

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal adalah kanker dengan kejadian paling sering ketiga dan penyebab kematian akibat kanker kedua secara global. Menurut data GLOBOCAN, terdapat lebih dari 1,9 juta kasus baru dan 935.000 kematian akibat karsinoma kolorektal pada tahun 2020 di seluruh dunia. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan dari tahun sebelumnya dan angka ini diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya.<sup>1,2,3</sup>

Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien dengan karsinoma kolorektal dapat mencapai 90% jika tumor terdiagnosis dan segera diobati pada stadium awal, tetapi angka ini menurun secara drastis menjadi 14% ketika tumor baru terdiagnosis saat sudah terjadi metastasis. Sekitar 25% pasien karsinoma kolorektal diperkirakan datang saat sudah terjadi metastasis dan sekitar 50% akan berkembang ke tahap metastasis. Stadium saat diagnosis merupakan prediktor kelangsungan hidup yang paling penting, dengan kelangsungan hidup relatif 5 tahun berkisar antara 91% untuk penyakit lokal hingga 14% untuk metastasis jauh.<sup>2,3</sup>

Terapi utama karsinoma kolorektal yang dapat direseksi adalah pengangkatan tumor melalui pembedahan. Karsinoma kolorektal yang tidak dapat direseksi, terapi standarnya meliputi kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi. Pilihan terapi ini memiliki kelemahan tertentu, seperti tidak spesifik dan bersifat sitotoksik terhadap sel normal, sehingga menyebabkan komplikasi sekunder.<sup>4,5</sup>

Keputusan pengobatan saat ini berdasarkan *staging Tumor Node Metastasis* (TNM), yang dianggap sebagai faktor prognosis utama. Persentase karsinoma kolorektal *non-metastatik* yang berkembang secara tidak terduga cukup tinggi, oleh karena itu dibutuhkan penanda prognostik dan prediktif tambahan untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi yang dapat memperoleh manfaat dari pengobatan tambahan.<sup>6,7</sup>

Peneliti telah mengembangkan terapi anti-kanker baru selama 10 tahun terakhir untuk pasien kanker stadium lanjut atau metastasis, salah satu modalitas yang menjanjikan adalah terapi target. Terapi target dapat bekerja pada sel kanker dengan secara langsung menghambat proliferasi, diferensiasi, migrasi sel, perubahan lingkungan mikro tumor, pembuluh darah dan sel imun, untuk menghambat pertumbuhan tumor. Berbagai jalur yang memediasi inisiasi, perkembangan, metastasis karsinoma kolorektal dan jalur yang mampu mengaktifkan kaskade pensinyalan merupakan lokasi ideal untuk terapi target. Namun, pensinyalan yang kompleks dan adanya kesulitan dalam menghambat interaksi biologis tertentu secara menyeluruh, menyebabkan tidak semua jalur terkait karsinoma kolorektal yang ada dapat dimodifikasi dengan terapi target. Data saat ini baru mencakup beberapa jalur di mana agen target yang diidentifikasi secara eksperimental dapat dibuktikan efisien dalam studi klinis.<sup>5</sup>

Tingkat kelangsungan hidup pasien pada karsinoma kolorektal stadium lanjut masih menjadi masalah utama meskipun pilihan terapi sudah banyak menunjukkan hasil yang menjanjikan. Oleh karena itu dibutuhkan *biomarker* prognostik untuk memperkirakan tingkat kelangsungan hidup yang dapat menjadi

panduan terapi. *Biomarker* yang ada saat ini banyak digunakan sebagai faktor prognostik karsinoma kolorektal berupa *biomarker* jaringan seperti *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF), *Microsatellite Instability* (MSI), *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP), *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), *p53*, *Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic 4* (SMAD4) dan *biomarker* darah seperti *Carcinoembryonic Antigen* (CEA), *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *circulating free Deoxyribonucleic Acid* (cfDNA). Belum ada pemeriksaan tunggal yang mampu memantau perjalanan penyakit dan terapi pada pasien karsinoma kolorektal, meskipun ada perkembangan dalam beberapa tahun terakhir.<sup>8</sup>

Kemajuan pemahaman mengenai karakteristik molekular dan biologis karsinoma kolorektal telah memberikan pengetahuan penting mengenai patogenesisnya. Hal ini memungkinkan dikembangkannya *biomarker* yang dapat membantu skrining, diagnosis dan pemantauan terapi sehingga pasien dapat menerima terapi yang sesuai dengan kondisi pasien saat ini. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien. Salah satu *biomarker* yang dapat digunakan sebagai prognostik dan prediktif adalah *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), suatu sitokin yang memiliki peranan penting dalam perkembangan karsinoma kolorektal.<sup>9,10</sup>

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa resistensi obat dalam pengobatan berbagai jenis kanker, seperti melanoma, NSCLC, kanker payudara, *Hepatocellular Carcinoma* (HCC), karsinoma kolorektal, *Squamous Cell Carcinoma* (SCC), *Osteosarcoma* (OS) dan kanker prostat, dikaitkan dengan

aktivasi pensinyalan TGF- $\beta$ . Resistensi terhadap beberapa obat merupakan tantangan utama dalam terapi kanker. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa sinyal TGF- $\beta$  mungkin merupakan faktor kunci dalam resistensi kanker terhadap kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi. Beberapa agen-agen terapeutik baru yang menargetkan TGF- $\beta$  telah dikembangkan. Penargetan pensinyalan TGF- $\beta$  sebagai pendekatan terapeutik untuk mengobati kanker didukung oleh temuan bahwa pensinyalan TGF- $\beta$  memiliki peran dalam progresivitas karsinoma kolorektal. Obat-obatan yang menargetkan TGF- $\beta$  saat ini banyak yang sedang dalam uji klinis untuk pengobatan karsinoma kolorektal.<sup>11,12</sup>

*Transforming Growth Factor- $\beta$*  termasuk dalam kelompok lebih dari 30 sitokin dan faktor pertumbuhan, yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, dan adhesi berbagai jenis sel. *Transforming Growth Factor- $\beta$*  telah diketahui memiliki peran yang berlawanan dalam perkembangan kanker. *Transforming Growth Factor- $\beta$*  pada satu sisi bertindak sebagai penekan tumor, pada tumor tahap awal melalui induksi apoptosis atau penghentian siklus sel pada sel pra-ganas. Namun TGF- $\beta$  juga memiliki efek promosi tumor, termasuk regulasi *Epithelial-to-Mesenchymal Transition* (EMT) dan mendukung immunosupresif pada ( ), yang memungkinkan penghindaran imun pada tumor tahap tumor selanjutnya.<sup>13,14</sup> Efek ini juga ditemukan dalam studi oleh Sarshekeh, *et al.* yang menjelaskan bahwa ekspresi TGF- $\beta$  pada TME dari sampel-sampelnya berbanding terbalik dengan *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTL) dalam tumor, sebaliknya tidak ada hubungan antara TGF- $\beta$  dengan sel T *non-sitotoksik*.<sup>15</sup>

Studi Peyravian, *et al.* juga memperlihatkan bahwa protein SMAD, yang merupakan mediator transkripsi sinyal TGF- $\beta$  memiliki tingkat ekspresi SMAD4 pada karsinoma kolorektal stadium III-IV lebih rendah dibandingkan dengan stadium I-II, terdapat peningkatan regulasi TGF- $\beta$  pada stadium III-IV, meskipun hasil ini tidak signifikan secara statistik. Menurut data ini, hilangnya gen SMAD4 dan peningkatan regulasi TGF- $\beta$  dapat dikaitkan dengan stadium tumor yang lebih lanjut dan dapat meningkatkan inisiasi, perkembangan, dan metastasis kanker.<sup>16</sup>

*Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) sebagai regulator utama secara langsung mempengaruhi banyak sel imun bawaan dan adaptif yang berpengaruh terhadap proses perkembangan tumor pada TME. *Transforming Growth Factor- $\beta$*  menghambat proses anti-tumor dari sel-sel tersebut, sehingga menciptakan keadaan immunosupresi tumor yang mendorong perkembangan tumor.<sup>17,18</sup> Pengaruh TGF- $\beta$  dapat dilihat dalam penelitian Tu, *et al.* yang memiliki hasil, tidak ada hubungan antara kadar TGF- $\beta$ 2 pada karsinoma kolorektal dan infiltrasi oleh sel B, namun pada jenis tumor ini, ekspresi TGF- $\beta$ 2 secara signifikan terkait dengan kadar sel T CD8+, sel T CD4+, neutrofil, dan sel dendritik. Temuan ini menunjukkan bahwa TGF- $\beta$ 2 memainkan fungsi penting dalam mengatur infiltrasi karsinoma kolorektal oleh sel-sel imun.<sup>19</sup>

Peranan ganda dari TGF- $\beta$  terutama terlihat dalam perkembangan karsinoma kolorektal. Peranan TGF- $\beta$  di tahap perkembangan tumor yang berbeda telah memungkinkan dilakukannya penilaian ekspresi TGF- $\beta$  pada karsinoma kolorektal. Ekspresi tinggi TGF- $\beta$  pada tahap awal tumor menggambarkan perannya sebagai penekan tumor dan mencegah perkembangan tumor menjadi

keganasan. Ekspresi tinggi TGF- $\beta$  juga berguna dalam memprediksi prognosis dan menentukan pilihan terapi pada pasien karsinoma kolorektal. Chen, *et al.* menemukan bahwa ekspresi tinggi dari TGF- $\beta$  dikaitkan dengan *fenotipe* immunosupresif yang menunjukkan prognosis yang lebih buruk tetapi memberikan respon yang lebih baik terhadap imunoterapi. Invasi limfovaskular dianggap sebagai langkah penting dalam perkembangan metastasis kelenjar getah bening dan penyebaran sistemik sel kanker. Insidensi invasi limfovaskular pada karsinoma kolorektal telah dilaporkan bervariasi dari 4,1% hingga 63,8%. Angka yang sangat bervariasi ini kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan populasi yang diteliti dan teknik diagnostik yang digunakan.<sup>20,21</sup>

Invasi limfovaskular telah diketahui secara luas sebagai prediktor dari prognosis yang buruk pada karsinoma kolorektal. Beberapa tinjauan sistematis dan studi populasi skala besar telah menunjukkan bahwa pasien karsinoma kolorektal dengan invasi limfovaskular positif memiliki penurunan tingkat kelangsungan hidup hingga 55%.<sup>17,18</sup> *Transforming growth factor*- $\beta$  memainkan peran penting dalam tumorigenesis dan mendorong perkembangan tumor dengan menstimulasi EMT, proliferasi sel, invasi, metastasis, angiogenesis, dan penghindaran sistem imun.<sup>22</sup>

Kelenjar getah bening (KGB) merupakan salah satu poin penting dari sistem stadium TNM dan dianggap sebagai faktor yang signifikan untuk memprediksi kelangsungan hidup pada pasien karsinoma kolorektal tanpa metastasis jauh. Status KGB juga merupakan faktor penting untuk menentukan penggunaan kemoterapi adjuvan setelah reseksi bedah. Sel tumor menyebar dari

lokasi tumor primer ke KGB melalui pembuluh limfatik dan selanjutnya ke organ jauh, sehingga metastasis KGB regional diyakini sebagai langkah penting dalam penyebaran sel tumor. Evaluasi sejumlah besar KGB telah ditekankan untuk evaluasi status KGB yang akurat pada karsinoma kolorektal.<sup>23</sup> Omeroglu, *et al.* dalam penelitiannya menemukan bahwa ukuran *Metastatic Lymph Nodes* (MLN) yang lebih besar dari 1,05 cm dapat menjadi prediktor untuk prognosis yang buruk dan kelangsungan hidup yang lebih rendah pada pasien karsinoma kolorektal stadium III. Begitu juga Lewis, *et al.* menjelaskan bahwa, salah satu penanda klinis respons imun terhadap tumor kolorektal yang berkorelasi langsung dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan adalah *Lymph Node Ratio* (LNR), yang didefinisikan sebagai jumlah *Total Positive Nodes* (TPN) dibandingkan *Total Number of Nodes Harvested* (TLH). Xu, *et al.* menunjukkan bahwa keterlibatan KGB positif secara signifikan terkait dengan *Cancer-Specific Survival* (CSS). Tingkat CSS secara signifikan lebih rendah pada kelompok positif KGB dibandingkan kelompok negatif KGB.<sup>24-26</sup>

Oleh karena berbagai alasan di atas, penulis tertarik untuk mengetahui lebih dalam mengenai peranan dan hubungan ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular dan keterlibatan KGB.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut “Apakah terdapat hubungan ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

### **1.3 Tujuan Penulisan**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui profil klinikopatogik berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, derajat diferensiasi, kedalaman invasi dan ekspresi TGF- $\beta$  pada karsinoma kolorektal.
2. Mengetahui karsinoma kolorektal menurut ada tidaknya invasi limfovaskular.
3. Mengetahui karsinoma kolorektal menurut ada tidaknya keterlibatan kelenjar getah bening.
4. Mengetahui derajat ekspresi TGF- $\beta$  pada karsinoma kolorektal.
5. Mengetahui hubungan ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular pada karsinoma kolorektal.
6. Mengetahui hubungan ekspresi TGF- $\beta$  dengan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

### **1.4 Manfaat Penulisan**

#### **1.4.1 Manfaat untuk Peneliti**

1. Menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti tentang penilaian hubungan ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal.

2. Menjadi salah satu referensi pengetahuan awal bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular dan keterlibatan kelenjar getah bening karsinoma kolorektal untuk pendekatan penilaian prognosis dan terapi.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Institusi**

Menjadi data dasar penelitian mengenai ekspresi TGF- $\beta$  dengan invasi limfovaskular dan keterlibatan kelenjar getah bening pada karsinoma kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang.

#### **1.4.3 Manfaat untuk Klinisi**

1. Meningkatkan wawasan klinisi tentang gambaran karakteristik klinik dan patologi karsinoma kolorektal di Pusat Pendidikan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2023.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam memahami sebagian patogenesis invasi limfovaskular dan keterlibatan kelenjar getah bening karsinoma kolorektal, faktor prediktif agresifitas tumor, pertimbangan terapi pasien dan prognosis serta pendekatan untuk target terapi kedepannya.