

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal (KKR) adalah tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa kolorektal.¹ Karsinoma kolorektal merupakan keganasan tersering pada saluran pencernaan dan berada pada urutan ketiga sebagai penyebab kematian terkait kanker di dunia.² Pada tahun 2017, di Amerika Serikat diperkirakan ada 135.430 orang yang baru didiagnosis karsinoma kolorektal dan 50.260 kematian akibat penyakit tersebut.³ Menurut data *global burden of cancer* (GLOBOCAN) 2018 ada sekitar 1,8 juta (10,2%) kasus baru KKR dan menyebabkan 881.000 (9,2%) kematian. Kejadian karsinoma kolorektal di Indonesia berada di urutan ke-tiga setelah kanker payudara dan kanker serviks serta terdapat 30.071 (8,6%) kasus baru pada semua umur di tahun 2018.^{4,5}

Risiko terjadinya kanker kolorektal mulai meningkat setelah usia 40 tahun dan meningkat tajam pada usia 50-55 tahun.⁵ Individu dengan riwayat polip adenomatosa, terapi pembedahan pada karsinoma kolorektal, penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), radiasi abdomen atau panggul untuk kanker sebelumnya dan adanya riwayat keluarga dengan karsinoma kolorektal atau adenoma kolorektal serta individu dengan satu atau lebih sindrom herediter khususnya sindrom Lynch, yang menjadi faktor risiko tinggi untuk mengalami KKR.⁶ Insiden karsinoma kolorektal pada pasien IBD dilaporkan meningkat sekitar 60%.⁷

Peradangan kronis yang ditandai dengan adanya sel-sel inflamasi dan mediator-mediator inflamasi diketahui memainkan peran kunci dalam pengembangan berbagai kanker. Peradangan kronis yang telah berlangsung lama merupakan faktor predisposisi kunci dari karsinoma kolorektal pada IBD karena produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan pada mukosa yang meradang mengubah fungsi seluler yang penting dan merusak mukosa usus.⁸ Transformasi jaringan pada keganasan menghancurkan struktur normalnya dan mengarah ke respons imun yang mencakup infiltrasi jaringan dengan sel-sel imun yang menargetkan sel-sel kanker.⁹ Infiltrasi sel imun berfungsi dalam mengendalikan pertumbuhan dan perkembangan kanker

(*immunoediting*), tetapi juga dapat membantu menciptakan lingkungan immunosupresif dimana kanker dapat berkembang dengan baik.¹⁰ *Immunoediting* terdiri dari 3 fase, yaitu fase eliminasi, fase *equilibrium*, dan yang terakhir fase *escape*, pada 3 tahapan ini *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) akan muncul sebagai respon yang berhubungan dengan tumor.¹¹

Peningkatan infiltrasi sel limfosit pada karsinoma kolorektal berkorelasi dengan peningkatan hasil klinis.¹² Infiltrasi limfosit disini termasuk sel T, *Tregulatory* (Treg), *Natural Killer* (NK) sel.¹¹ Rendahnya nilai hitung limfosit berhubungan dengan kondisi buruk dari pasien yang terkena kanker pada stadium lanjut. Infiltrasi sel T yang lebih tinggi (CD3 +), sel T sitotoksik (CD8⁺), dan sel T memori (CD45RO⁺) telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih lama.^{12,13}

Limfosit yang diisolasi langsung dari lingkungan tumor disebut *Tumor infiltrating lymphocytes* (TILs). Penentuan TILs dapat mengenali antigen tumor dan secara langsung menginduksi lisis tumor, atau melepaskan sitokin kemotaksis dan pro-inflamasi tertentu.¹⁴ Pada tahun 2014, Kelompok Kerja TILs Internasional merekomendasikan standardisasi pendekatan untuk mengukur kepadatan TILs pada kanker payudara. Selain pada kanker payudara TILs juga memainkan peran penting dalam perkembangan tumor serta berkorelasi untuk prognosis, perilaku tumor dan respon terhadap terapi karsinoma kolorektal.^{10,15}

Tumor infiltrating lymphocytes sering dinilai dari bahan jaringan yang diperoleh dari diagnosis histopatologi rutin yang diwarnai dengan Hemotoxylin dan Eosin (HE) menggunakan mikroskop cahaya.¹⁴ dalam menilai TILs pada *solid tumor* menurut panduan *International Immuno-Onoclogy Biomarker Working Group TILs* dinilai pada 3 lokasi yaitu intratumoral, stromal dan peritumoral.¹⁰ Limfosit peritumoral didefinisikan sebagai reaksi limfosit yang mengelilingi tumor atau disepanjang margin invasif. Sedangkan limfosit intratumoral didefinisikan sebagai reaksi limfosit dalam stroma tumor dalam massa tumor.^{16,17} Pada karsinoma kolorektal sangat disarankan untuk melakukan penilaian pada margin invasif

(peritumoral) dan intratumoral secara terpisah, dimana TILs pada peritumoral memiliki signifikansi yang tinggi dalam menggambarkan prognosis.¹⁰

Pada suatu penelitian dinyatakan terdapat hubungan antara TILs dengan diferensiasi (*grading*) tumor dan invasi perineural, TILs yang rendah berhubungan dengan *poorly differentiated*. Sedangkan infiltrasi limfosit yang tinggi memiliki *five survival* yang lebih lama.¹⁸ *Grading* (G) histopatologi merupakan deskripsi kanker berdasarkan seberapa abnormal sel-sel dan jaringan yang terlihat di bawah mikroskop. Ini merupakan indikator seberapa cepat kanker tumbuh dan menyebar.¹⁹ Penilaian *grading* histopatologi dari keganasan sel kanker juga mempengaruhi perkembangan dan tingkat kelangsungan hidup dari suatu kanker. *Grading* tingkat tertinggi (G3) dikenal sebagai yang paling buruk prognosinya.²⁰

Menurut AJCC (*American Joint Committee of Cancer*) *staging* yang digunakan pada karsinoma kolorektal adalah sistem TNM (Tumor, Nodus, Metastasis).²¹ Stadium kanker sejauh ini merupakan prediktor prognostik paling penting dari hasil klinis untuk pasien dengan karsinoma kolorektal. Pemeriksaan histopatologi dari spesimen yang direseksi dengan pembedahan memiliki peran yang tak tergantikan dalam menentukan kedalaman invasi tumor (T) dan tingkat metastasis nodus (N).²² Akan tetapi stadium TNM saja tidak bisa menjadi penanda kewaspadaan awal untuk metastasis atau rekurensi setelah operasi. Maka dari itu diperlukan faktor prognostik tambahan yaitu respon imun *in situ* (intratumoral dan peritumoral).²³

Menurut penelitian yang dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Banjarmasin tahun 2013, terdapat perbedaan tingkatan derajat infiltrasi limfosit dengan stadium kanker yang berbeda pada masing-masing penderita.²⁴ Infiltrasi limfosit sangat sering ditemukan pada stadium awal dan jarang pada stadium lanjut. Menurut penelitian Ohtani, dinyatakan bahwa semakin tinggi stadium kanker maka derajat infiltrasi limfosit semakin rendah.²⁵ Berdasarkan hal-hal di atas maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs)* dengan *Grading* dan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di

Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2017-2018.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan *Grading* dan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan *Grading* dan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui Karakteristik TILs, *Grading* dan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.
2. Mengetahui Hubungan TILs Intratumoral dengan *Grading* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.
3. Mengetahui Hubungan TILs Stromal dengan *Grading* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.
4. Mengetahui Hubungan TILs Peritumoral dengan *Grading* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.
5. Mengetahui Hubungan TILs Intratumoral dengan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi

Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.

6. Mengetahui Hubungan TILs Stromal dengan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.
7. Mengetahui Hubungan TILs Peritumoral dengan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Penelitian ini dapat menambah pengetahuan, wawasan, dan pengalaman peneliti mengenai karsinoma kolorektal
2. Meningkatkan kemampuan berfikir dan analisis dalam mengidentifikasi hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan *Grading* dan *Staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi dalam memberi telaah di tingkat biologi molekuler untuk pengembangan keilmuan tentang biomarker dan prediktif kanker serta menjadi sumber data dasar untuk penelitian berikutnya mengenai hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan *grading* dan *staging* Histopatologi Karsinoma Kolorektal di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2017-2018.