

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Klasifikasi Kanker Kandung Kemih berdasarkan Sub-Tipe Molekuler Sebagai Panduan dalam Pemilihan Terapi

Tommy Widjaja¹, Monik Ediana², Endah Zuraidah²

¹Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis, ²Staf pengajar Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Penulis Korespondensi: Endah Zuraidah, SSI., M. Epid. Departemen Patologi Anatomi, FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430; email: endahzrahman@gmail.com

ABSTRAK

Kanker kandung kemih merupakan keganasan yang berasal dari sel urotelial yang melapisi permukaan kandung kemih. Kanker kandung kemih menempati urutan ke-10 dari kanker yang paling sering ditemukan di seluruh dunia. Kegagalan terapi masih sering ditemukan dengan penggunaan klasifikasi varian histopatologik. Hal ini disebabkan karena tumor yang bersifat heterogen dan pengambilan sampel yang kurang representatif. Paradigma diagnosis di masa depan akan menggunakan profil molekuler untuk menentukan suatu sub-tipe daripada mengandalkan gambaran varian histopatologiknya. Pengetahuan mengenai klasifikasi kanker kandung kemih berdasarkan sub-tipe molekuler diharapkan dapat membantu dokter spesialis patologi anatomi memprediksi respon terapi sehingga dapat mengurangi kegagalan terapi.

Kata kunci: Kanker kandung kemih, kegagalan terapi, varian histopatologik, sub-tipe molekuler

PENDAHULUAN

Kanker kandung kemih merupakan kanker yang menempati urutan ke-10 dari kanker yang paling sering ditemukan di seluruh dunia.¹ Berdasarkan data dari GLOBOCAN tahun 2020, jumlah kasus baru kanker kandung kemih sebesar 573.000 kasus dan jumlah kematiannya sebesar 213.000 kasus.² Kasus baru kanker kandung kemih paling banyak ditemukan di Asia dengan jumlah kasus baru sebesar 208.091 kasus, diikuti oleh Eropa, Amerika, dan Afrika.³ Kanker kandung kemih menempati peringkat ke-13 dari seluruh kanker di Indonesia. Jumlah kasus baru di Indonesia sebanyak 7.828 kasus dan jumlah kematiannya sebanyak 3.885 kasus setiap tahunnya.⁴ Data dari Badan Registrasi Kanker (BRK) Indonesia tahun 2015 menunjukkan kanker kandung kemih menempati urutan ke-6 kanker tersering pada laki-laki dengan jumlah kasus sebanyak 701 kasus.⁵ Jumlah kasus kanker kandung kemih di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2017 sampai dengan 2022 mencapai 257 kasus.

Mayoritas kanker kandung kemih adalah karsinoma urotelial. Jenis lainnya yang lebih jarang ditemukan adalah karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, *small cell carcinoma*, dan sarkoma.⁶ Berdasarkan klasifikasi stadium dari *World Health Organization* (WHO), kanker kandung kemih dapat diklasifikasikan menjadi *non-muscle-invasive bladder cancer* (NMIBC) dan *muscle-invasive bladder cancer* (MIBC).⁷ Tatalaksana yang umum digunakan pada NMIBC adalah tindakan *transurethral resection of the bladder tumor* (TURBT) disertai pemberian kemoterapi untuk mencegah rekurensi seperti Mitomycin-C dan Epirubicin. Selain kemoterapi, pemberian vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* juga diketahui dapat mencegah rekurensi dari NMIBC.

Terapi baku emas pada MIBC adalah pemberian *cisplatin-based* neoadjuvant chemotherapy (NAC) dan dilanjutkan dengan tindakan sistektomi radikal. Meskipun terapi kanker kandung kemih sudah diketahui secara umum, kegagalan terapi masih sering ditemukan pada terapi NMIBC dan MIBC. Kegagalan terapi yang ditemukan adalah terjadinya rekurensi pada 40% pasien dengan NMIBC yang telah diberikan terapi BCG dan hanya 50% pasien dengan MIBC yang merespon terhadap pemberian *cisplatin-based* NAC.^{6,8}

Kegagalan terapi yang terjadi menunjukkan sistem klasifikasi yang umumnya digunakan tidak dapat menggambarkan heterogenitas yang terjadi dari setiap kasus kanker kandung kemih. Klasifikasi berdasarkan sub-tipe molekuler diharapkan dapat membantu mengetahui peran biologis dan respon terapi untuk mencegah terjadinya kegagalan terapi. Tujuan pembuatan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui lebih dalam lagi tentang peran klasifikasi kanker kandung kemih berdasarkan sub-tipe molekuler sebagai panduan dalam pemilihan terapi.

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi dan epidemiologi

Kanker kandung kemih merupakan keganasan sel urotelial yang melapisi permukaan kandung kemih.⁹ Kanker kandung kemih merupakan kanker ke-10 tersering dari seluruh jenis kanker dan kanker ke-6 tersering pada laki-laki di dunia.^{1,2} Kanker kandung kemih menempati urutan ke-9 kanker dengan jumlah kematian terbanyak.² Kanker kandung kemih lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan dengan rasio 3:1.^{10,11} Kasus kanker kandung kemih pada laki-laki di RSCM pada tahun 2017 sampai dengan 2022 berjumlah 195 kasus dan pada perempuan sebanyak 62 kasus.

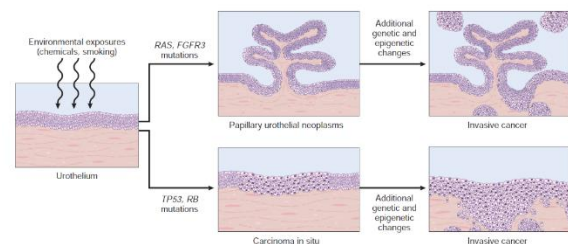
Faktor risiko

Faktor risiko kanker kandung kemih umumnya berasal dari faktor eksternal. Beberapa faktor risiko yang dapat memicu terjadinya kanker kandung kemih seperti merokok, paparan kimia industri, infeksi, jenis kelamin, usia, genetik, dan status sosio-ekonomi. Kebiasaan merokok berperan penting pada hampir sebagian kasus kanker kandung kemih karena dapat memengaruhi siklus sel, meningkatkan proliferasi

sel yang tidak terkontrol, dan mengaktifkan protein inflamasi. Paparan kimia yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker kandung kemih adalah industri dibidang cat, karet, dan perminyakan. Infeksi yang berhubungan dengan terjadinya kanker kandung kemih adalah infeksi bakteri *Neisseria gonorrhoeae* berulang dan infeksi cacing *Schistosoma haematobium*. Mayoritas kanker kandung kemih terjadi pada usia lebih dari 55 tahun. Kanker kandung kemih lebih sering ditemukan pada tingkat sosio-ekonomi yang rendah.^{10,12-14}

Patogenesis

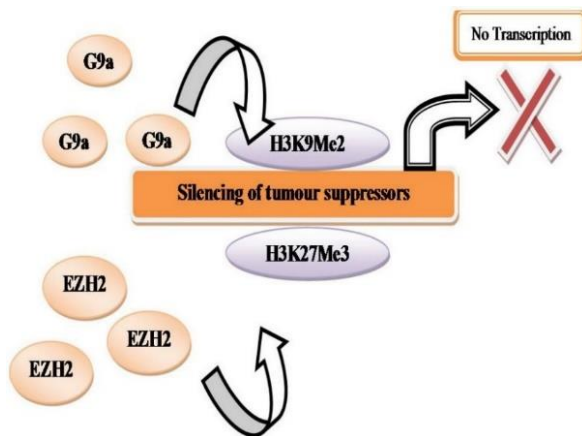
Berdasarkan analisis genom dari lesi prekursor, perkembangan kanker kandung kemih dapat dibagi menjadi 2 jalur molekuler yaitu mutasi pada jalur reseptor tirosin kinase *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) dan *rat sarcoma* (RAS) dan mutasi pada jalur P53 dan retinoblastoma (RB). Peningkatan pensinyalan pada jalur FGFR3 dan aktivasi mutasi gen pengkode RAS dan *phosphoinositide-3-kinase* (PI3K) sering ditemukan pada kasus NMIBC. *Non-muscle invasive bladder cancer* sering mengalami rekurensi dan pada 20% kasus dapat berkembang menjadi MIBC. Mutasi pada jalur TP53 dan RB banyak ditemukan pada kasus MIBC yang diawali dengan lesi *flat carcinoma in situ* (CIS). Lesi tersebut kemudian berkembang menjadi lesi yang bersifat invasif (Gambar 1).^{15,16}



Gambar 1. Patogenesis kanker kandung kemih.¹⁶

Selain perubahan genetik, perubahan epigenetik juga diketahui berperan dalam terjadinya kanker kandung kemih. Epigenetik merupakan perubahan yang tidak melibatkan perubahan dalam urutan nukleotida DNA. Perubahan-perubahan ini secara luas dibagi menjadi metilasi DNA dan modifikasi histon yang memungkinkan pembukaan atau penutupan kromatin. Perubahan metilasi DNA terdapat pada sekitar 50–90% dari kanker kandung kemih.

Hipermetilasi DNA terjadi pada promotor *neuronal pentraxin 2* (NPTX2), *zinc finger protein of the cerebellum 4* (ZIC4), *paired box 5A* (PAX5A), *O-6-methylguanine-DNA methyl-transferase* (MGMT), *MutS homolog 6* (MSH6), *breast cancer type 1 susceptibility protein* (BRCA1), *T-box transcription factor 2* (TBX2), *T-box transcription factor 3* (TBX3), *telomerase reverse transcriptase* (TERT), *GATA2*, *cyclin D2* (CCND2), *p16*, *p15*, *WNT inhibitory factor 1* (WIF1), *Ras association domain family member 1* (RASSF1A). Sebagian besar gen yang termetilasi adalah gen penekan tumor yang termasuk dalam jalur biologis seperti perbaikan DNA, kontrol siklus sel, invasi, dan apoptosis.¹⁷

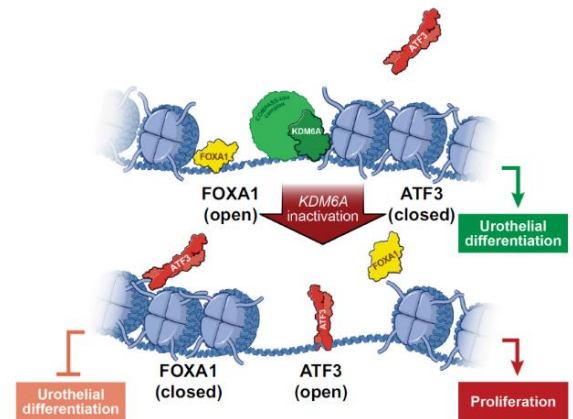


Gambar 2. Peran EZH2 dan G9a terhadap kanker kandung kemih.²¹

Kromatin merupakan struktur yang dilindungi oleh DNA yang berada di sekitar protein histon (H2A, H2B, H3, dan H4). Protein-protein ini dapat mengalami modifikasi (terutama pada ekor terminal) dari enzim seperti *histone acetyltransferase* (HATs), *histone methyltransferase* (HMTs), dan *histone deacetylase* (HDACs). Modifikasi pada histon dapat mengubah struktur kromatin dan memengaruhi ekspresi gen, replikasi DNA, dan perbaikan kerusakan DNA. Perubahan pada protein H3 dapat ditemukan pada kanker kandung kemih. Perubahan ini diakibatkan oleh mutasi enzim metiltransferase histon (EZH2). Enzim ini mengkatalisis penanda H3K27me2 dan H3K27me3 untuk mengatur represi ekspresi gen. Modifikasi ini menyebabkan terjadinya *silencing* pada gen penekan tumor *E-cadherin*. Enzim metiltransferase histon G9a (EHMT2) diketahui memiliki peran sebagai faktor epigenetik onkogenik pada kanker kandung kemih. G9a

berinteraksi dengan EZH2 untuk *silencing* lokus spesifik yang menjadi target untuk gen penekan tumor seperti p53 (Gambar 2).¹⁷⁻²⁰

Gen pengkode demetilase histon *lysine demethylase 6A* (KDM6A) yang terletak pada kromosom X merupakan salah satu gen yang paling sering bermutasi pada kanker kandung kemih. *Forkhead-box A1* (FOXA1) diketahui memiliki peran penting dalam kanker kandung kemih. Deplesi FOXA1 atau kehilangan KDM6A memicu perubahan epigenetik yang memungkinkan sirkuit regulasi *activating transcription factor 3* (ATF3) berfungsi. Faktor transkripsi ATF3 mendorong terjadinya proliferasi sel, aktivasi sistem imun, menghambat diferensiasi sel urotelial (Gambar 3).²²

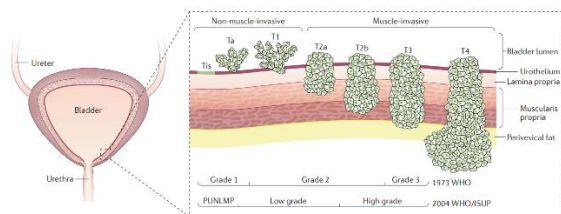


Gambar 3. Peran KDM6A, FOXA1, dan ATF3 pada kanker kandung kemih.²²

Derajat dan stadium

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) tahun 2022 tentang tumor saluran kemih dan genitalia pria, stadium tumor primer (T) kanker kandung kemih dibagi menjadi, pT0, pTa, *carcinoma in situ* (CIS), pT1, pT2, pT3, pT4. Stadium pT0 menunjukkan tidak ditemukan residu atau sisa tumor dari kanker kandung kemih. Stadium ini dapat ditemukan pada pasien yang sudah selesai mendapatkan kemoterapi neoadjuvan (NAC). Stadium pTa dapat ditegakkan jika tidak ditemukan invasi apapun pada kanker kandung kemih. *Carcinoma in situ* merupakan lesi yang mengandung sel yang atipik, membesar, hiperkromatik, inti pleomorfik, dan banyak mitosis tanpa invasi. Stadium pT1 merupakan lesi kanker kandung kemih yang sudah menginvasi lamina propria tetapi belum sampai ke muskularis propria. Stadium pT2 merupakan lesi kanker kandung kemih yang

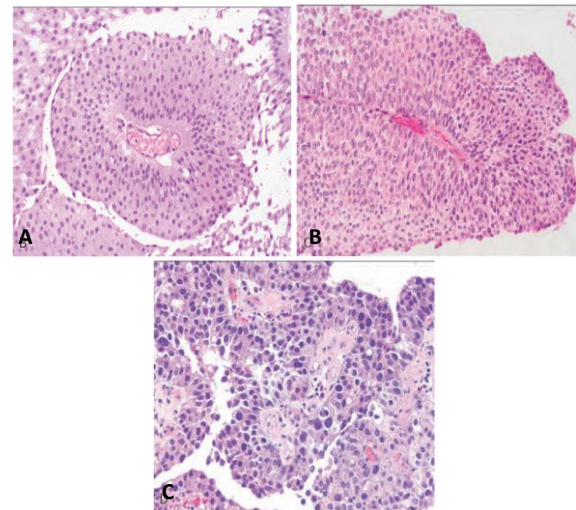
sudah menginvasi sampai ke muskularis propria dan dapat dibagi menjadi pT2a (invasi superfisial dari muskularis propria) dan pT2b (invasi terdalam dari muskularis propria). Stadium pT3 adalah lesi kanker kandung kemih yang sudah menginvasi jaringan lunak perivesikal dan dapat dibagi menjadi pT3a (invasi jaringan lunak perivesikal yang hanya dapat dilihat secara mikroskopik) dan pT3b (invasi jaringan lunak perivesikal yang dapat dilihat langsung secara makroskopik). Stadium pT4 adalah lesi kanker kandung kemih yang sudah menginvasi organ sekitar dan dibagi menjadi pT4a (invasi ke prostat, uterus, atau vagina) dan pT4b (invasi ke dinding pelvis atau dinding abdomen) (Gambar 4). Keterlibatan kelenjar getah bening dapat dibagi menjadi N0 yaitu tidak ditemukan keterlibatan kelenjar getah bening, N1 yaitu keterlibatan satu kelenjar getah bening seperti kelenjar getah bening hipogastrik, obturator, iliaka eksterna atau presakral, N2 yaitu keterlibatan lebih dari satu kelenjar getah bening, dan N3 yaitu keterlibatan kelenjar getah bening iliaka komunis. Metastasis jauh dapat dibagi menjadi M0 yaitu tidak ditemukan metastasis dan M1 yaitu ditemukan metastasis jauh. Metastasis kanker kandung kemih yang paling sering ditemukan adalah metastasis ke paru, tulang, dan hati.^{7,23}



Gambar 4. Stadium tumor primer (T) kanker kandung kemih.¹²

Derajat karsinoma kandung kemih berdasarkan WHO 2022 dibagi menjadi *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential* (PUNLMP), tumor derajat rendah, dan tumor derajat tinggi. *Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential* merupakan derajat terendah dengan struktur papiler bercabang yang dilapisi oleh urotelium yang mengalami penebalan. Bentuk selnya monoton dengan selularitas dan pembesaran inti yang ringan tanpa variasi bentuk, ukuran, dan kromatin inti. Tumor derajat rendah memiliki gambaran papiler yang tersusun teratur yang dilapisi oleh sel-sel urotelial yang

agak atipikal dengan ukuran dan bentuk yang sedikit bervariasi, inti hiperkromatik, dan sedikit gambaran mitosis. Tumor derajat tinggi ditandai dengan gambaran yang tidak teratur, pleomorfisme jelas terlihat, dan banyak ditemukan mitosis (Gambar 5).⁷



Gambar 5. Gambaran histopatologi kanker kandung kemih. A. PUNLMP. B. Tumor derajat rendah. C. Tumor derajat tinggi.¹⁶

Varian histopatologi

Lebih dari 90% kasus kanker kandung kemih merupakan karsinoma urotelial. Karsinoma urotelial memiliki berbagai varian gambaran histopatologi. Berdasarkan klasifikasi WHO, karsinoma urotelial dapat dibagi menjadi varian dengan diferensiasi skuamosa, diferensiasi glandular, diferensiasi trofoblastik, mikropapiler, *nested*, *lymphoepithelioma-like*, plasmatoid, sarkomatoid, *giant cell*, *lipid rich*, *clear cell*, dan berdiferensiasi buruk (Gambar 6).^{7,24}

1. Diferensiasi skuamosa

Karsinoma urotelial dengan diferensiasi skuamosa merupakan varian yang paling sering ditemukan yaitu sekitar 40% kasus. Gambaran khasnya adalah keratinisasi atau pembentukan *intercellular bridges*. Biasanya sulit dibedakan antara karsinoma urotelial dengan diferensiasi skuamosa dengan karsinoma sel skuamosa sehingga dapat terjadi misdiagnosis. Kondisi tersebut membutuhkan teknik *sampling* yang baik sehingga komponen yang diambil tidak hanya komponen skuamosa saja. Kedua tumor tersebut dapat positif pada pemeriksaan p63, sitokeratin

5/6 (CK5/6), dan sitokeratin 7 (CK7), sitokeratin 14 (CK14), desmoglein-3 dan negatif dengan sitokeratin 20 (CK20) dan uroplakin III.^{7,24}

2. Diferensiasi glandular

Karsinoma urotelial dengan diferensiasi glandular merupakan karsinoma yang memiliki area dengan gambaran kelenjar seperti adenokarsinoma. Mirip seperti karsinoma urotelial dengan diferensiasi skuamosa, karsinoma dengan diferensiasi glandular didiagnosis apabila ditemukan gambaran campuran antara karsinoma urotelial dan gambaran kelenjar. Mutasi *TERT* dapat membantu untuk membedakan antara adenokarsinoma kandung kemih dan karsinoma urotelial dengan diferensiasi glandular. Mutasi *TERT* dapat positif pada 70% kasus karsinoma dengan diferensiasi glandular dan negatif pada adenokarsinoma kandung kemih.^{7,24}

3. Diferensiasi trofoblastik

Karsinoma urotelial dengan diferensiasi trofoblastik memproduksi *beta human chorionic gonadotrophin* (β hCG) yang dapat ditemukan pada 28-35% kasus karsinoma urotelial. Varian ini memiliki gambaran karsinoma urotelial disertai sel sinsitiotrofoblas. Peningkatan kadar dari serum β hCG berhubungan dengan kemoterapi yang kurang efektif. Diagnosis diferensial dari karsinoma urotelial dengan diferensiasi trofoblastik adalah koriokarsinoma.^{7,24}

4. Varian mikropapiler

Varian mikropapiler merupakan varian yang agresif dengan jumlah kasus sebanyak 2-5% dari seluruh kasus urotelial karsinoma. Varian ini memiliki karakteristik tumor dengan papil tanpa inti fibrovaskular yang dikelilingi oleh ruang kosong, mirip seperti karsinoma serosa papiler pada ovarium. Varian ini biasanya menginvasi kandung kemih tanpa reaksi stroma. Beberapa studi menunjukkan pasien dengan varian mikropapiler memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan varian lainnya. Varian mikropapiler menunjukkan peningkatan ekspresi dari *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2).^{7,24}

5. Varian *nested*

Varian *nested* memiliki karakteristik menyerupai gambaran jinak yang mirip seperti *von Brunn nest*. Insiden dari varian ini kurang dari 1% dari seluruh kasus karsinoma urotelial.

Arsitektur pola pertumbuh bervariasi dari gambaran ekspansif padat sampai gambaran *nest* yang infiltratif tanpa reaksi stroma. Intinya biasanya seragam (*uniform*) dengan gambaran inti atipia yang ringan sampai sedang. Varian ini dapat muncul sebagai bentuk murni atau dengan komponen karsinoma urotelial yang biasanya ditemukan.^{7,24}

6. Varian *lymphoepithelioma-like*

Insiden dari varian *lymphoepithelioma-like* (LEL) sangat jarang ditemukan yaitu dengan jumlah kasus kurang dari 1% dari seluruh kasus karsinoma urotelial. Varian LEL terdiri atas *nests*, *sheets*, dan *cords* yang berhubungan dengan sel-sel inflamasi termasuk limfosit T dan B, sel plasma, histiosit, neutrofil, dan eosinofil. Sel tumor terdiri atas inti besar yang pleomorfik dan anak inti yang prominen. Tumor ini positif pada pemeriksaan penanda sitokeratin, GATA3, dan p63. Penanda sitokeratin dan limfoid berguna untuk membedakan dengan limfoma maligna. Prognosis dari varian LEL sama dengan prognosis karsinoma urotelial konvensional.^{7,24}

7. Varian plasmasitoid

Varian plasmasitoid sangat jarang ditemukan dengan prevalensinya hanya 1% dari seluruh kasus kanker kandung kemih. Varian plasmasitoid memiliki ciri sel yang diskohesif dengan sitoplasma bervakuol dengan atau tanpa musin intraseluler mirip seperti sel plasma atau sel *signet ring*. Varian ini menunjukkan hilangnya ekspresi *E-cadherin* dan mutasi somatik *cadherin-1* (CDH1). Gambaran varian plasmasitoid biasanya dapat menyerupai adenokarsinoma gaster dengan sel *signet ring* dan karsinoma lobular. Pewarnaan positif menggunakan GATA3 dan uroplakin II dapat berguna untuk menyingkirkan adenokarsinoma gaster dengan sel *signet ring*. Pewarnaan negatif dari *gross cystic disease fluid protein 15* (GCDPF 15), reseptor estrogen, reseptor progesteron, dan mammaglobin dapat digunakan untuk menyingkirkan karsinoma lobular.^{7,24}

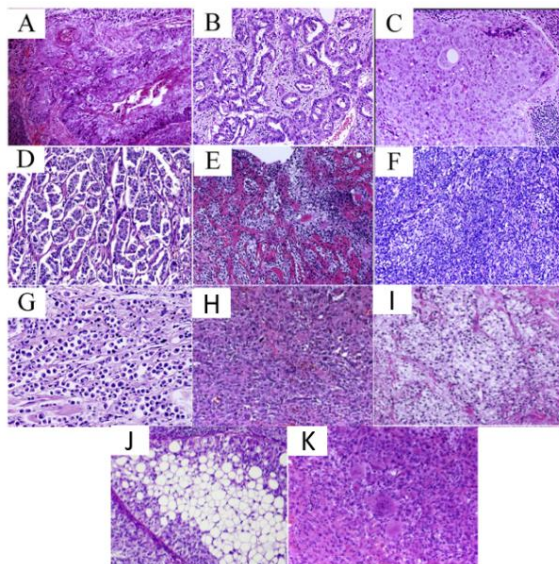
8. Varian sarkomatoid

Prevalensi varian sarkomatoid sekitar 0,6% dari seluruh kasus kanker kandung kemih. Radiasi dan terapi siklofosamid adalah faktor risiko varian ini. Varian sarkomatoid memiliki gambaran spindle, bulat, dan *pleomorphic giant cells* yang biasanya bersifat heterogen. Pemberian kemoterapi pada varian ini biasanya

kurang efektif. Varian sarkomatoid memiliki gambaran yang dapat menyerupai leiomiosarkoma, rabdomiosarkoma, atau melanoma maligna. Penggunaan penanda seperti sitokeratin, *epithelial membrane antigen* (EMA), GATA3, *cluster of differentiation* 10 (CD10) dapat membantu untuk mendiagnosis dengan benar varian sarkomatoid.^{7,24}

9. Varian lainnya

Varian *giant cell* memiliki gambaran sel yang pleomorfik, besar, *bizarre*, anaplastik dengan mitosis tipik atau atipikal. Varian *lipid rich* biasanya menyerupai gambaran sel lipoblastik dengan inti eksentrik dan sitoplasma bervakuol. Varian *clear cell* memiliki gambaran sitoplasma yang kaya akan glikogen dengan pola tubulositik, papiler, atau difus. Varian diferensiasi buruk sangat jarang sekali terjadi dan memiliki gambaran histopatologik gabungan morfologi dari beberapa varian.^{7,24}

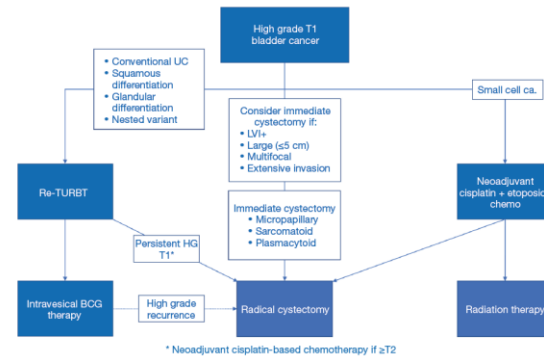


Gambar 6. Varian histopatologik karsinoma urotelial. A. Diferensiasi skuamosa. B. Diferensiasi glandular. C. Diferensiasi trofoblastik. D. Varian mikropapiler. E. Varian *nested*. F. Varian *lymphoepithelioma-like*. G. Varian plasmasitoid. H. Varian sarkomatoid. I. Varian *clear cell*. J. Varian *lipid rich*. K. Varian *giant cell*.²⁴

Peran varian histopatologik terhadap terapi

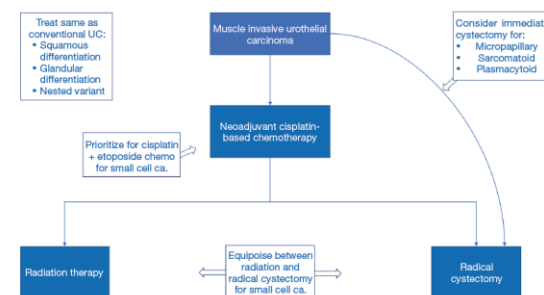
Pedoman mengenai terapi kanker kandung kemih berdasarkan varian histopatologik diatur oleh *European Association of Urology-European Society of Medical Oncology Guidelines Committees*. Terapi tersebut dibagi menjadi terapi pada NMIBC dan

MIBC. Terapi pada NMIBC derajat tinggi dengan varian diferensiasi skuamosa, glandular, dan *nested* sama dengan kanker kandung kemih konvensional. Terapi pada NMIBC derajat tinggi dengan varian mikropapiler, sarkomatoid, dan plasmasitoid direkomendasikan tindakan kistektomi segera (Gambar 7).²⁵



Gambar 7. Algoritma terapi NMIBC berdasarkan varian histopatologik.²⁵

Terapi MIBC berdasarkan varian histopatologik tidak jauh berbeda dengan NMIBC. Varian konvensional, skuamosa, dan glandular direkomendasikan untuk pemberian NAC, sebelum dilakukan tindakan radioterapi dan sistektomi. Radikal sistektomi masih menjadi pilihan utama dibandingkan dengan radioterapi. Varian mikropapiler, sarkomatoid, dan plasmasitoid direkomendasikan langsung dilakukan tindakan radikal sistektomi (Gambar 8).²⁵



Gambar 8. Algoritma terapi MIBC berdasarkan varian histopatologik.²⁵

Varian histopatologik memiliki kemungkinan kesalahan pada saat dilakukan klasifikasi. Hal ini disebabkan karena tumor bersifat heterogen dan pengambilan sampel yang kurang representatif. Alasan lainnya adalah

kesalahan diagnosis varian histopatologik akibat artefak fiksasi, perubahan kriteria inklusi diagnostik, dan keterbatasan pemeriksaan tambahan untuk mengonfirmasi suatu varian. Paradigma diagnosis di masa depan akan menggunakan profil molekuler untuk menentukan suatu sub-tipe daripada mengandalkan gambaran varian histopatologiknya. Klasifikasi molekuler juga berperan untuk memberikan informasi mengenai perangai biologik dan membantu untuk perkembangan terapi target pada tumor.²⁶

Sub-tipe molekuler

Metode klasifikasi sub-tipe molekuler bukan pertama kali digunakan pada kanker kandung kemih. Klasifikasi ini sudah digunakan pada beberapa kanker lain sebelumnya seperti leukemia akut, kanker payudara, kanker kolorektal, dan kanker lambung. Metode yang digunakan pada klasifikasi sub-tipe molekuler yaitu dengan mendeteksi ekspresi gen pada jaringan tumor dengan cara *sequencing*, *microarray*, dan teknologi lainnya yang dapat menentukan gen yang terlibat dan tingkat ekspresi gen yang terjadi pada proses biologis. Metode ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai prognosis dan terapi yang lebih akurat. Sub-tipe molekuler kanker kandung kemih dapat dibagi menjadi sub-tipe molekuler kandung kemih tahap awal, sub-tipe molekuler pada NMIBC, dan sub-tipe molekuler pada MIBC.¹⁰

1. Sub-tipe molekuler tahap awal berdasarkan Lund 2012

Studi mengenai sub-tipe molekuler kanker kandung kemih pertama kali dilakukan oleh Sjodahl *et al*¹⁰ di Universitas Lund pada tahun 2012. Studi ini dilakukan berdasarkan data transkriptom dari 308 sampel kanker kandung kemih yang dianalisis berdasarkan tingkat ekspresi dari 13.953 gen. Proses biologis gen yang diamati adalah karakteristik imunologis, siklus sel, sitokeratin, uroplakin, karakteristik FGFR3, dan mutasi pada gen FGFR3, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase* (PIK3CA), dan TP53.^{10,27}

Klasifikasi berdasarkan Lund 2012 ini membagi kanker kandung kemih menjadi 5 sub-tipe yaitu urobasal A, *genomically unstable*, urobasal B, *squamous cell carcinoma like* (SSC-like), dan *infiltrated*. Sub-tipe urobasal A menunjukkan peningkatan ekspresi gen yang

berhubungan dengan siklus sel tahap awal, uroplakin, FGFR3, dan adhesi sel. Sub-tipe *genomically unstable* ditandai dengan karakteristik imun dan peningkatan ekspresi yang berhubungan dengan siklus sel tahap akhir. Sub-tipe urobasal B, *SSC-like*, dan *infiltrated* menunjukkan peningkatan ekspresi gen yang berhubungan dengan imunologis. Sub-tipe urobasal B dan *SSC-like* juga mengalami peningkatan ekspresi gen pada siklus sel tahap akhir dan adhesi sel.^{10,28}

Kelima sub-tipe ini memiliki prognosis yang berbeda-beda. Sub-tipe urobasal A dan *infiltrated* memiliki prognosis yang lebih baik, sedangkan sub-tipe *SSC-like* dan urobasal B memiliki prognosis yang buruk. Penelitian Lund 2012 menilai hubungan antara sub-tipe molekuler dan klasifikasi histopatologik dan menemukan bahwa tumor stadium Ta lebih banyak ditemukan pada sub-tipe urobasal A. Stadium T1 banyak ditemukan pada sub-tipe urobasal A dan *genomically unstable*.¹⁰

2. Sub-tipe molekuler pada NMIBC

Studi mengenai sub-tipe molekuler NMIBC masih sedikit dibandingkan dengan MIBC. Studi yang representatif dapat dinilai dari penelitian yang dilakukan oleh Hedegaard *et al*¹⁰ pada tahun 2016 (UROMOL 2016) dan Van Kessel pada tahun 2018 mengenai sub-tipe NMIBC risiko tinggi. Kedua studi tersebut merupakan studi dengan kasus eksperimental terbanyak pada sub-tipe molekuler NMIBC.^{10,29}

a. Sub-tipe NMIBC berdasarkan UROMOL 2016

Studi ini dilakukan oleh Hedegaard *et al*¹⁰ pada tahun 2016 dengan menganalisis data *sequencing* transkriptom dari 476 sampel yang terdiri dari 460 NMIBC dan 16 MIBC. Ekspresi yang dinilai sebanyak 8074 gen dan proses biologik termasuk siklus sel, keratin, uroplakin, transformasi epitelial mesenkimial, dan diferensiasi yang berkaitan dengan gen. Pasien dengan NMIBC diklasifikasikan menjadi 3 kategori sub-tipe yaitu kelas 1, kelas 2, dan kelas 3. Sub-tipe kelas 1 memiliki ekspresi gen yang tinggi pada siklus sel tahap awal dan dengan prognosis yang terbaik. Sub-tipe kelas 2 dapat dibagi menjadi 2a dan 2b. Sub-tipe kelas 2a memiliki ekspresi gen yang tinggi pada siklus sel tahap akhir dan dengan prognosis yang buruk. Sub-tipe kelas 2b kaya akan gen yang berhubungan dengan EMT (*epithelial-mesenchymal transition*), infiltrasi imunitas, dan

stem cell. Sub-tipe kelas 1 dan 2 memiliki ekspresi uroplakin yang tinggi, sedangkan kelas 3 menunjukkan tidak ditemukan adanya diferensiasi. Sub-tipe kelas 3 kaya akan *stem cells* dan sel basal dengan penanda gen *cluster of differentiation 44* (CD44).^{10,29}

b. Sub-tipe NMIBC risiko tinggi berdasarkan Van Kessel

Studi yang dilakukan oleh Van Kessel *et al*¹⁰ menemukan bahwa terjadi metilasi dari GATA2, TBX2, TBX3, dan ZIC4 dan mutasi FGFR3, TERT, PIK3CA, dan RAS yang berhubungan dengan progresivitas dari NMIBC. Studi yang dilakukan pada 1239 pasien dengan NMIBC dari 6 negara di Eropa menunjukkan terdapat 57 kasus yang berkembang menjadi MIBC dengan ditemukan metilasi dan mutasi pada kasus tersebut. Grup NMIBC dengan risiko tinggi diklasifikasikan kembali menjadi baik, sedang, dan buruk berdasarkan mutasi dari FGFR3 dan metilasi dari GATA2.^{10,29}

c. Sub-tipe molekuler pada MIBC

Terdapat beberapa sistem sub-tipe molekuler dari MIBC yaitu berdasarkan *North Carolina University* (UNC), *MD Anderson* (MDA), dan *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), dan konsensus *European Association of Urology*. Klasifikasi MIBC berdasarkan UNC membagi menjadi 2 sub-tipe molekuler, MDA membagi menjadi 3 sub-tipe molekuler, TCGA membagi menjadi 4 sub-tipe molekuler, dan konsensus *European Association of Urology* membagi menjadi 6 sub-tipe molekuler. Kombinasi antara karakteristik dari setiap sub-tipe dan informasi klinis memberikan informasi yang penting dalam diagnosis, pengobatan, dan prognosis dari kanker kandung kemih.^{10,30-31}

c.1. Sub-tipe MIBC berdasarkan UNC

Analisis yang dilakukan oleh Damrauer *et al*¹⁰ pada 262 kasus MIBC derajat tinggi menunjukkan tingkat ekspresi yang berhubungan dengan diferensiasi epitelium seluruh kemih sehingga MIBC dibagi menjadi 2 sub-tipe menjadi luminal dan basal. Tumor MIBC luminal biasanya menunjukkan gambaran histopatologik berbentuk papiler dan terdapat ekspresi penanda seperti uroplakin, CK20, CDH1, FGFR3, gen pada siklus sel tahap awal, dan reseptor estrogen (ER). Tumor basal mengekspresikan penanda dari lapisan basal dari urotelium seperti CD44, CK5, sitokeratin 6B (CK6B), dan CK14.^{10,12,30}

c.2. Sub-tipe MIBC berdasarkan MDA

Penelitian pada tahun 2014 dari Pusat Kanker MD Anderson menganalisis mRNA dari 73 pasien dengan MIBC. Analisis ini membagi menjadi 3 sub-tipe yaitu luminal, *p53-like* dan basal. Sub-tipe luminal kaya akan penanda epitelial seperti *PPAR-γ*, reseptor estrogen, mutasi FGFR3, dan kaya akan ekspresi FGFR3. Sub-tipe ini memiliki prognosis yang baik dibandingkan dengan sub-tipe lainnya. Profil mRNA dari sub-tipe *p53-like* dan luminal sama, tetapi gen *p53 wild-type* sangat aktif pada sub-tipe *p53-like*. Sub-tipe *p53-like* resisten terhadap pengobatan kemoterapi neoadjuvan. Hal ini menunjukkan bahwa gen *p53* memegang peranan penting dalam kemoterapi. Sub-tipe basal dari MIBC sangat mengekspresikan diferensiasi penanda sel skuamosa dan *p63*. Sub-tipe ini juga memiliki sifat yang lebih invasif dan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dari sub-tipe lainnya.^{10,28}

c.3. Sub-tipe MIBC berdasarkan TCGA

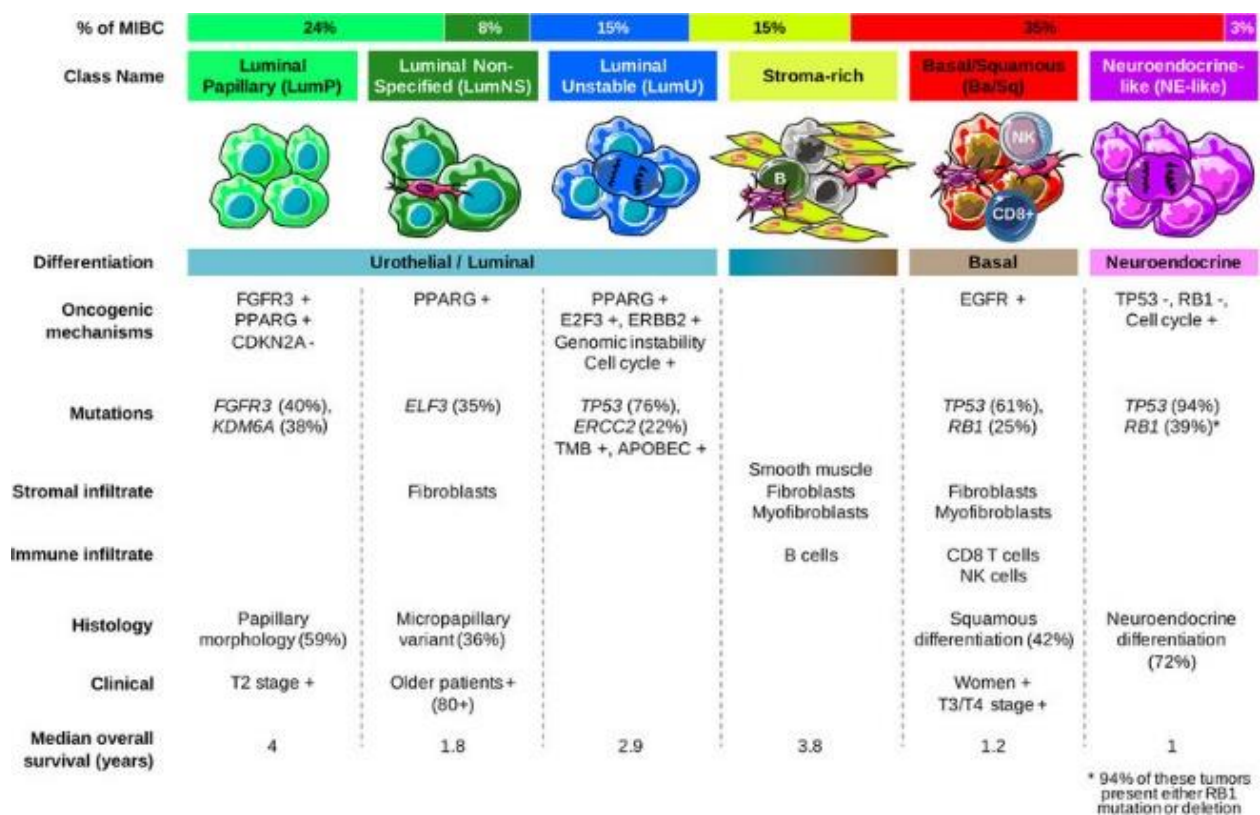
Studi TCGA tahun 2014 dari data genetik 129 kasus MIBC membagi menjadi 4 sub-tipe molekuler yaitu Klaster I, Klaster II, Klaster III, dan Klaster IV. Klaster I memiliki gambaran utama yaitu bentuk papiloma yang kaya akan mutasi gen FGFR3. Klaster I dan II kaya akan ekspresi GATA3, FOXA1, uroplakin 3A (UPK3A), mutasi *tubulin beta-2 chain* (TBB2), dan *estrogen receptor 2* (ESR2). Klaster III kaya akan ekspresi epitelial, sel prekursor, dan keratin. Klaster IV mirip seperti klaster III disertai dengan gen stroma dan EMT.^{10,12}

Studi lanjutan dari TCGA tahun 2017 mengklasifikasikan 412 kasus MIBC menjadi 5 sub-tipe yaitu *luminal*, *luminal-infiltrated*, *basal-squamous*, *neural*, dan *luminal-papillary*. Sub-tipe luminal, *luminal-infiltrated*, dan *luminal-papillary* kaya akan ekspresi penanda gen luminal seperti sitokeratin CK20, GATA3, uroplakin 1A (UPK1A), uroplakin 2 (UPK2), dan FGFR3. Selain itu, sub-tipe *luminal-infiltrated* juga kaya akan ekspresi gen matriks ekstraseluler dan otot polos. Sub-tipe *basal-squamous* kaya akan gen epitelium seperti CK5, CK6A, CD44, dan gen penanda imun seperti *C-X-C motif chemokine ligand 11* (CXCL11) dan *L1 cell adhesion molecule* (L1CAM). Sub-tipe *neural* kaya akan ekspresi gen diferensiasi neural.^{10,32}

c.4. Sub-tipe MIBC berdasarkan konsensus *European Association of Urology*

Berdasarkan konsensus internasional tahun 2019, Kamoun *et al*³⁰ membagi 6 sub-tipe molekuler dari 1750 kasus MIBC. Sub-tipe tersebut adalah *luminal papillary* (LumP), *luminal nonspecified* (LumNS), *luminal unstable* (LumU), *stromal-rich*, *basal/squamous* (Ba/Sq), dan *neuroendocrine-like* (NE-like). Mutasi yang paling banyak ditemukan adalah gen seperti *cyclin dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A), *FGFR3*, *proliferator-activated receptor gamma* (PPARG), *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2; ERBB2), TP53, *E2F transcription factor 3* (E2F3), dan RB1. Sub-tipe LumP menunjukkan mutasi yang didominasi oleh

FGFR3 dan CDKN2A. Sub-tipe LumNS didominasi oleh penyimpangan dari gen PPARG. Sub-tipe LumU merupakan sub-tipe yang paling banyak ditemukan mutasi yaitu TP53, *excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2* (ERCC2), PPARG, amplifikasi pada bagian 6p22.3 yang mengandung gen E2F3 dan *SRY-box transcription factor 4* (SOX4), dan ditemukan juga overekspresi dari HER2. Sub-tipe *stroma-rich* menunjukkan overekspresi dari gen otot polos, miofibroblast, fibroblast, dan endotelial. Sub-tipe Ba/Sq banyak ditemukan mutasi yang terjadi pada gen TP53 dan RB1 yang berhubungan dengan delesi dari 3p14.2. Sub-tipe NE-like juga menunjukkan mutasi dan penyimpangan gen TP53 dan RB1 (Gambar 9).^{7,33}



Gambar 9. Klasifikasi Sub-tipe Molekuler Konsensus *European Association of Urology*.³²

Pemilihan klasifikasi sub-tipe molekuler NMIBC dan MIBC

Klasifikasi sub-tipe molekuler NMIBC dan MIBC memiliki beberapa versi dalam beberapa tahun terakhir. Klasifikasi tersebut umumnya memiliki model molekuler yang mirip dan yang membedakannya adalah tampilan sebagai NMIBC dan MIBC.³² Klasifikasi sub-tipe

molekuler yang disarankan pada NMIBC adalah klasifikasi UROMOL. Klasifikasi ini sudah mencakup faktor prediktif, proses biologis tumor, dan pemilihan terapi yang sesuai.²⁹ Klasifikasi sub-molekuler yang disarankan pada MIBC adalah klasifikasi konsensus *European Association of Urology*. Klasifikasi ini sudah diterapkan di buku *WHO Urinary and Male Genital Tumours* edisi ke-

5 tahun 2022. Klasifikasi sub-molekuler ini memiliki potensi yang sangat besar untuk mengidentifikasi penanda yang relevan secara klinis dalam membantu pemilihan terapi yang sesuai.^{32,34}

Terapi kanker kandung kemih secara umum

1. Terapi NMIBC

Pada umumnya NMIBC didiagnosis berdasarkan pemeriksaan sistoskopi dan kemudian dilakukan *transurethral resection of the bladder tumor* (TURBT). Hasil tindakan TURBT kemudian dievaluasi untuk menentukan derajat histopatologik dan stadium dari tumor, kelenjar getah bening, dan metastasis (TNM) berdasarkan panduan dari WHO. Pasien dengan NMIBC dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok risiko yaitu rendah, sedang, dan tinggi berdasarkan jumlah tumor, ukuran tumor, kemungkinan rekurensi, stadium tumor, stadium CIS, dan derajat tumor (Tabel 1). Pasien dengan NMIBC risiko rendah dapat diberikan kemoterapi intravesika (Mitomysin-C, Epirubisin) selama 24 jam setelah dilakukan tindakan TURBT. Tindakan ini secara signifikan dapat mengurangi risiko rekurensi yang terjadi selama 3 bulan pertama. Pasien dengan risiko sedang dan tinggi dapat diberikan vaksinasi BCG yang dilemahkan dari *strain Mycobacterium bovis*. Pemberian vaksinasi ini dapat mengurangi rekurensi sebesar 37%. Pemberian vaksinasi ini tidak selalu berhasil dan dapat mengalami kegagalan. Risiko kekambuhan pada pasien dengan kegagalan vaksinasi BCG bervariasi sekitar 35% kasus.^{6,12}

Tabel 1. Kelompok risiko pasien dengan terapi NMIBC.¹²

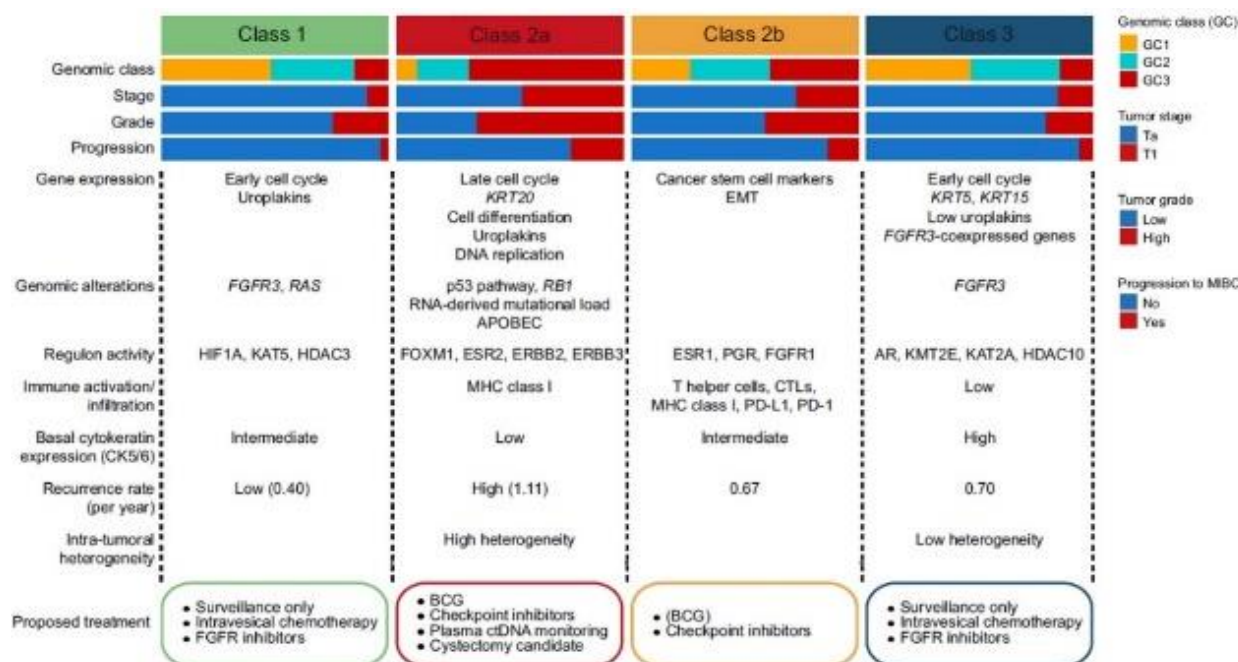
Kelompok risiko	Karakteristik patologi
Rendah	Soliter, tumor derajat rendah (Ta) ukuran <3 cm Soliter, tumor derajat rendah (Ta) ukuran >3 cm
Sedang	Tumor multifokal derajat rendah (Ta) Tumor derajat rendah yang rekuren dalam 1 tahun setelah tindakan TURBT Tumor derajat tinggi ukuran <3 cm Tumor derajat tinggi ukuran >3 cm atau multifokal Tumor T1 Multifokal, tumor derajat rendah yang rekuren dan besar (ukuran >3 cm)
Tinggi	CIS Gagal terapi BCG Invasi limfovaskuler Varian histopatologik Keterlibatan uretra prostatik

2. Terapi MIBC

Radikal sistektomi dan pemberian kemoterapi NAC merupakan baku emas dari terapi MIBC yang tidak mengalami metastasis. Terapi sistemik NAC dapat merupakan kombinasi dari methotrexate, vinblastine, doxorubicin dan cisplatin atau kombinasi antara cisplatin dengan gemcitabine. Harapan hidup dapat meningkat sekitar 40% pada pasien yang mendapatkan terapi NAC. Terapi ini dapat digunakan untuk mengurangi ukuran tumor dan mencegah terjadinya metastasis. Meskipun terapi NAC ini cukup efektif, terdapat kondisi cisplatin ini mengalami resistensi sehingga diperlukan terapi penggantinya. Terapi yang digunakan adalah *immune checkpoint inhibitor* (ICIs) yang menargetkan PD-L1 (atezolizumab, avelumab, dan durvalumab) atau PD-1 (nivolumab dan pembrolizumab). Hanya sekitar 20-25% yang merespon positif terhadap terapi ICIs.^{6,12}

Terapi berdasarkan sub-tipe molekuler

Karakteristik biologik yang berbeda dari setiap sub-tipe molekuler NMIBC berdasarkan UROMOL 2016 memerlukan intervensi yang berbeda-beda. Sub-tipe kelas 2a yang memiliki karakteristik mutasi RNA yang tinggi sehingga terjadi peningkatan beban neoantigen. Kondisi ini menyebabkan imunoterapi bermanfaat untuk sub-tipe kelas 2a. *Checkpoint inhibitor* diketahui sangat efektif terhadap tumor yang memiliki beban mutasi yang tinggi. Pemberian terapi ICIs pada sub-tipe 2b diketahui sangat efektif terutama Pembrolizumab yang sudah disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) untuk pasien NMIBC yang berisiko tinggi tidak merespon terhadap terapi BCG. Mutasi FGFR3 banyak ditemukan pada sub-tipe kelas 1 dan 3 sehingga pemberian terapi FGFR3 inhibitor diharapkan memiliki dampak yang signifikan. Kemoterapi intravesika dapat direkomendasikan pada NMIBC sub-tipe kelas 3 dan 1. Beberapa studi menunjukkan tumor dengan ekspresi PD-L1 yang tinggi memiliki risiko resistensi terhadap terapi BCG. Sub-tipe 2b memiliki ekspresi PD-L1 tertinggi sehingga berisiko tidak merespon terhadap terapi BCG. Hubungan antara PD-L1 dan respon terapi BCG masih memerlukan studi yang lebih banyak untuk mengetahui mekanisme yang terjadi (Gambar 10).²⁹



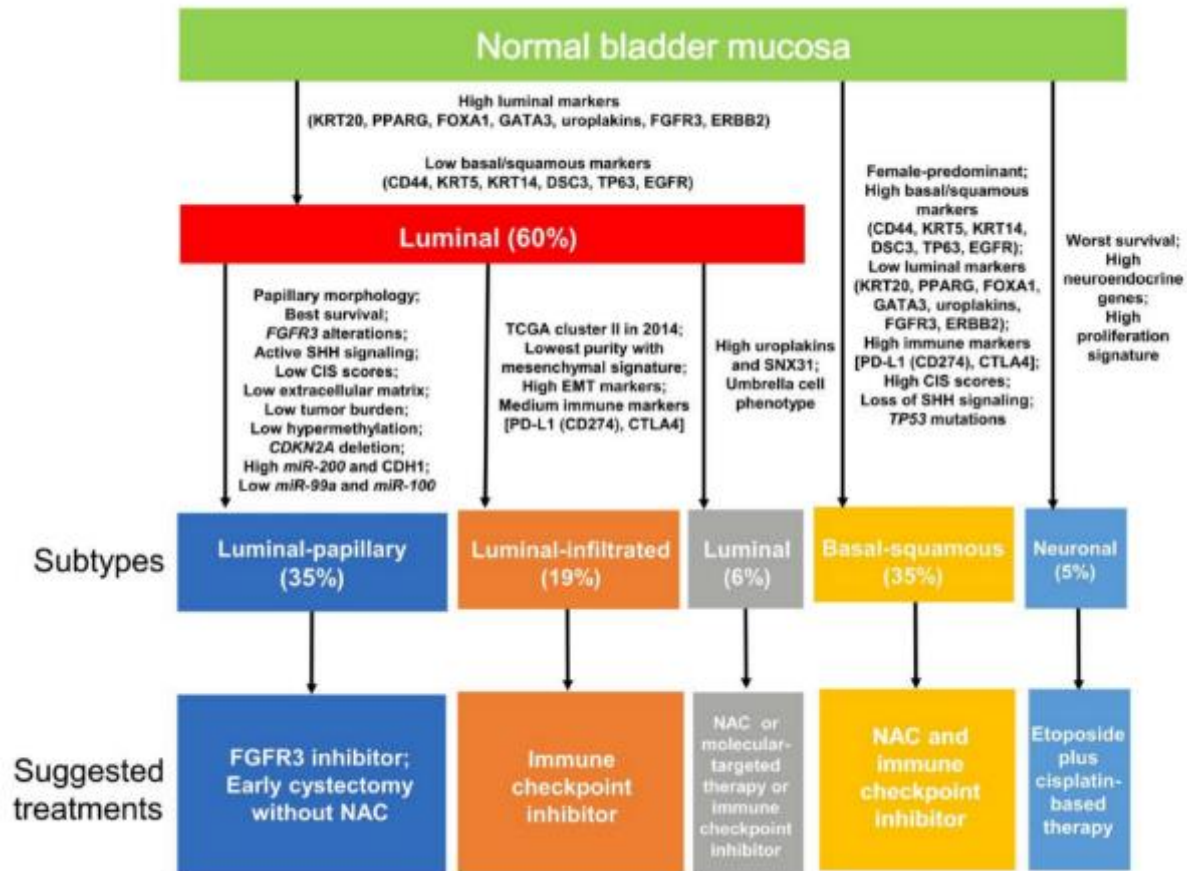
Gambar 10. Terapi NMIBC Berdasarkan Sub-tipe Molekuler UROMOL 2016.²⁹

Klasifikasi sub-tipe molekuler MIBC berdasarkan TCGA merekomendasikan terapi yang berbeda pada setiap sub-tipenya. Sub-tipe *luminal papillary* didominasi oleh mutasi *FGFR3* sehingga disarankan untuk pemberian terapi *FGFR3* inhibitor dan sistektomi dini tanpa pemberian NAC. Sub-tipe *luminal-infiltrated* mengekspresikan penanda EMT dan penanda imun yang cukup tinggi sehingga lebih direkomendasikan untuk pemberian terapi ICIs. Sub-tipe luminal dapat diberikan terapi NAC atau terapi target molekuler atau ICIs. Sub-tipe *basal-*

squamous berhubungan dengan diferensiasi sel skuamosa dan ekspresi basal keratin. Sub-tipe ini direkomendasikan untuk diberikan terapi NAC dan ICIs. Sub-tipe neural merupakan sub-tipe dengan luaran klinis yang terburuk yang ditandai dengan mutasi pada *TP53* dan *RB1*. Terapi pada sub-tipe ini adalah dengan pemberian etoposide dan terapi berbasis cisplatin (Gambar 11). Klasifikasi sub-tipe molekuler MIBC berdasarkan konsensus *European Association of Urology* tidak jauh berbeda dengan terapi yang direkomendasikan oleh TCGA (Tabel 2).^{15,32}

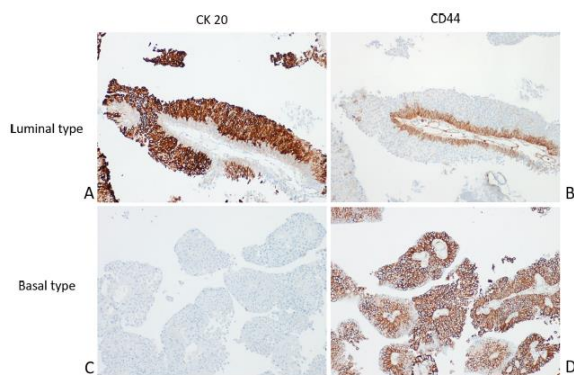
Tabel 2. Terapi MIBC Berdasarkan Sub-tipe Molekuler Konsensus *European Association of Urology*.³²

	Luminal-papillary	Luminal nonspecified (8%)	Luminal unstable (15%)	Stroma-rich (15%)	Basal-squamous (35%)	Neuroendocrine-like (3%)
Imunohistokimia	GATA3, FOXA1, FGFR3, CK20, Uroplakin 2	GATA3, FOXA1, FGR3, CK20, Uroplakin 2	GATA3, FOXA1, FGR3, CK20, Uroplakin 2	Vimentin, desmin, SMA	Ck5/6, ck14, desmoglein 3, STAT3	INSM1, Synaptophysin, Chromogranin, CD566
Terapi target potensial	Risiko rendah, inhibitor FGFR3, kurang sensitif NAC	Respon terhadap ICI, kurang sensitif NAC	Respon terhadap ICI, sensitif NAC	Tidak spesifik	Respon terhadap ICI, inhibitor EGFR, Cisplatin NAC	Respon terhadap ICI, kemoterapi kombinasi
Terminologi tambahan	Lund Uro A MDA luminal TCGA luminal-papillary UNC luminal	Lund Uro C MDA p53-like and luminal TCGA luminal UNC luminal	Lund genomically unstable MDA luminal TCGA luminal UNC luminal	Lund mesenchymal-like MDA p53-like TCGA basal-squamous UNC basal	Lund basal-squamous infiltrated//Uro B MDA basal TCGA basal-squamous UNC basal	Lund small cell/NE-like TCGA neuronal UNC basal



Gambar 11. Terapi MIBC Berdasarkan Sub-tipe Molekuler TCGA.¹⁵

Imunohistokimia sebagai surrogate pemeriksaan molekuler

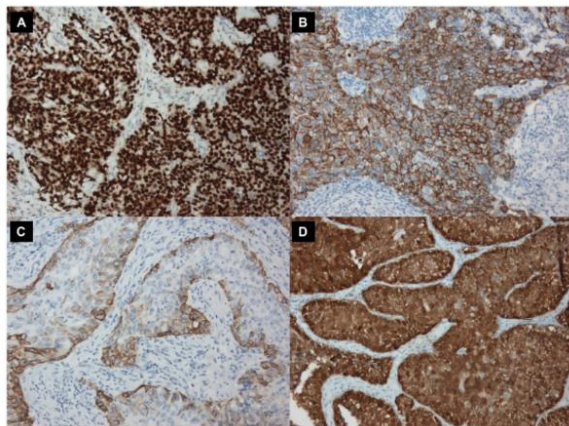


Gambar 12. Pemeriksaan Imunohistokimia pada NMIBC. A. Sub-tipe Luminal Positif terhadap CK20 dan, B. Positif Terbatas di Lapisan Basal terhadap CD44. C. Sub-tipe Basal Negatif terhadap CK20 dan, D. Positif Difus terhadap CD44.³⁵

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui peran pemeriksaan imunohistokimia terhadap penentuan sub-tipe

molekuler dari kanker kandung kemih. Penelitian De Carlo *et al*³⁵ pada tahun 2022 menggunakan penanda CK20 dan CD44 pada NMIBC. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan CK20 positif pada tumor dengan sub-tipe luminal dan CD44 positif difus pada tumor dengan sub-tipe basal (Gambar 12). Penelitian Terlević *et al*³⁶ tahun 2023 menggunakan GATA3, CK5/6, dan p16 sebagai penanda pada MIBC. Hasil penelitian tersebut menunjukkan GATA3 positif kuat pada sub-tipe luminal dan CK5/6 positif kuat pada sub-tipe basal. Sub-tipe luminal kemudian dibagi menjadi sub-tipe *luminal papillary* dan sub-tipe *luminal unstable* dengan menggunakan penanda p16. Hasil penelitian tersebut menunjukkan sub-tipe *luminal papillary* negatif terhadap penanda p16 dan sub-tipe *luminal unstable* positif kuat terhadap penanda p16 (Gambar 12).^{35,36} Choi *et al* dan Rebola *et al*³² merekomendasikan 2 penanda untuk membedakan sub-tipe luminal dan basal yaitu CK20 dan CK5/6. Sub-tipe luminal akan positif terhadap penanda CK20 dan negatif terhadap

CK5/6 dan sub-tipe basal akan positif terhadap penanda CK5/6 dan negatif terhadap CK20.³²



Gambar 13. Pemeriksaan Imunohistokimia pada MIBC. A. Sub-tipe *Luminal Papillary* Positif Kuat terhadap GATA3. B. Sub-tipe Basal/Squamous Positif Kuat terhadap CK5/6. C. Pola CK5/6 pada Basal Sub-tipe *Luminal Papillary*. D. Sub-tipe *Luminal Unstable* Positif Kuat terhadap p16.³⁶

Berdasarkan perkembangan diagnostik yang pesat, kanker kandung kemih saat ini telah dapat diklasifikasikan secara molekuler. Klasifikasi ini akan berkaitan dengan prognosis dan pemilihan terapi kanker. Bagi laboratorium diagnostik yang belum memiliki modalitas molekuler yang maju, saat ini telah banyak penelitian yang mencoba mengembangkan pemeriksaan imunohistokimia sebagai *surrogate* pemeriksaan molekuler, walaupun jumlahnya masih sangat terbatas. Diharapkan pemahaman mengenai perkembangan klasifikasi molekuler kanker kandung kemih dapat membantu dokter spesialis patologi anatomik dalam mendiagnosis dan menunjang penatalaksanaan pasien yang lebih baik.

RINGKASAN

Klasifikasi molekuler memberikan pandangan baru mengenai terapi pada pasien dengan kanker kandung kemih. Data penunjang seperti derajat, stadium, serta informasi molekuler dapat digunakan untuk membantu menentukan klasifikasi molekuler. Potensi klasifikasi molekuler ini diharapkan dapat membantu menentukan terapi yang tepat. Terapi yang tepat diharapkan mampu menurunkan angka rekurensi dan progresivitas dari kanker kandung kemih. Penelitian lebih lanjut masih sangat perlu dilakukan agar penentuan terapi dan prognosis dapat lebih akurat sehingga kualitas

hidup pasien dengan kanker kemih dapat meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci.*2020;8:15.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*2021;71:209–49.
3. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. *Eur Urol.*2023;84:176–90.
4. WHO. Indonesia GLOBOCAN 2020 [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
5. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia, Direktorat Jendral Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2015. Jakarta: PDSPA;2015.
6. Minoli M, Kiener M, Thalmann GN, Kruithof-de Julio M, Seiler R. Evolution of urothelial bladder cancer in the context of molecular classifications. *IJMS.* 2020;21:5670.
7. WHO. WHO classification of tumours: urinary and male genital tumours. 5ed. IARC;2022. p. 24, 132-65.
8. Tran L, Xiao JF, Agarwal N, Duex JE, Theodorescu D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.*2021;21:104–21.
9. Mushtaq J, Thuraiaraja R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery (Oxford).*2019;37:529–37.
10. Zhu S, Yu W, Yang X, Wu C, Cheng F. Traditional classification and novel subtyping systems for bladder cancer. *Front Oncol.*2020;10.
11. Crabb SJ, Douglas J. The latest treatment options for bladder cancer. *Br Med Bull.*2018;128:85–95.
12. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers.*2017;3:17022.
13. Batista R, Vinagre N, Meireles S, Vinagre J, Prazeres H, Leão R, et al. Biomarkers for

- bladder cancer diagnosis and surveillance: a comprehensive review. *Diagnostics*.2020;10:39.
14. Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, Ashour ME, Alharayzah MJ. A review of the etiology and epidemiology of bladder cancer: all you need to know. *Cureus*.2022.
15. Inamura K. Bladder cancer: new insights into its molecular pathology. *Cancers*.2018;10:100.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 958-59.
17. Martinez VG, Munera-Maravilla E, Bernardini A, Rubio C, Suarez-Cabrera C, Segovia C, et al. Epigenetics of bladder cancer: where biomarkers and therapeutic targets meet. *Front Genet*.2019;10:1125.
18. Porten SP. Epigenetic alterations in bladder cancer. *Curr Urol Rep*.2018;19:102.
19. Liu Y, Yang Q. The roles of EZH2 in cancer and its inhibitors. *Med Oncol*.2023;40:167.
20. Casciello F, Windloch K, Gannon F, Lee JS. Functional role of g9a histone methyltransferase in cancer. *Front Immunol*. 2015;6.
21. Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci*.2020;25:1058–109.
22. Qiu H, Makarov V, Bolzenius JK, Halstead A, Parker Y, Wang A, et al. Kdm6a loss triggers an epigenetic switch that disrupts urothelial differentiation and drives cell proliferation in bladder cancer. *Cancer Res*.2023;83:814–29.
23. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology*.2019;74:112–34.
24. Takahara T, Murase Y, Tsuzuki T. Urothelial carcinoma: variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes. *Pathology*.2021;53:56–66.
25. Black AJ, Black PC. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res TCR*. 2020 Oct;9:6565–75.
26. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, Fernandez MI, Kassouf W, Choudhury A, et al. What is the significance of variant histology in urothelial carcinoma? *European Urology Focus*.2020;6:653–63.
27. Comp  rat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol*.2018;15:143–54.
28. Fong MHY, Feng M, McConkey DJ, Choi W. Update on bladder cancer molecular subtypes. *Transl Androl Urol*.2020;9:2881–9.
29. Linskrog SV, Prip F, Lamy P, Taber A, Groeneveld CS, Birkenkamp-Demtr  der K, et al. An integrated multi-omics analysis identifies prognostic molecular subtypes of non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun*. 2021;12:2301.
30. McConkey DJ, Choi W. Molecular subtypes of bladder cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:77.
31. Schwarzova L, Varchulova Novakova Z, Danisovic L, Ziaran S. Molecular classification of urothelial bladder carcinoma. *Mol Biol Rep*. 2023;50:7867–77.
32. Lopez-Beltran A, Cimadamore A, Montironi R, Cheng L. Molecular pathology of urothelial carcinoma. *Hum Pathol*.2021;113:67–83.
33. Kamoun A, de Reyni  s A, Allory Y, Sj  dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2020;77:420–33.
34. Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cimadamore A, Tsuzuki T, et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica*. 2023;1–9.
35. De Carlo C, Valeri M, Corbitt DN, Cieri M, Colombo P. Non-muscle invasive bladder cancer biomarkers beyond morphology. *Front Oncol*. 2022;12:947446.
36. Terlevi   R, Ulamec M,   timac G, Murg  i   J, Kru  lin B. Molecular classification of muscle-invasive bladder cancer based on a simplified immunohistochemical panel using GATA3, CK5/6 and p16. *Biomol Biomed*. 2023.