

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal (KKR) adalah tumor ganas berasal dari epitel yang melapisi mukosa dan kriпти kolorektal (Yantiss, 2014). Karsinoma kolorektal invasif didefinisikan sebagai infiltrasi sel tumor ganas melalui tunika muskularis mukosa ke submukosa dan/ atau jaringan lunak yang lebih dalam. Lebih dari 90% KKR adalah adenokarsinoma konvensional sedangkan sisanya sekitar 10% merupakan subtype histopatologik jarang lainnya (Yantiss RK, 2014).

Kejadian KKR terus meningkat dari tahun ke tahun, baik di dunia maupun di Indonesia. Angka kejadian KKR di dunia, menempati urutan ketiga terbanyak pada laki-laki dan kedua terbanyak pada perempuan (Ferlay *et al.*, 2012). Insidens laki-laki menderita KKR diperkirakan 25% lebih tinggi jika dibandingkan dengan perempuan dan lebih dari 90% kasus KKR terjadi pada laki-laki dan perempuan yang berusia diatas 50 tahun (Pande & Frazier, 2014). Angka kejadian KKR lebih tinggi di negara maju dibandingkan dengan negara berkembang, yaitu sebanyak 55% dari seluruh angka kejadian KKR di dunia berasal dari negara maju (Ferlay *et al.*, 2012). Data dari *American Cancer Society* menyatakan bahwa, di Amerika Serikat, KKR merupakan penyebab kematian ketiga terbanyak pada laki-laki dan perempuan serta diperkirakan KKR akan menyebabkan 50.630 kematian selama tahun 2018 (Siegel RL *et al.*, 2017). Di Indonesia, KKR menjadi kasus keganasan ketiga terbanyak setelah karsinoma payudara dan karsinoma paru serta penyebab kematian ketiga akibat kanker pada laki-laki dan penyebab kematian keempat akibat kanker

pada perempuan. Menurut data Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2005, kasus KKR di seluruh rumah sakit di Indonesia adalah 3.806 kasus (8,2% dari seluruh kasus keganasan) dan pada tahun 2006 adalah 3.442 kasus (8,11% dari seluruh kasus keganasan) (Hamdi *et al.*, 2015). Di Laboratorium Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas periode Januari 2009 sampai Desember 2011 didapatkan kasus KKR sebanyak 260 kasus dari 2703 kasus keganasan pada tahun yang sama (9,62%) dengan perbandingan laki-laki : perempuan adalah 1 : 1,18 (Hamdi *et al.*, 2015).

Secara global angka mortalitas akibat KKR ini terus meningkat dan angka kelangsungan hidup akibat penyakit ini cenderung menurun, terutama di negara berkembang (Pande & Frazier, 2014). Hal ini disebabkan karena beberapa hal, diantaranya penyakit ini umumnya didiagnosis pada stadium lanjut dan KKR merupakan penyakit heterogen yang memiliki gambaran klinik serta sub tipe histopatologik yang berbeda-beda sehingga prognosis dan respon terapi individual juga berbeda-beda, meskipun berada pada stadium patologik yang sama (Dehkordi & Safaee, 2012). Tingginya beban penyakit KKR di Indonesia menyebabkan terus dikembangkannya penelitian-penelitian untuk memahami karakteristik penyakit, dengan tujuan untuk memperbaiki manajemen terapi yang sesuai dengan karakteristik kejadian KKR di Indonesia.

Faktor risiko KKR seperti pola diet, riwayat keluarga dengan KKR atau polip adenomatosa dan riwayat penyakit inflamasi saluran cerna kronik diketahui berperan penting dalam karsinogenesis KKR. Karsinoma kolorektal diduga berkembang melalui 3 jalur utama yaitu instabilitas kromosom (*chromosomal instability*),

instabilitas mikrosatelit (*microsatellite instability*) dan *CpG island methylator phenotype* (CIMP) (Redston and Driman, 2015; Karahan *et al.*, 2015).

Instabilitas mikrosatelit ditandai dengan adanya delesi atau insersi pada sejumlah unit nukleotida berulang dalam DNA. Jalur instabilitas mikrosatelit terdeteksi hanya pada 12-15% kasus KKR. Instabilitas mikrosatelit disebabkan karena defek pada satu atau lebih gen *mismatch repair* (MMR). Salah satu gen MMR adalah MLH-1 yang menyandi protein MLH-1. Permasalahan pada mayoritas kasus dengan instabilitas mikrosatelit ini terletak pada gen MLH-1 (Kumar *et al.*, 2012; Karahan *et al.*, 2015). Gangguan pada gen MMR tersebut menyebabkan hilangnya ekspresi protein MMR sehingga protein tidak menjalankan fungsinya. Perubahan yang terjadi di tingkat gen akan menyebabkan perubahan fenotip yang seringkali terkait dengan parameter klinikopatologik, seperti usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan subtipe histopatologik.

Gambaran klinikopatologik dan penanda biologik seringkali digunakan sebagai faktor prognostik ataupun faktor prediktif pada penyakit KKR. Faktor prognostik adalah faktor yang dapat memprediksi agresivitas penyakit, sedangkan faktor prediktif adalah faktor yang dapat memprediksi hasil pengobatan sehingga akan membantu regimen pengobatan. Usia, lokasi tumor dan subtipe histopatologik adalah beberapa faktor prognostik sekaligus faktor prediktif yang paling sering digunakan pada KKR, selain ukuran tumor, derajat diferensiasi, kedalaman invasi dan metastasis kelenjar getah bening. Tingkat keberhasilan terapi pasien KKR tidak hanya ditentukan oleh gambaran klinikopatologik tetapi juga oleh penanda biologik (Marzouk & Schofield, 2011). Saat ini tatalaksana pasien KKR ditentukan oleh

stadium tumor. Pada pasien KKR stadium II, pemberian kemoterapi adjuvan masih dipertimbangkan dan belum menjadi standar pengobatan. Hal ini berbeda dengan KKR stadium III dan IV, dimana pemberian kemoterapi adjuvan sudah menjadi standar pengobatan. Pemeriksaan instabilitas mikrosatelit dapat digunakan untuk menentukan perlu atau tidaknya pemberian kemoterapi adjuvan terutama pada KKR stadium II (Gatalica *et al*, 2016). Sangat mungkin terjadi dua pasien KKR dengan lokasi, subtipe histopatologik bahkan stadium tumor yang sama akan diperoleh hasil pengobatan yang berbeda. Oleh karena itu, gambaran klinikopatologik disertai dengan hasil pemeriksaan instabilitas mikrosatelit dapat meningkatkan ketepatan terapi KKR.

Saat ini, banyak penelitian telah membuktikan akan pentingnya pemeriksaan status instabilitas mikrosatelit untuk semua individu yang didiagnosis sebagai KKR, terutama pasien KKR stadium II. Telah dilakukan sebuah penelitian tentang ekspresi negatif *mismatch repair* (MMR) *gene* dan *microsatellite instability* (MSI) di FK USU Medan. Penelitian ini menghubungkan ekspresi negatif gen MMR dan MSI dengan usia, jenis kelamin dan lokasi tumor pada pasien KKR. Hasilnya adalah KKR MSI-H lebih tinggi pada perempuan ( $p = 0,18$ ) dan pasien berusia  $\geq 50$  tahun ( $p = 0,88$ ). Analisis multivariat menunjukkan bahwa KKR dengan ekspresi negatif MLH-1 berhubungan dengan lokasi tumor di proksimal ( $p = 0,006$ ) (Effendi *et al.*, 2013). Penelitian Lanza *et al*, 2002 menunjukkan hasil ekspresi negatif MLH-1 pada KKR paling banyak ditemukan pada adenokarsinoma medullari, adenokarsinoma musinosa dan adenokarsinoma konvensional ( $p = 0,001$ ) (Lanza *et al*, 2002).

Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi negatif MLH-1 dengan gambaran klinikopatologik pasien KKR belum pernah dilakukan di Sumatera Barat. Oleh karena alasan tersebut diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian ini. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan gambaran profil instabilitas mikrosatelit pada pasien KKR di Sumatera Barat. Gambaran klinikopatologik yang akan diteliti pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan subtipe histopatologik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah karakteristik umum KKR di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat?
2. Bagaimanakah ekspresi MLH-1 pada pasien KKR di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat?
3. Bagaimanakah hubungan ekspresi MLH-1 dengan kelompok usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan subtipe histopatologi KKR yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat?



### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum Penelitian**

Mengetahui hubungan ekspresi MLH-1 dengan gambaran klinikopatologik KKR.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian**

1. Mengetahui karakteristik umum KKR di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat.
2. Mengetahui ekspresi MLH-1 pada pasien KKR di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat.
3. Mengetahui hubungan ekspresi negatif MLH-1 dengan kelompok usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan subtipe histopatologi KKR yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat terhadap peneliti**

Meningkatkan kemampuan peneliti dalam menilai ekspresi MLH-1 melalui pulasan imunohistokimia, serta menjadi dasar untuk penelitian KKR selanjutnya.

#### **1.4.2 Manfaat terhadap ilmu pengetahuan**

1. Menambah ilmu pengetahuan tentang peranan MLH-1 dalam karsinogenesis KKR.
2. Meningkatkan pemahaman tentang hubungan ekspresi MLH-1 dengan gambaran klinikopatologik KKR.

### 1.4.3 Manfaat terhadap klinisi

1. Memberi masukan bagi klinisi mengenai hubungan ekspresi MLH-1 dengan beberapa gambaran klinikopatologik KKR terkait tatalaksana pasien KKR khususnya dalam pemilihan regimen kemoterapi yang sesuai.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan klinisi mengenai hubungan ekspresi MLH-1 dengan gambaran klinikopatologik KKR di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat dari Juli 2016 sampai Juni 2017.

