

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal adalah keganasan terbanyak ketiga di dunia. Insiden karsinoma kolorektal diperkirakan mencapai 2,2 juta kasus baru dan angka kematiannya diperkirakan 1,1 juta kematian pada tahun 2030 (Marjaneh *et al.*, 2019). Data dari pusat data dan informasi Kementrian Kesehatan RI tahun 2018 menyebutkan insiden karsinoma kolorektal merupakan keganasan terbanyak ketiga di Indonesia. Data di laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan peningkatan jumlah diagnosis baru karsinoma kolorektal setiap tahunnya yaitu 131 kasus pada tahun 2017 dan 156 kasus pada tahun 2018.

Terapi standar pada adenokarsinoma kolorektal adalah pembedahan. Pembedahan dikombinasikan dengan rejimen kemoterapi terutama pada stadium lanjut merupakan komponen penting terapi efektif dalam perawatan klinis pasien adenokarsinoma kolorektal. Angka rekurensi dan metastasis masih tetap sebagai penyebab utama kematian walaupun telah diberikan kombinasi terapi, oleh karena itu terdapat kebutuhan medis yang mendesak diperlukan penelitian yang mendukung kebutuhan akan pendekatan terapi alternatif baru untuk mengobati adenokarsinoma kolorektal (Fenoglio *et al.*, 2008; Marjaneh *et al.*, 2019).

Lingkungan mikro berperan penting terhadap pertumbuhan tumor adenokarsinoma kolorektal. Sel tumor menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan anti-radikal yang disebut stress oksidatif. Sel tumor memicu terbentuknya radikal bebas terutama ROS yang menimbulkan kerusakan DNA

oksidatif yang akhirnya menyebabkan terjadinya hipoksia sel. Sel tumor yang mengalami hipoksia akan mengaktivasi HSP70 untuk menghambat kerusakan membran sel agar sel tumor tetap hidup dan mengaktifkan jalur *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF -1 α) yang berfungsi mengaktivasi makrofag melalui jalur arginase pada lingkungan mikro tumor (Sudiana, 2011; Sreevalsan dan Safe, 2013; Rath et al., 2014; Albakova *et al.*, 2020).

Makrofag adalah mediator penting respon imun untuk pertumbuhan tumor. Makrofag terdiri dari pro inflamasi dan anti inflamasi yang akan menginduksi pengeluaran sitokin yang mengaktivasi jalur NF- κ B sehingga menghasilkan TNF- α yang dapat berikatan pada reseptornya yaitu TNFR-1 berfungsi menghambat proliferasi sel tumor dan TNFR-2 memicu proliferasi sel tumor sehingga mempengaruhi berbagai stadium T sel tumor (Henze and Mazzone, 2016; Idriss dan Naismith, 2000).

Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) merupakan jalur penting pada makrofag untuk integrasi sinyal dari lingkungan mikro yang mempromosikan karsinogenesis. NF- κ B adalah faktor transkripsi yang memediasi jalur pensinyalan sitoplasma/inti memainkan peran penting dalam regulasi dari proliferasi sel dan kelangsungan hidup sel (Park dan Hong, 2016). Aktivasi NF- κ B pada makrofag mempunyai korelasi dengan pengendalian jalur apoptosis, proliferasi sel, angiogenesis, invasi dan metastasis sel tumor. Pada studi fase II didapatkan korelasi antara aktivasi NF- κ B dan resistensi terhadap pengobatan pada kasus kanker kolorektal lanjut, karena peningkatan aktivasi NF- κ B dapat menimbulkan resistensi terhadap kemoterapi/radioterapi. Hambatan jalur NF- κ B dapat membuat sel kanker kolon peka terhadap kemoterapi/radioterapi dan memberikan strategi

yang lebih efektif untuk target terapi baru kanker kolorektal (Plewka *et al.*, 2018; Soleimani *et al.*, 2019; Sreevalsan dan Safe, 2013).

Heat shock protein 70 (HSP70) adalah sekelompok molekul *chaperone* yang memediasi proses intraseluler termasuk protein *folding*, modifikasi dan translokasi, serta regulasi apoptosis dan kelangsungan hidup sel. HSP70 ekstraseluler berfungsi merangsang respons kekebalan bawaan dan adaptif. Sel tumor mengekspresikan HSP70 lebih tinggi dibandingkan dengan sel normal, HSP70 bertanggung jawab pada proses tumorigenesis dan resistensi terhadap obat kemoterapi. Peningkatan ekspresi HSP70 telah didapatkan pada kanker kolorektal dan berhubungan dengan prognosis yang buruk (Marjaneh *et al.*, 2019).

HSP *inhibitor* sedang dievaluasi dalam uji klinis pada beberapa pasien kanker kolorektal yang mengekspresikan berlebihan HSP70 pada permukaan sel kanker kolorektal sehingga memfasilitasi migrasi dan invasi tumor (Kumar *et al.*, 2016; Li Zongwei *et al.*, 2013). Penghambatan HSP70 ini mengurangi ukuran tumor dan meningkatkan respons terhadap strategi terapi kanker sehingga penghambat HSP70 dapat menjadi salah satu pilihan terapi kanker kolorektal (Marjaneh *et al.*, 2019).

Jalur NF- κ B pada makrofag dan HSP70 pada sel tumor ini mempengaruhi invasi dan migrasi sel tumor yang nantinya akan dikorelasikan dengan berbagai stadium T pada adenokarsinoma kolorektal. Menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC)* bahwa *tumor-node-metastasis (TNM) staging system* berfungsi untuk memprediksi kelangsungan hidup, prognosis pasien dan penerapan rejimen terapi pasien kanker kolorektal. Salah satu komponen dari *staging system* yaitu stadium

T yang ditentukan berdasarkan kedalaman invasi tumor primer. Stadium T ini telah diakui sebagai faktor penting untuk memprediksi luaran pasien (Athanasakis *et al.*, 2018).

Penelitian ini dilakukan atas dasar belum banyak penelitian yang meneliti hubungan antara lingkungan mikro tumor melalui jalur ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag dan sel tumor melalui ekspresi HSP70 pada sel tumor terkait dengan stadium T pada adenokarsinoma kolorektal dengan menggunakan metode imunohistokimia sehingga hasil penelitian ini dapat memberikan acuan kepada pasien adenokarsinoma kolorektal sebagai pilihan terapi target dan faktor prognosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan persentase ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag di berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal?
2. Apakah terdapat perbedaan persentase ekspresi HSP70 pada sel tumor di berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal?
3. Apakah terdapat korelasi antara persentase ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag dengan persentase ekspresi HSP70 pada sel tumor di berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis korelasi antara ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag dan HSP70 pada sel tumor dengan berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan perbedaan persentase ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag di berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal.
2. Membuktikan perbedaan persentase ekspresi HSP70 pada sel tumor di berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal.
3. Membuktikan korelasi antara persentase ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag dengan persentase ekspresi HSP70 pada sel tumor di berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara ekspresi NF- κ B p65 pada makrofag dan HSP70 pada sel tumor dengan berbagai stadium T adenokarsinoma kolorektal sebagai salah satu faktor prognosis dan target terapi baru.

1.4.2 Manfaat praktis

Data dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pengembangan prognostik dan target terapi baru pada adenokarsinoma kolorektal.