untuk mengidentifikasi karakteristik kanker sebelum dilakukan pengobatan yang sesuai. Sedangkan faktor patologis adalah faktor – faktor yang memerlukan pemeriksaan, pengangkatan dan evaluasi kesuruhan prostat. (Buhmeida, A ., *et al*, 2006).

Faktor – prognostik antara lain :

1. Usia pasien
2. Volume tumor
3. *Grading* atau *Gleason score*
4. Ekstrakapsular ekstensi
5. Invasi ke kelenjar vesikula seminalis
6. Zona asal kanker prostat
7. Faktor biologis seperti serum PSA, IGF, p53 gen penekan tumor dan lain – lain.

Penanganan kanker prostat di tentukan berdasarkan penyakitnya apakah kanker prostat tersebut terlokalisasi, penyakit kekambuhan atau sudah mengalami metastase. Selain itu juga perlu diperhatikan faktor – faktor prognostik diatas yang sangat penting untuk melakukan terapi kanker prostat.

Untuk penyakit yang masih terlokalisasi langkah pertama yang dilakukan adalah melakukan *watchfull waiting* atau memantau perkembangan penyakit. *Watchfull waiting* merupakan pilihan yang tepat untuk pria yang memiliki harapan hidup kurang dari 10 tahun atau memiliki skor Gleason 3 + 3 dengan volume tumor yang kecil yang memiliki kemungkinan metastase dalam kurun waktu 10 tahun apabila tidak diobati (Choen, J. J. dan Douglas M. D., 2008). Sumber lain menuliskan

bahwa *watchfull waiting* dilakukan bila pasien memiliki skor Gleason 2 – 6 dengan tidak adanya nilai 4 dan 5 pada nilai primer dan sekunder karena memiliki resiko yang rendah untuk berkembang (Presti, J. C, 2008)

Sekarang ini, pria yang memiliki resiko sangat rendah (*very low risk*) terhadap kanker prostat dan memilih untuk tidak melakukan pengobatan, tetapi tetap dilakukan monitoring. Menurut Dr. Jonathan Epstein, seorang ahli patologi dari Rumah Sakit Johns Hopkins (Epstein, J., 2011) mengemukakan beberapa kriteria yang termasuk kedalam golongan resiko rendah terhadap kanker prostat (*very low risk*) :

- 1) Tidak teraba kanker pada pemeriksaan DRE (staging *T1c*)
- 2) Densitas PSA (jumlah serum PSA dibagi dengan volume prostat) kurang dari 0,15
- 3) Skor Gleason kurang atau sama dengan 6 dengan tidak ditemukannya pola yang bernilai 4 atau 5
- 4) Pusat kanker tidak lebih dari 2 atau kanker tidak melebihi 50% dari bagian yang di biopsi.

Radikal prostatektomi adalah prosedur bedah standar yang mengangkat prostat dan vesika seminalis. Prognosis pasien yang melakukan radikal prostatektomi tergantung dengan gambaran patologis spesimen prostat.