

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan keganasan saluran cerna tersering di dunia. Menurut data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN), *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2020, KKR menempati urutan ke-3 sebesar 10% dengan jumlah kasus baru 1,9 juta, setelah kanker paru dan kanker payudara serta menempati urutan ke-2 sebagai penyebab kematian akibat kanker sebesar 9,4% dengan jumlah kasus 935.173 kematian, setelah kanker paru.¹

Kejadian KKR di Indonesia menempati urutan ke empat setelah kanker payudara, kanker serviks dan kanker paru serta urutan ke-5 sebagai penyebab kematian akibat kanker. Berdasarkan data Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Litbangkes) tahun 2019 di RS. Kanker Dharmis, KKR menempati urutan ke-4 sebesar 9,88% setelah kanker payudara disusul kanker serviks dan kanker paru.² Dari data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan adanya peningkatan angka kejadian KKR yaitu terdapat 110 pasien pada tahun 2017 meningkat menjadi 200 pasien pada tahun 2019.^{3,4}

Permasalahan yang sering terjadi pada KKR berkaitan dengan perbedaan perangai biologi tumor. Tumor dengan stadium yang sama dapat memberikan gambaran klinis dan prognosis yang berbeda.⁵ Selama beberapa dekade terakhir penelitian terhadap kanker mengalami perubahan yang sebelumnya berfokus pada sel kanker bergeser kearah lingkungan mikro tumor dan interaksi kompleks diantara sel tersebut.⁶

Karsinoma kolorektal terjadi akibat interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Perubahan genetik dikaitkan dengan perkembangan sel kanker mulai dari adanya mutasi tingkat kromosomal, mutasi pada tingkat gen dan lainnya.⁷ Namun perkembangan sel kanker dan respon terhadap terapi dikaitkan dengan lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel kanker.^{8,9}

Lingkungan mikro tumor (LMT) terdiri dari sel tumor, sel stroma, faktor tropik, serta matriks ekstraseluler (MES). Lingkungan mikro yang mendukung

akan mengakibatkan sel kanker bertumbuh secara progresif. Interaksi antara sel tumor dan lingkungan mikronya diibaratkan seperti 'benih' dan 'tanah'.¹⁰ Sel stroma menjadi faktor penting dalam invasi dan metastasis tumor. Salah satu komponen utama sel stroma adalah fibroblas.⁶

Fibroblast yang aktif pada LMT disebut *Cancer Associated Fibroblast* (CAFs).¹¹ Fibroblas normal berperan penting dan aktif selama proses peradangan, penyembuhan luka serta fibrosis dan akan mengalami apoptosis setelah penyembuhan tercapai. Namun pada sel kanker CAFs tetap aktif secara terus menerus sehingga mengakibatkan perkembangan yang signifikan pada sel kanker.⁶ Hal ini dikaitkan dengan hubungan timbal balik yang dimilikinya dengan sel tumor.

Sel tumor akan mensekresikan suatu protein yang akan mengaktivasi CAFs, sementara CAFs juga akan mensekresikan protein lain yang akan mendukung pertumbuhan dan progresi sel tumor.¹² Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Raudenska, M (2020) menunjukkan bahwa CAFs berkontribusi terhadap pertumbuhan tak terbatas, angiogenesis, invasi, metastasis dan resistensi terhadap terapi.¹³ Akan tetapi pada suatu keadaan CAFs juga dapat berperan menekan pertumbuhan sel tumor tertentu pada tahap awal perkembangan tumor.¹⁴

Cancer Associated Fibroblast memiliki ciri khas yang berbeda dibanding dengan fibroblas normal. *Cancer Associated Fibroblast* memiliki heterogenitas asal, fenotipe, dan fungsi yang sangat bervariasi antara individu yang berbeda, jenis tumor yang berbeda, atau bahkan pada individu yang sama.¹⁵ . Sehingga hal ini yang mungkin dapat mengakibatkan CAFs memberikan gambaran yang berbeda pada jenis tumor yang berbeda atau bahkan pada tumor yang sama. Berdasarkan morfologinya CAFs dibagi menjadi dua yaitu CAFs matur dan immatur. Penelitian yang dilakukan pada *Esophageal Squamous Cell Carcinoma* menunjukkan bahwa fenotip CAFs immatur secara histologi berkorelasi dengan prognosis yang buruk dan berhubungan dengan densitas pembuluh darah, peningkatan *Tumor-Associated Macrophage* (TAM) dan transisi epitelial-mesenkim.¹⁶

Cancer Associated Fibroblast pada jaringan tumor dapat dideteksi dengan menggunakan penanda. Penanda CAFs diantaranya seperti *alpha smooth*

muscle actin (α -SMA), *fibroblast activation protein* (FAP), S100A4, *platelet-derived growth factor receptors* (PDGFR α/β) atau vimentin.¹⁷ Protein α -SMA dan FAP merupakan penanda yang paling banyak dan paling sering digunakan, namun penanda α -SMA telah terbukti tidak dapat digunakan sendiri atau diperlukan kombinasi dengan penanda lain karena penanda α -SMA juga dapat diaktivasi di otot polos kolon, sehingga memungkinkan terjadinya hasil positif palsu.^{12,18} *Fibroblast Activation Protein Alpha* merupakan penanda yang tersebar luas pada CAFs, sejauh ini FAP menjadi salah satu target terapi yang paling menjanjikan.¹⁷ Berbeda halnya dengan α -SMA, FAP merupakan penanda yang secara khusus diekspresikan dalam stroma terkait kanker.¹⁹

Hubungan antara ekspresi FAP dengan variabel klinikopatologi, termasuk kelangsungan hidup pasien tergantung pada jenis tumor, tetapi penelitian lebih lanjut belum dilakukan. Dalam suatu studi-analisis yang melibatkan 15 studi yang menilai ekspresi FAP diantaranya termasuk KKR dengan imunohistokimia (IHK) menyimpulkan bahwa FAP positif ditemukan pada 50-100% pasien. Pada FAP ekspresi lebih tinggi dikaitkan dengan lebih tingginya invasi tumor lokal, peningkatan risiko metastasis kelenjar getah bening (KGB) serta penurunan kelangsungan hidup.²⁰

Pada KKR, ekspresi tinggi FAP pada sel stroma ditemukan pada stadium awal penyakit. Ekspresi tinggi FAP pada pasien dengan tumor stadium lanjut dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk dan pada pasien stadium menengah setelah dilakukan kemoradioterapi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.²⁰ Namun sebuah studi retrospektif pada kanker pankreas oleh Park, H *et al* (2017) menunjukkan bahwa ekspresi tinggi FAP dikaitkan dengan peningkatan keseluruhan harapan hidup, sebaliknya ekspresi rendah FAP berkorelasi positif dengan penurunan harapan hidup.²¹ Penelitian lain pada kanker payudara juga menunjukkan peningkatan prognosis pada pasien dengan stroma positif FAP.²⁰

Pada karsinoma kolorektal terdapat beberapa variabel yang menjadi dasar dalam menentukan jenis terapi, prognosis serta kelangsungan hidup pasien. Variabel tersebut diantaranya dinilai dari gambaran histopatologi seperti kedalaman invasi, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular (LVI) serta

keterlibatan kelenjar getah bening.³ Semakin tinggi kedalam invasi dikaitkan dengan semakin buruknya prognosis pasien KKR, hal tersebut menandakan sel kanker telah mencapai lapisan yang lebih dalam. Derajat diferensiasi menggambarkan seberapa cepat perkembangan dari sel kanker sehingga derajat diferensiasi yang tinggi berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Serta adanya LVI dan keterlibatan KGB menjadi penentu terapi serta prognosis dan kelangsungan hidup pasien.^{3,4,5}

Berdasarkan pedoman penatalaksanaan KKR menurut klasifikasi TNM yang disetujui oleh *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*, bahwa terapi tambahan tidak direkomendasikan pada KKR stadium rendah (stadium I atau stadium II dengan risiko rendah) setelah terapi radikal. Hal ini berdasarkan teori pasien KKR stadium tersebut dapat sembuh total dan memiliki kelangsungan hidup jangka panjang.²²

Namun berdasarkan nilai rata-rata *survival rate* pasien KKR yang telah menjalani terapi pembedahan terlihat adanya rekurensi dalam 4 tahun pasca bedah. Selain itu, ditemukan metastasis ke hati pada sepertiga pasien yang rekuren.²³ Oleh karena itu stadium TNM saja tidak bisa menjadi penanda kewaspadaan awal untuk rekurensi dan metastasis.²² Diperlukan variabel lain yang dapat membantu memprediksi penyakit KKR tersebut. Salah satu variabel yang mempengaruhi tumor adalah CAFs pada sel stroma kanker. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya CAFs dan sel kanker berinteraksi membentuk hubungan timbal balik apakah sebagai penekan pertumbuhan kanker atau mendukung sel kanker tersebut.

Merujuk dari latar belakang diatas, KKR memiliki insiden tergolong tinggi dan salah satu penyebab kematian terbanyak, serta tingkat rekurensi dan metastasis yang dapat terjadi pasca tatalaksana dan adanya keterlibatan lingkungan mikro tumor dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Maka penulis tertarik untuk mempelajari lebih lanjut bagaimana ekspresi FAP sebagai salah satu penanda CAFs pada KKR berdasarkan gambaran histopatologi yang didasarkan pada klasifikasi TNM yaitu kedalaman invasi, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah penulis paparkan diatas, maka didapat rumusan masalah yaitu bagaimanakah derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* karsinoma kolorektal ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* karsinoma kolorektal

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik serta gambaran histopatologi pasien karsinoma kolorektal.
2. Mengetahui derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* di *Invasion front* Karsinoma Kolorektal.
3. Mengetahui derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* menurut kedalaman invasi karsinoma kolorektal.
4. Mengetahui derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* menurut derajat diferensiasi karsinoma kolorektal.
5. Mengetahui derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* menurut invasi Limfovaskular (LVI) karsinoma kolorektal.
6. Mengetahui derajat ekspresi FAP pada *Cancer-Associated Fibroblast* menurut metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) Karsinoma Kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti. Selain itu, penelitian ini juga dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih pola berpikir kritis terhadap pemahaman akan ilmu pengetahuan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat menambah informasi ilmiah mengenai derajat ekspresi FAP pada CAFs karsinoma kolorektal menurut kedalaman invasi, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini dapat menambah pembendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Menambah sumber data baru dan pembandingan terhadap penelitian yang berkaitan dengan ekspresi FAP pada CAFs karsinoma kolorektal menurut kedalaman invasi, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular serta metastasis ke kelenjar getah bening.

1.4.5 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menambah informasi bagi masyarakat bahwa ada keterlibatan faktor lain diluar sel kanker yang menyebabkan peningkatan progresivitas sel kanker atau bahkan menghambat sel kanker. Selain itu penelitian ini juga dapat memberikan gambaran mengenai progresivitas kanker berdasarkan derajat ekspresi FAP pada CAFs karsinoma kolorektal.

