

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma sel ginjal merupakan keganasan paling umum keenam yang paling sering didiagnosis pada pria dan kesepuluh pada wanita, dan menyumbang sekitar 85% dari tumor ginjal ganas dan 2% dari semua tumor ganas. Di Eropa dan Amerika Utara, risiko seumur hidup untuk pengembangan karsinoma sel ginjal berkisar antara 1,3% dan 1,8%. Menurut data terbaru *World Health Organization* (WHO), ada lebih dari 140.000 kematian terkait karsinoma sel ginjal setiap tahun, dengan peringkat karsinoma sel ginjal sebagai penyebab kematian kanker yang paling umum ke-13 di seluruh dunia (Capitanio *et al.*,2018, Leena, 2012).

Karsinoma sel ginjal mencakup 2-3% dari seluruh kasus kanker di seluruh dunia dan keganasan urologi tersering ketiga setelah prostat dan buli. Karsinoma sel ginjal merupakan 3% dari seluruh tumor ganas pada orang dewasa yang ditemukan pada umur 40-70 tahun. Kejadian tumor pada kedua sisi (bilateral) hanya terdapat pada 2% kasus saja (Melisa *et al.*,2016).

Menurut data Globocan 2008, insiden kanker ginjal di Indonesia adalah 3 per 100.000 penduduk terdiagnosis kanker ginjal setiap tahunnya. Jumlah penderita karsinoma sel ginjal di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 2013-2015 sebanyak 16 kasus kanker sel ginjal, dengan median usia 51-65 tahun dan rasio pria dibanding wanita 2:1 (Melisa *et*

al.,2016 dan Umbas *et al.*,2012). Jumlah kasus karsinoma sel ginjal tipe *clear cell* tahun 2013-2017 di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebanyak 38 kasus.

Faktor risiko untuk terjadinya karsinoma sel ginjal adalah kegemukan, merokok, hipertensi, penyakit ginjal kistik yang didapat, dan kurang aktifitas fisik, penyakit von Hippel-Lindau sebagai faktor herediter karsinoma sel ginjal (Moch *et al.*,2016).

Renal Cell Carcinoma (RCC) dibagi menjadi beberapa subtipe menurut klasifikasi WHO 2016 yaitu Clear Cell RCC, multilocular cystic RCC, papillary RCC, hereditary cancer syndromes, chromophobe RCC, collecting duct carcinoma, renal medullary carcinoma, MiT family translocation RCC, mucinous tubular and spindle cell carcinoma, tubulocystic RCC, acquired cystic RCC, clear cell papillary RCC and unclassified lesions (Moch *et al.*,2016).

Karsinoma sel ginjal tipe *Clear Cell* merupakan tumor ganas tersering yang ditemukan pada ginjal, mempunyai sifat alamiah yang agresif serta paling mematikan diantara keganasan pada sistem urogenital lainnya. Angka rata - rata harapan hidup pasien hanya sekitar 12 bulan. Sepertiga pasien dengan karsinoma sel ginjal tipe *Clear Cell* datang dengan kondisi penyakit dalam stadium lanjut, sepertiga pasien lainnya yang telah mendapat terapi operatif terjadi kekambuhan dengan penyakit yang lebih parah (De *et al.*, 2012).

Karsinoma sel ginjal tipe *clear cell* secara histologis merupakan bentuk karsinoma ginjal yang paling umum dan kemungkinan berasal dari

epitel tubulus ginjal proksimal. Karsinoma sel ginjal tipe *clear cell* secara histologis diklasifikasikan sebagai *clear cell* karena penumpukan lipid dan glikogen yang kaya dalam sitoplasma (sitoplasma *clear*). Perkembangan dalam pengetahuan biologi molekuler pada RCC telah mengidentifikasi angiogenesis sebagai memainkan peran kunci dalam patofisiologi RCC. Mutasi yang diwariskan atau sporadis dari gen penekan tumor von Hippel-Lindau (VHL) menimbulkan karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*. Gen VHL mengkodekan protein pVHL, sebuah ligase ubiquitin E3, yang secara khas menargetkan protein untuk degradasi protein yang diatur.

Perubahan gen VHL, akumulasi *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α), dan ekspresi berlebihan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) merupakan mediator penting dari proses ini. RCC hereditas dan sporadis ditandai oleh inaktivasi gen VHL, yang menyebabkan hiperaktivitas HIF α dan, sebagai akibatnya, produksi faktor angiogenik seperti *factor vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF). Aktivitas faktor-faktor ini dikaitkan dengan onkogenesis, pertumbuhan tumor, dan peningkatan potensi metastasis RCC (De *et al.*,2012, Shanmugasundaram *et al.*,2016).

Stadium tumor (TNM), didefinisikan oleh keterlibatan anatomi penyakit, diakui sebagai salah satu faktor prognostik terkuat dalam hasil klinis pasien dengan RCC, seperti dijelaskan dalam American Joint Commission on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual edisi ke delapan. Sistem yang digunakan saat ini adalah menurut sistem klasifikasi WHO 2016. Sistem ini menyangkut ukuran tumor, pertumbuhan tumor melewati

kapsul ginjal, invasi tumor pada vena ginjal, kelenjar getah bening dan metastasis ke adrenal, serta metastasis jauh. Faktor-faktor tersebut mengindikasikan prognosis yang kurang baik dibandingkan dengan tumor yang terbatas pada ginjal (Ljungberg., 2004, Barata *et al.*,2017).

EMMPRIN / CD147 yang juga dikenal sebagai *Basigin* (BSG) atau *Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer* (EMMPRIN), EMMPRIN adalah glikoprotein transmembran milik superfamili imunoglobulin yang sangat diekspresikan pada permukaan sel dari berbagai jenis tumor, termasuk kanker payudara, paru-paru, mulut, esofagus, laring dan ginjal (Li *et al.*,2017). Pada tingkat molekuler, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa EMMPRIN bertindak sebagai molekul adhesi seluler dan menginduksi sekresi matriks metalloproteinases (MMPs) dan pelepasan sitokin (Calvisi, 2016).

EMMPRIN dikodekan pada manusia oleh gen yang terletak di p13.3 pada kromosom 19. EMMPRIN pada jaringan tumor menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi berhubungan dengan perilaku agresif secara klinis dan prognosis buruk pada berbagai kanker manusia. EMMPRIN menstimulasi sel-sel kanker dan fibroblas peritumoral untuk mengeluarkan peningkatan matriks metalloproteinase (MMPs), yang mampu menurunkan protein matriks ekstraseluler (ECM), dan EMMPRIN secara langsung mempromosikan proliferasi tumor, invasi, dan metastasis (Sato *et al.*, 2013).

Perkembangan sel yang teratur melalui fase siklus sel diatur oleh cyclin, cyclin dependent kinase (CDKs) dan inhibitornya (CDKis). Menanggapi sinyal mitogenik, cyclin D1 membentuk kompleks aktif

dengan CDK4 atau CDK6, yang memfosforilasi protein retinoblastoma (pRB). Fosforilasi ini menghasilkan pelepasan kompleks E2F dari represi yang bergantung pada pRb, memungkinkan aktivasi transkripsi gen yang diperlukan untuk transisi G1 / S dan fase S serta untuk replikasi DNA. Gen CCND1, yang terletak di lengan panjang kromosom 11q13, mengkodekan cyclin D1, protein nuklir 35 kDa. Cyclin D1 adalah transisi G1 / S dan protein tidak stabil yang mewakili elemen kunci dalam proliferasi sel (Lima *et al.*,2014).

Cyclin D1 adalah salah satu pengatur siklus sel yang paling umum yang terlibat dalam perkembangan kanker. Ekspresi berlebih cyclin D1 diamati pada berbagai jenis tumor termasuk RCC. Banyak penelitian menunjukkan bahwa ekspresi berlebih cyclin D1 dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada berbagai keganasan, seperti kanker payudara dan kanker kolorektal. Downregulation cyclin D1 meningkatkan invasi kanker payudara yang dimediasi oleh *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dan penelitian lain menunjukkan bahwa cyclin D1, yang dapat melewati fungsi onkogen konservatif, secara langsung menghambat transduser sinyal onkogenik dan penggerak transkripsi 3 (STAT3) untuk meningkatkan hasil (Lima *et al.*,2014) (Li *et al.*,2019).

Ekspresi berlebih cyclin D1 dapat memprediksi penurunan prevalensi tumor *high-grade*, stadium TNM yang tinggi, dan ukuran tumor yang besar, yang menunjukkan bahwa potensi ganas terganggu oleh upregulasi cyclin D1. Ekspresi cyclin D1 yang berlebih menunjukkan dampak prognostik yang menguntungkan di ccRCC, demikian juga dengan

studi sebelumnya melaporkan kelangsungan hidup yang jelas lebih baik pada kelompok ccRCC dibandingkan pada kelompok RCC lainnya (Li *et al.*,2019).

Ekspresi cyclin D1 di ccRCC secara signifikan lebih tinggi daripada di papillary dan chromophobe RCC. Mutasi Von Hippel-Lindau (VHL), sebagai ciri khas ccRCC, mungkin menjelaskan dampak cyclin D1. Setelah degradasi oleh VHL, faktor yang diinduksi hipoksia α (HIF- α) dapat mengatur cyclin D1 pada tingkat transkripsi. Dengan demikian, menjelaskan mekanisme peran khas cyclin D1 dalam subtype RCC yang dibedakan akan memfasilitasi penilaian prognosis dan mendorong pemahaman tentang tumorigenesis (Li *et al.*,2019).

Ekspresi berlebih cyclin D1 terkait erat dengan penurunan invasi dan EMT in vitro. Oleh karena itu, ekspresi berlebih cyclin D1 pada tumor primer dapat menghambat invasi dan metastasis RCC. Ekspresi berlebih cyclin D1 berkorelasi dengan dampak prognostik yang menguntungkan dan potensi ganas yang terganggu di RCC dan dampak prognostiknya yang kuat dan stabil di ccRCC (Li *et al.*,2019).

EMMPRIN diekspresikan pada permukaan sel dari sebagian besar sel tumor, yang menyebabkan proliferasi, invasi, metastasis, dan angiogenesis sel kanker. Peran EMMPRIN pada proliferasi sel dieksplorasi dalam kanker prostat. Hasil dari distribusi siklus sel menunjukkan bahwa ekspresi EMMPRIN menginduksi penangkapan fase G0 / G1, dan ekspresi cyclin D1 berpotensi ditekan. Hasilnya memberi kesan bahwa EMMPRIN

dapat menghambat proliferasi sel dan sebagai aplikasi terapeutik potensial dalam pengobatan kanker prostat (Fang *et al.*,2014).

Penelitian ini dilakukan atas dasar belum banyak penelitian yang meneliti menggunakan metode imunohistokimia mengenai hubungan antara ekspresi EMMPRIN dan Cyclin D1 terkait dengan invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *Clear Cell*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi EMMPRIN dan status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*?
2. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi cyclin D1 dan status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi EMMPRIN dan cyclin D1 dengan status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan adanya korelasi antara ekspresi EMMPRIN dan cyclin D1 terhadap status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis korelasi antara ekspresi EMMPRIN dan status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*.
2. Menganalisis korelasi antara ekspresi cyclin D1 dan status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*.
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi EMMPRIN dan cyclin D1 dengan status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai korelasi antara ekspresi EMMPRIN dan cyclin D1 terhadap status invasi lemak perirenal pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell*.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penanda prognostik pada karsinoma sel ginjal tipe *clear cell* dan dapat dijadikan acuan terhadap kemungkinan terjadinya invasi maupun metastasis, sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.