

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Reseksi pembedahan merupakan pilihan terapi terbaik pada pasien dengan kanker kolon namun munculnya kanker kembali setelah reseksi dihubungkan dengan tingginya resiko kematian. Dua pertiga pasien kanker kolon yang dilakukan reseksi pada saat setelah dilakukan penegakan diagnosis, 30 – 50% akan mengalami kekambuhan dan kemudian meninggal (Guraya, 2019). Penelitian menunjukkan bahwa kekambuhan pasien sebesar 10.5% pada tahun pertama, 7.6% pada tahun kedua, 3.8% pada tahun ketiga, 2.1% pada tahun keempat dan 0.8% pada tahun kelima (Abraham *et al.*, 2018). Staging kanker kolon yang akurat dilakukan secara patologis setelah pemeriksaan mikroskopik dari spesimen yang telah direseksi (AJCC, 2010). Beberapa faktor yang bisa dipakai sebagai prognosis kekambuhan adalah staging dari tumor, banyaknya kelenjar limfe yang direseksi, tingginya pT dan sistem imun dari pasien kanker kolon itu sendiri (Mei *et al.*, 2014; Böckelman *et al.*, 2015). Penelitian menunjukkan pasien dengan pT yang lebih tinggi memiliki angka kekambuhan 2 kali lipat dibandingkan yang rendah (pT1-2 vs pT3 vs pT4) (Böckelman *et al.*, 2015). Penggunaan pT sendiri sebagai faktor prognosis memiliki kelemahan, dimana pT menjadi kurang tepat sebagai faktor prognosis ditahun ketiga atau diatas 5 tahun. Hal ini disebabkan bahwa setelah 3 tahun paska operasi maka *hazard ratio time* pT akan turun menjadi setengahnya (Maeda *et al.*, 2017). Selain itu faktor pT sebagai prognosis kekambuhan juga masih dipengaruhi oleh

banyaknya kelenjar limfe, misalnya pasien dengan pT1/pT2 dengan resiko tinggi dan kelenjar limfe positif justru akan mengalami kecenderungan kekambuhan bila tidak diberikan kemoterapi (Mei *et al.*, 2014; Tsikitis *et al.*, 2014). Dengan pertimbangan tersebut, pT tidak bisa dijadikan patokan utama dalam menilai kekambuhan, perlu adanya pemeriksaan yang lain selain pT sebagai faktor prognosis kekambuhan.

Untuk faktor resiko banyaknya kelenjar limfe yang mengalami metastasis, penelitian menunjukkan pN0 memiliki harapan hidup lebih besar 86% dibandingkan dengan pN2 yang hanya 69% (Tsikitis *et al.*, 2014). Namun, penelitian oleh Ong (2015) menyebutkan kekambuhan masih bisa terjadi sebesar 20 – 30 % walaupun tanpa adanya metastasis pada kelenjar limfe, sehingga hal tersebut dapat mempengaruhi prognosis dan *overall survival* pasien. Faktor - faktor yang menjadi kendala dalam pengambilan kelenjar limfe salah satunya adalah faktor teknis selama operasi seperti ketelitian dokter bedah terutama ketidak adekuatan batas reseksi, sehingga tidak tercapainya pengambilan 12 kelenjar sesuai rekomendasi (Guraya, 2019). Faktor lainnya adalah dari pasien itu sendiri dimana pada pasien usia tua dan obesitas, kelenjar limfe yang ditemukan jumlahnya akan sulit tercapai 12 buah (Fuchs *et al.*, 2019). Pemeriksaan pN ternyata juga dipengaruhi oleh keahlian patologi anatomi dalam menghitung jumlah N, ukuran T dan panjangnya spesimen (He *et al.*, 2018). Selain itu penyebaran tumor tidak hanya melalui jalur limfogen namun juga melalui jalur hematogen, langsung maupun implantasi (Keighley and Williams Surgery of The

Anus, 2012). Berdasarkan faktor – faktor tersebut, kelenjar limfe sendiri juga tidak bisa menjadi patokan utama dalam menilai prognosis kekambuhan.

Sel tumor sendiri memiliki cara untuk bertahan dari serangan T limfosit dengan cara menyembunyikan antigennya sehingga T limfosit yang teraktivasi tidak dapat mengenali sel tumor (Guth and Dow, 2012). Terjadinya kanker kolorektal sendiri melibatkan beberapa jalur seperti jalur klasik, jalur *serrated*/metilasi dan jalur *germline mutation*, dimana pada jalur *germline mutation*, sel tumor mengekspresikan MHC I sehingga dikenali oleh T limfosit (Pauken and J, 2015). Penelitian oleh He menemukan bahwa kelenjar limfe yang negatif metastasis ternyata disebabkan adanya invasi lokal netrofil dan infiltrasi limfosit (He *et al.*, 2018; Jakubowska *et al.*, 2019). Limfosit yang dapat ditemukan pada area tumor disebut sebagai *Tumour-Infiltrating Lymphocyte* (TILs). TILs yang terdiri dari limfosit teraktivasi dapat mengenali MHC I dipermukaan sel tumor, sehingga sel tumor nantinya mengalami apoptosis melalui protein *perforin* dan *granzyme B* yang dihasilkan oleh T limfosit (Vermijlen *et al.*, 2001). Sehingga TILs ini dapat dipertimbangkan sebagai respon imun yang berguna dalam hal menekan pertumbuhan tumor. Berdasarkan hal tersebut, Chang, 2020 melakukan penelitian untuk melihat apakah TILs berperan sebagai salah satu faktor prognosis kekambuhan dan harapan hidup pasien, dan ternyata grading TILs tinggi memiliki *disease free survival* dan *overall survival* pasien lebih baik dibandingkan yang rendah (Mei *et al.*, 2014; Chan *et al.*, 2020). Pemeriksaan TILs ini dapat dilakukan dengan cara pemeriksaan hematoxylin eosin (H&E) sesuai sistem International TILs Working Group (ITWG).

Pemeriksaan H&E merupakan suatu pemeriksaan yang cukup cepat, rutin dikerjakan, harga murah namun tetap bisa memberikan informasi sebagai faktor prediktor dan prognosis (Fuchs *et al.*, 2019).

Berlatar belakang dari hal tersebut, maka kami ingin melakukan penelitian dengan mengambil data rekam medis penderita yang dirawat di RSUD Dr Soetomo selama 5 tahun sejak 2015 - 2019, dievaluasi apakah pemeriksaan grading TILs dapat dihubungkan sebagai penanda kekambuhan pasien kanker kolon, serta apakah grading TILs lebih bermakna dalam menentukan prognosis kekambuhan dibanding pT atau pN.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan antara grading TILs terhadap kekambuhan kanker kolon?
2. Apakah grading TILs lebih bermakna dibandingkan pT atau pN terhadap kekambuhan kanker kolon?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum:**

Untuk mengetahui apakah grading TILs dapat dipakai sebagai salah satu faktor prognosis kekambuhan kanker kolon.

**1.3.2 Tujuan khusus:**

1. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara grading TILs terhadap kekambuhan kanker kolon
2. Untuk mengetahui apakah grading TILs lebih bermakna dibanding pT atau pN terhadap kekambuhan

**1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan grading TILs dapat dipakai sebagai salah satu faktor prognosis kekambuhan pada pasien kanker kolon sehingga dapat dijadikan acuan dalam memberikan terapi berikutnya.