

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal (KKR) adalah kanker paling umum ke-tiga dan penyebab paling umum ke-empat kematian terkait kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2020, terdapat sekitar 1,9 juta kasus baru KKR yang didiagnosis dan 0,94 juta kematian akibat KKR di seluruh dunia. Insiden KKR di Indonesia pada tahun 2018, terdapat 19.113 kasus pada laki-laki dan 10.904 kasus pada perempuan. Jumlah kasus tersebut menjadikan KKR menempati posisi ke-empat kasus baru terbanyak di Indonesia setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru. ¹⁻³

Karsinoma kolorektal berasal dari jaringan epitel kolon atau rektum dan dapat berkembang di kolon proksimal, kolon distal atau rektum. Berdasarkan lokasinya, KKR memiliki sifat berbeda dalam hal perkembangan penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Perbedaan antara tumor ini dapat dikaitkan dengan asal anatomi, perkembangan, faktor karsinogenik yang berbeda, atau kombinasinya. ⁴

Kelangsungan hidup pasien dengan KKR tetap buruk meskipun diagnosis dan terapi telah ditingkatkan secara bertahap. Hal ini terutama dipengaruhi oleh resistensi obat, rekurensi, dan perkembangan penyakit dengan metastasis. Penyakit metastasis terjadi pada 15-20% dari KKR yang baru didiagnosis, dan kelangsungan hidup 5 tahun untuk penyakit stadium IV hanya 12%. Insiden rekurensi pada KKR metastatik berkisar antara 60% hingga 70% setelah reseksi. Kelangsungan hidup setelah kemoterapi adjuvan pada pasien KKR stadium III dengan metastasis kelenjar getah bening (KGB) berkisar sebesar 25%. ^{5,6}

Metastasis KGB dianggap sebagai faktor prognostik yang tidak diragukan untuk prediktor rekurensi penyakit dan kelangsungan hidup pada pasien dengan KKR. Status kelenjar getah bening pada pemeriksaan histopatologi merupakan elemen kunci untuk menentukan stadium penyakit saat ini. Status kelenjar ini juga faktor penting untuk menentukan manajemen lebih lanjut terutama penggunaan kemoterapi adjuvan setelah reseksi bedah. Kelenjar getah bening adalah elemen kunci dari sistem stadium TNM (*Tumor, Nodes, Metastases*) dan dianggap sebagai faktor signifikan untuk prediktor

kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup keseluruhan pada pasien KKR tanpa metastasis jauh.^{7,8}

Resistensi kemoradioterapi merupakan salah satu masalah utama yang berpengaruh terhadap kelangsungan hidup pasien KKR. Kemoradioterapi konvensional menargetkan sel yang membelah dengan cepat, sehingga tidak mengeliminasi sel-sel yang membelah dengan lambat seperti *cancer stem cells* (CSC). Upaya yang sedang berlangsung dalam menyelidiki strategi pengobatan baru untuk KKR termasuk memahami keterlibatan CSC.^{1,9}

Cancer stem cells adalah sekelompok sel tumor dengan karakteristik *stem cells*. *Cancer stem cells* pada KKR juga memiliki karakteristik biologis utama *stem cells*, termasuk potensi *self-renewal* dan diferensiasi *multi-directional*. *Cancer stem cells* dapat berperan dalam aktivasi abnormal dari jalur pensinyalan proliferasi, pembentukan neoplasma, metastasis, rekurensi, dan resistensi terapeutik.^{10,11}

Cancer stem cells secara *in vivo* dianggap sebagai hasil dari mutasi onkogenik pada genom *stem cells* normal atau progenitor, sehingga sel yang bermutasi tersebut memiliki beberapa perubahan genetik dan epigenetik yang mendisregulasi transduksi sinyal sel dan ekspresi gen. Transisi Epitel-Mesenkim (TEM) berperan dalam transformasi sel kanker non-CSC menjadi CSC sehingga sel-sel tersebut memiliki sejumlah sifat yang terkait dengan *stem cells*. Modulasi fenotipik terkait TEM mengubah ekspresi profil gen, metabolisme sel, polaritas sel, dan interaksi sel-sel dan sel-matriks, sehingga mendorong peningkatan motilitas atau migrasi CSC, pembentukan kelompokan sel tumor, perivascular *niche*, dan metastasis jauh oleh CSC.

12

Sejumlah penelitian telah menyarankan bahwa hipotesis CSC dapat menjadi model yang lebih akurat untuk menggambarkan perkembangan tumor dan rekurensi paska terapi. Hipotesis CSC mengikuti model hierarki, dimana hanya sebagian kecil sel di dalam tumor yang mampu memperbarui diri, berdiferensiasi, dan pada akhirnya mendorong pertumbuhan tumor. *Cancer stem cells* dianggap sebagai faktor pendorong heterogenitas intratumoral, metastasis kanker, dan resistensi radio/kemoterapi karena memiliki potensi diferensiasi *multilineage*.¹³⁻¹⁵

Cancer stem cells memiliki implikasi mendasar bagi biologi kanker dan implikasi klinis untuk penilaian risiko, deteksi dini, prognostik, dan pencegahan kanker. Hal-hal ini telah menjadi fokus penelitian yang intens sejak awal tahun 2000. *Cancer stem cells* mewakili populasi sel tumor yang heterogen dan tidak memiliki banyak target seluler spesifik yang menjadikan CSC sebagai tantangan besar untuk dieliminasi. Demikian pula, hubungan CSC dengan lingkungan mikrotumor (LMT) yang menciptakan kompleksitas yang lebih besar dalam mengembangkan strategi pengobatan baru.^{10,16-18}

Cancer stem cells meningkatkan kemampuan perbaikan kerusakan DNA, mengekspresikan protein anti-apoptosis, berada dalam fase G0 pada siklus sel sehingga menyebabkan resistensi terhadap terapi konvensional. Dari penelitian terbaru, disebutkan bahwa CSC dapat bertahan dan berkembang meskipun agen kemoterapi telah mengeliminasi sebagian besar tumor. Hipotesis dari penelitian lainnya menunjukkan bahwa setelah eliminasi CSC, kanker dapat mengalami regresi. Dengan demikian, identifikasi dan karakterisasi CSC dapat membantu pengembangan pengobatan yang terarah dan lebih efektif untuk kanker.^{19,20}

Penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi marka pada populasi CSC untuk membedakannya dari sebagian besar sel tumor dan untuk lebih memahami dasar molekuler, dimana CSC mempromosikan perkembangan tumor, metastasis, dan resistensi terapeutik. Pada KKR, berbagai marka CSC telah diidentifikasi, antara lain, CD133, CD29, CD24, CD44, CD166, EpCAM, dan ALDH1. Di antara marka ini, CD133 sekarang dianggap sebagai marka permukaan yang paling kuat untuk mengidentifikasi CSC pada KKR.^{1,5,21-25}

CD133 yang juga dikenal sebagai AC133 dan prominin-1 adalah antigen permukaan sel yang paling sering digunakan untuk mendeteksi dan mengisolasi CSC dari berbagai tumor padat, termasuk kolorektal, otak, pankreas, prostat, paru-paru, dan hati. Pada jaringan KKR, CD133 terlokalisasi pada permukaan apikal/endoluminal, sitoplasma, dan dalam lumen. Penggunaan CD133 sebagai salah satu marka CSC pada KKR sudah diterima secara luas.^{9,13,26,27}

CD133 dianggap sebagai indikator prediktif untuk KKR karena merupakan marka penting CSC. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi CD133 berkorelasi dengan lokasi tumor, metastasis KGB, invasi vaskular, invasi saraf, kelangsungan hidup, rekurensi, dan resistensi kemoterapi. Sebagian besar hasil penelitian ini mendukung hipotesis bahwa CD133 adalah marka yang penting untuk KKR.^{9,16}

Penelitian Imelda *et al.*, menyatakan bahwa ekspresi CD133 paling tinggi ditemukan pada kolon proksimal, dilanjutkan kolon distal, dan paling rendah pada rektum. Berbeda dengan penelitian Hong *et al.*, menyatakan bahwa ekspresi CD133 lebih tinggi di rektum dibandingkan di kolon. Sejalan dengan penelitian Tuba *et al.*, yang menyatakan bahwa ekspresi CD133 secara signifikan lebih tinggi pada tumor yang berlokasi di regio rektosigmoid.²⁸⁻³⁰

Penelitian Rezaee *et al.*, menyatakan bahwa ekspresi CD133 yang tinggi ditemukan pada 79,4% sampel tumor dengan keterlibatan KGB. Penelitian Kazama *et al.*, menyatakan bahwa ekspresi CD133 secara signifikan berhubungan dengan jumlah metastasis KGB. Penelitian Chen *et al.* menyatakan bahwa ekspresi CD133 pada tumor primer berhubungan dengan kategori T yang lebih tinggi, jumlah keterlibatan KGB, dan invasi vaskular. Akan tetapi pada penelitian Khalilullah *et al.*, tidak ditemukan ekspresi CD133 berhubungan secara signifikan dengan jenis kelamin, kedalaman invasi, dan keterlibatan KGB.^{16,31-33}

Berdasarkan uraian di atas, tentang pentingnya peran ekspresi CD133 pada progresivitas KKR yang mempengaruhi prognosis dan masih terdapat hasil yang bervariasi tentang ekspresi dan korelasinya dengan lokasi tumor dan keterlibatan KGB pada KKR. Berdasarkan hal tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi CD133 dengan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan ekspresi CD133 dengan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal?”

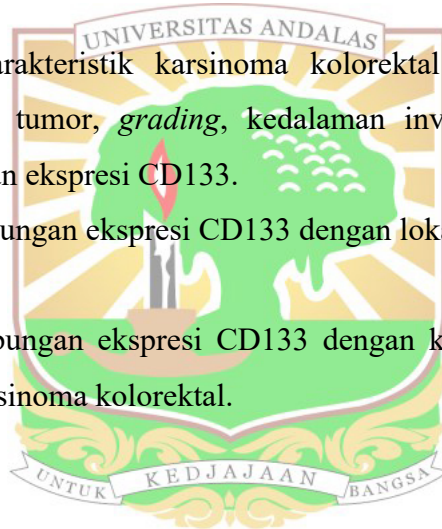
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi CD133 dengan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik karsinoma kolorektal berdasarkan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, *grading*, kedalaman invasi, keterlibatan kelenjar getah bening, dan ekspresi CD133.
2. Mengetahui hubungan ekspresi CD133 dengan lokasi tumor pada karsinoma kolorektal.
3. Mengetahui hubungan ekspresi CD133 dengan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah wawasan dan pengalaman tentang penilaian hubungan ekspresi CD133 dengan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait ekspresi CD133 pada karsinoma kolorektal.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai ekspresi CD133 dengan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam mempertimbangkan risiko rekurensi dan prognosis dari pasien karsinoma kolorektal.

