

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) merupakan tumor ganas mesenkimal yang paling sering ditemukan, mencakup 3-5% dari seluruh sarkoma saluran pencernaan.¹ GIST pertama kali diperkenalkan oleh Mazur dan Clark pada tahun 1983, berasal dari diferensiasi *Interstitial cell of Cajal* (ICC).² Insiden GIST yang dilaporkan menunjukkan variasi di berbagai belahan dunia. World Health Organization (WHO) tahun 2019 mencatat bahwa kasus GIST semakin meningkat hingga 10 kasus per 1.000.000 orang/tahun.¹ Studi yang dilakukan di Amerika Serikat mencatat insiden GIST sekitar 4-6 kasus per 1.000.000 penduduk.³

The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) melaporkan kasus GIST meningkat dari 0,55/1.000.000 penduduk pada tahun 2001 menjadi 0,78/1.000.000 penduduk pada tahun 2011.⁴ Studi lain yang diterbitkan pada tahun 2006 menunjukkan bahwa ada peningkatan 25 kali lipat dalam insiden GIST di Amerika Serikat, sedangkan insiden GIST di Eropa yaitu 6,5 hingga 14,5 kasus per juta per tahun. Negara-negara di Asia seperti Cina dan Korea memiliki insiden lebih dari 10 kasus per 1.000.000 penduduk. Penelitian baru-baru ini yang melibatkan 19 negara, mencatat bahwa insiden GIST mencapai 7-15 kasus per 1.000.000 penduduk/tahun.³

Data epidemiologi GIST di Indonesia masih terbatas. Berdasarkan data Di Rumah Sakit Kanker Dharmas pada tahun 1995-2007 ditemukan 22 kasus GIST dengan lokasi terbanyak di gaster. Penelitian yang dilakukan oleh Nur Azizah di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2014-Desember 2018, didapatkan kasus GIST sebanyak 30 kasus.⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Aliska G dkk, tentang profil GIST di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP M. Djamil Padang periode Januari 2019-Desember 2021, didapatkan hasil sebanyak 28 kasus GIST dengan 18 orang diantaranya (64,3%) adalah laki-laki.⁶

GIST dapat terjadi di sepanjang saluran pencernaan, namun lokasi yang umumnya dilaporkan adalah gaster sekitar 50-60%, usus halus 20-30% dan dapat terjadi di luar saluran pencernaan seperti omentum, mesenterium dan peritoneum.^{2,7}

Sebagian besar kasus GIST bersifat sporadik, sedangkan beberapa kasus lainnya berhubungan dengan herediter. GIST sporadis dapat terjadi pada usia berapa pun, terbanyak pada dekade enam kehidupan (usia rata-rata: 60-65 tahun).¹ Manifestasi klinis yang sering dijumpai pada pasien GIST adalah berupa massa intra abdomen, obstruksi, perdarahan saluran cerna, anemia dan perut kembung.^{7,8,9}

Jalur molekuler patogenesis GIST berhubungan dengan mutasi *gain-of-function* c-KIT atau *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha* (PDGFRA). Sekitar 85% GIST memiliki mutasi pada onkogen c-KIT atau PDGFRA yang terletak pada kromosom 4 (4q12) yaitu pengkodean untuk reseptor tirosin kinase (RTK) tipe III. Reseptor tirosin kinase KIT atau yang dikenal juga sebagai CD117 biasanya diekspresikan dalam ICC. Reseptor ini memainkan peran penting dalam pengembangan sistem *pacemaker* di sepanjang saluran pencernaan. Sebanyak 75% GIST dengan mutasi KIT, paling sering ditemukan pada ekson 11 (60% kasus) atau ekson 9 (9-10% kasus). Sedangkan 10% kasus GIST dengan mutasi PDGFRA, biasanya pada ekson 18 (8% kasus). Sekitar 5% GIST lainnya terkait dengan mutasi *germline* gen yang mengkode KIT, PDGFRA dan *succinate dehydrogenase B/C/D* (SDHB/C/D) pada sindrom *Carney Stratakis* dan mutasi neurofibromin atau epigenetik SDHC pada sindrom non-herediter *Triad Carney*.¹⁰

Gambaran mikroskopik GIST memiliki tiga jenis morfologi utama komponen sel yaitu tipe sel spindel (70-80%), tipe sel epiteloid (20-30%) atau kombinasi keduanya (10%). Secara histopatologi, GIST dapat menyerupai dengan tumor mesenkimal lain seperti *leiomyoma*, *leomyosarcoma*, *schwannoma* atau *fibrosarcoma*. Sehingga pemeriksaan imunohistokimia CD117 (c-KIT) pada GIST sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang akurat.¹¹

Kemajuan dari pemeriksaan imunohistokimia dan pengembangan terhadap antibodi CD117 (c-KIT) menjadikan penegakkan diagnosis GIST yang akurat jauh lebih mudah. Diketahui sebelumnya bahwa mutasi gen c-KIT ditemukan pada 85–90% kasus dan 5–10% GIST ditemukan mutasi PDGFRA. Tidak semua GIST dengan mutasi c-KIT menunjukkan ekspresi positif difus kuat dengan CD117 dan sekitar 5% kasus lainnya menunjukkan ekspresi positif lemah bahkan negatif. Antibodi spesifik *discovered-on GIST 1* (DOG1) dapat digunakan sebagai panel bersama CD117 untuk mengkonfirmasi kasus GIST CD117 negatif.¹²

Temuan ekspresi CD117 pada pemeriksaan imunohistokimia (IHK) telah teridentifikasi di sebagian besar GIST. Penelitian awal dengan jumlah kasus yang terbatas, didapatkan tingkat kepositifan ekspresi CD117 adalah 76-100% dengan nilai rata-rata sekitar 95%. Penelitian yang melibatkan 1.168 pasien GIST melaporkan bahwa CD117 diekspresikan sebanyak 94,7%. Sebagian besar GIST masih mengekspresikan CD117, walaupun pengobatan terapi target molekul kecil telah diberikan, sehingga upaya penelitian praklinis dan uji klinis terhadap antibodi monoklonal anti-CD117 masih banyak dipelajari. Kepositifan CD117 mendukung adanya keterlibatan mutasi gen c-KIT. Variasi di antara penelitian dalam tingkat positif CD117 pada GIST mungkin disebabkan oleh distribusi lokasi primer, penggunaan antibodi CD117 (c-KIT) yang berbeda, dan jumlah kasus yang terbatas dalam beberapa laporan. Pemeriksaan imunohistokimia CD117 pada GIST berfungsi sebagai penanda diagnostik dan terapi target anti c-KIT.¹¹

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Xiu-wei *et al.* pada 63 sampel GIST menunjukkan bahwa ekspresi CD117 memiliki korelasi dengan lokasi tumor dan tipe morfologi histopatologi. Ekspresi CD117 di mesenterium dan omentum lebih rendah jika dibandingkan dengan GIST di gaster, usus halus dan usus besar. Ekspresi CD117 yang tinggi ditemukan pada tipe morfologi sel spindle dan sel epiteloid. Namun, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi CD117 dengan stratifikasi risiko. Ekspresi DOG1 dan PDGFRA tidak menunjukkan korelasi yang signifikan secara statistik dengan jenis kelamin, usia, lokasi tumor, ukuran tumor, angka mitosis, tipe morfologi histopatologi dan stratifikasi risiko.¹³

Penelitian oleh Reshma and Muthukrishna, pada 70 sampel GIST yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia antibodi CD117, DOG1 dan PDGFRA menunjukkan hasil yang sedikit berbeda dari penelitian sebelumnya, dimana ekspresi CD117, DOG1 dan PDGFRA memiliki hubungan yang tidak signifikan secara statistik dengan gambaran klinikopatologik seperti usia, jenis kelamin, lokasi tumor, stratifikasi risiko, tipe morfologi histopatologi, angka mitosis dan ukuran tumor. Tingkat ekspresi yang didapatkan untuk masing-masing marka CD117 (c-KIT), DOG1 dan PDGFRA adalah sebesar 71,4%, 84,3% and 55,7%.¹⁴

Manajemen tatalaksana yang direkomendasikan oleh Spanish Group for Research Sarcoma (GEIS) tahun 2023 untuk GIST adalah tindakan bedah reseksi komplit. Tindakan ini dilakukan jika tumor lokal dan *pseudocapsule* masih intak.

Setelah operasi reseksi komplis pun, kemungkinan beberapa pasien dapat mengalami rekurensi dalam lima tahun pertama setelah pengobatan. Saat ini, keganasan tumor dapat diprediksi dengan menilai stratifikasi risiko tumor. Penilaian ini dianggap sebagai faktor penting untuk memprediksi rekurensi dan metastasis pada GIST. Beberapa parameter prognostik seperti ukuran tumor, angka mitosis dan lokasi tumor digunakan dalam stratifikasi risiko untuk menilai kemungkinan prognosis pasien GIST.^{15,16}

Stratifikasi risiko berdasarkan konsensus National Institutes of Health (NIH) yang dimodifikasi dibagi menjadi empat kategori yaitu stratifikasi risiko sangat rendah, rendah, sedang dan tinggi. Stratifikasi risiko yang tinggi berpotensi memiliki rekurensi yang lebih besar dan mempengaruhi prognosis yang lebih buruk.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* menunjukkan bahwa pasien GIST dengan stratifikasi risiko tinggi memiliki tingkat ketahanan hidup secara keseluruhan (*Overall survival/OS*) lebih rendah dibandingkan dengan stratifikasi risiko lainnya.¹⁸ Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian Qi *et al.* bahwa pasien GIST stratifikasi risiko tinggi berhubungan secara signifikan dengan prognosis yang buruk.⁵

Apabila tumor tidak dapat direseksi, maka pertimbangan terapi sistemik dapat diberikan sebagai alternatif pengobatan. Pengetahuan tentang terapi sistemik sebagai terapi target yang merupakan salah satu terobosan dalam pengobatan GIST semakin berkembang.¹⁵ *Tyrosine kinase inhibitor* (TKI) adalah terapi sistemik standar yang terdiri dari berbagai obat yang ditargetkan dan dapat diberikan setelah reseksi, agar meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien GIST dengan kriteria stratifikasi risiko tinggi. GIST dengan metastasis memiliki prognosis yang lebih buruk, namun pemberian TKI dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien dari 1,5 tahun menjadi 5 tahun.¹⁰

Pemberian TKI lini pertama seperti imatinib dapat meningkatkan *progression free survival* (PFS) setelah 5 tahun pengobatan terus menerus pada 30% pasien GIST dengan metastatis, dan setelah 10 tahun pada 7–9% pasien. Meskipun dapat mencapai hasil klinis yang baik pada sebagian besar pasien GIST, 70-90% pasien-pasien ini masih mengalami resistensi imatinib dan rekurensi dalam waktu 20-24 bulan.¹⁹

Ki67 *labelling index* merupakan protein non-histon yang berlokasi pada inti di seluruh fase siklus sel selain fase G0 dan memiliki masa hidup yang pendek. Banyak penelitian menyatakan bahwa ekspresi Ki67 *labelling index* berhubungan erat dengan proliferasi sel dan menjadikannya sebagai penanda proliferasi tumor yang banyak digunakan dalam penilaian patologis. Sejumlah penelitian telah menunjukkan signifikansi prognostik Ki67 *labelling index* pada beberapa keganasan seperti karsinoma payudara, prostat, serviks, hepatoseluler, paru dan saluran pencernaan. Ekspresi yang tinggi pada Ki67 dikaitkan dengan PFS dan OS yang lebih pendek.²⁰

Hubungan antara ekspresi Ki67 *labelling index* dan risiko rekurensi GIST dengan menilai stratifikasi risiko hingga saat ini masih belum jelas. Namun beberapa studi telah menyelidiki peran Ki67 *labelling index* sebagai faktor prognostik, sehingga dapat memprediksi risiko terjadinya rekurensi dan metastasis GIST.^{20,21} Hasil penelitian Ji li *et al.* mengungkapkan bahwa kasus GIST dengan indeks proliferasi yang tinggi menunjukkan stratifikasi risiko yang tinggi. Sehingga ekspresi Ki67 *labelling index* mungkin merupakan penilaian tambahan yang berguna dalam sistem stratifikasi risiko NIH, meskipun angka mitosis telah dianggap sebagai salah satu parameter prognostik. Hal ini berkaitan dengan peningkatan risiko rekurensi dan penyebaran tumor setelah operasi sehingga perlunya peningkatan observasi dan manajemen lebih lanjut.²¹

Penelitian terkait hubungan ekspresi CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko GIST ini masih sedikit dilakukan dan didapatkan hasil yang berbeda-beda serta masih dalam perdebatan. Berdasarkan kajian permasalahan di atas, maka perlu untuk menganalisis hubungan antara CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko yang berkaitan dengan faktor prognostik pada GIST. Oleh sebab itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko pada GIST.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut “Apakah terdapat hubungan ekspresi CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko pada GIST”?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko pada GIST.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui stratifikasi risiko GIST.
2. Mengetahui hubungan ekspresi CD117 (c-KIT) dengan stratifikasi risiko pada GIST.
3. Mengetahui hubungan ekspresi Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko pada GIST.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti tentang penilaian hubungan ekspresi CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* dengan stratifikasi risiko pada GIST.
2. Menjadi salah satu referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi CD117 (c-KIT), Ki67 *labelling index* dan stratifikasi risiko pada GIST.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

1. Meningkatkan wawasan tentang gambaran karakteristik klinik dan patologi GIST di Pusat Pendidikan Program Studi Patologi Anatomik Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2024.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam memperkirakan kemungkinan prognosis pasien GIST dan menentukan terapi yang lebih maksimal.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

1. Menjadi data dasar penelitian mengenai ekspresi CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* pada GIST di Laboratorium Patologi Anatomik RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

2. Pemeriksaan imunohistokimia CD117 (c-KIT) dan Ki67 *labelling index* diharapkan bisa menjadi pemeriksaan rutin pada pasien GIST di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

