

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan terbanyak ketiga di dunia dengan angka mortalitas yang tinggi. Insidennya lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita dan meningkat pada usia lanjut. Lebih dari 50% dari kanker kolorektal didiagnosis setelah usia 70 tahun dan hanya 10% didiagnosis sebelum usia 55 tahun. Setiap tahun, karsinoma kolorektal didiagnosis lebih dari 940.000 orang dan 500.000 orang meninggal akibat kanker ini (Holah *et al.*, 2016). Diperkirakan terdapat 1,23 juta kasus baru di dunia yaitu sekitar 9,7% dari seluruh kasus keganasan baru. Keganasan ini merupakan urutan ketiga pada laki-laki setelah keganasan pada paru, prostat, dan gaster (Hamilton *et al.*, 2010; Kolling 2016).

Data dari pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI tahun 2015 menyebutkan insiden karsinoma kolorektal di Indonesia merupakan urutan ketiga dari tumor yang paling sering diderita laki – laki dan urutan kedua dari tumor yang diderita perempuan. Jumlah kasus baru di RS Kanker Dharmais tahun 2010-2013 menunjukkan peningkatan yaitu 82 kasus pada tahun 2010, 131 kasus pada tahun 2011, 135 kasus pada tahun 2012, dan 136 kasus pada tahun 2013 (pusdatin, 2015). Data di laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan peningkatan jumlah diagnosis baru karsinoma kolorektal setiap tahunnya, yaitu 171 kasus pada 2017, 201 kasus pada 2018.

Terapi standar pada adenokarsinoma kolorektal adalah pembedahan berdasarkan lokasi dan perluasan dari tumor dengan memperhatikan margin tumor serta mengangkat kelenjar getah bening regional untuk menentukan stadium dan tindakan terapi selanjutnya. Pada kenyataannya penderita datang pada stadium yang sudah lanjut dengan metastasis pada kelenjar getah bening regional dan metastasis pada organ jauh oleh karena gejala awal yang tidak spesifik (Fenoglio *et al.*, 2008). Angka harapan hidup dalam 5 tahun pada stadium III dan IV adalah 83,4% pada stadium IIIa, 64,1% pada stadium IIIb, 44,3% pada stadium IIIc, dan 8,1% pada stadium IV (O'Connell *et al.*, 2004). Penyebab utama kematian pada kanker kolorektal adalah adanya metastasis jauh dan kekambuhan setelah terapi (Zhou *et al.*, 2018).

Peran dari *cancer stem cell* atau sel punca kanker pada perkembangan tumor mulai banyak diteliti, CD44 merupakan penanda sel punca pada adenokarsinoma kolorektal. CD44 merupakan protein transmembran dan bagian dari molekul adhesi sel yang ikut berperan pada komunikasi antar sel serta interaksi dengan matriks ekstraseluler dan memiliki peran dalam perkembangan tumor, proliferasi, metastasis sehingga mempengaruhi prognosis dan angka harapan hidup (Holah *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018).

Sel punca kanker ditandai dengan resistensi terhadap terapi anti kanker dan merupakan pemicu metastasis tumor dan kekambuhan.. Radiasi dan kemoterapi saat ini membunuh sebagian besar sel kanker namun seringkali tidak menghilangkan sel punca kanker, yang dilindungi oleh mekanisme resistensi spesifik (Magee *et al.*, 2012).

Kemampuan sel tumor yang mengekspresikan CD44 untuk bermetastasis dipengaruhi oleh lingkungan mikro di sekitar tumor antara lain sel stromal, matriks ekstraseluler, sel penyusun pembuluh darah, dan sel imun. Sel imun merupakan salah satu bagian dari lingkungan mikro yang berperan pada perkembangan tumor (de Vries *et al.*, 2016).

Selama ini telah dikemukakan bahwa fungsi fisiologis sistem imun adaptif adalah mencegah pertumbuhan berlebihan sel yang bertransformasi dan menghancurkan sel-sel tersebut sebelum menjadi tumor yang berbahaya. Pengendalian dan eliminasi sel ganas oleh sistem imun disebut *immunosurveillance* (Abbas *et al.*, 2015).

Banyak bukti yang mendukung ide bahwa *immunosurveillance* terhadap tumor penting untuk mencegah pertumbuhan tumor. Tetapi faktanya bahwa tumor ganas yang sering dijumpai berkembang pada individu yang imunokompeten menunjukkan bahwa sistem imun sering tidak mampu untuk mencegah pertumbuhan tumor atau dengan mudah dikalahkan oleh tumor yang tumbuh cepat (Abbas *et al.*, 2015). Salah satu sel imun yang berperan dalam membunuh sel tumor adalah CD8, CD8 berfungsi sebagai *cytotoxic T Lymphocyte* (CTL). Infiltrasi limfosit yang mengekspresikan CD8 dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih baik, sebaliknya infiltrasi yang rendah akan mempengaruhi resiko rekurensi, metastasis, dan survival pada adenokarsinoma kolorektal (de Vries *et al.*, 2016; Barnes dan Amir 2017).

Penelitian ini dilakukan atas dasar belum banyak penelitian yang meneliti menggunakan metode imunohistokimia mengenai hubungan antara

ekspresi CD44 dan CD8 terkait dengan status metastatik sel tumor pada kelenjar getah bening regional pada adenokarsinoma kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD44 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening regional?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD8 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening regional?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi CD44 dengan ekspresi CD8 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening regional?

1.2 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan adanya korelasi antara ekspresi CD44 dan CD8 dengan status metastasis kelenjar getah bening regional pada adenokarsinoma kolorektal.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi CD44 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening regional.
2. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi CD8 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening regional.
3. Menganalisis adanya korelasi antara CD44 dan CD8 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening regional.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara ekspresi CD44 dan CD8 dengan status metastatik kelenjar getah bening regional pada adenokarsinoma kolorektal sebagai salah satu faktor prognosis.

1.4.2 Manfaat praktis

Data dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya tentang penanda prognosis pada adenokarsinoma kolorektal.