

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan salah satu masalah kesehatan yang dihadapi di seluruh dunia. Kanker kolorektal adalah tumor ganas ketiga paling umum dan penyebab kematian nomor dua di dunia tanpa memandang jenis kelamin. Angka kejadian kanker kolorektal di dunia sebesar 10% dengan kasus sebanyak 1.931.590 orang dewasa dan angka kematiannya 9,4% dari seluruh kasus kanker setelah kanker payudara dan paru-paru. Angka kejadian kolorektal di Indonesia menduduki peringkat keempat sebesar 8,6% dengan 34.189 kasus baru, kedua terbanyak pada laki-laki 12,1% setelah kanker paru-paru dan keempat terbanyak pada perempuan 5,9% setelah kanker payudara, serviks dan ovarium (Globocan, 2020).

Kanker kolorektal memiliki berbagai macam jenis. Berbagai penelitian yang dilakukan mengenai kanker kolorektal, jenis yang paling banyak ditemukan adalah adenokarsinoma, yaitu lebih dari 90% kasus (Fleming *et al.*, 2012; Schneider & Langner, 2014).

Grading histopatologi adenokarsinoma kolorektal dinilai berdasarkan luasnya presentasi formasi kelenjar yang terbagi atas 4 kriteria yaitu *grade 1 (well differentiated)*, *grade 2 (moderately differentiated)*, *grade 3 (poorly differentiated)*, dan *grade 4 (undifferentiated carcinoma)*.

Kriteria lainnya juga berdasarkan *High level of microsatellite instability* (MSI-H) dengan beragam diferensiasi (Teng *et al.*, 2010).

Prognosis kanker kolorektal dapat ditentukan lewat pemeriksaan histopatologis jaringan kanker. Pemeriksaan histopatologis jaringan kanker umumnya adalah untuk melihat jenis histopatologi dan *grading* dari kanker tersebut (Galon *et al.*, 2006).

Programmed death-1 (PD-1) adalah suatu *co-reseptor inhibitor* yang terekspresi pada permukaan sel T CD8+ dan CD4+, sel NK, limfosit B, dan beberapa jenis TILs (Passardi *et al.*, 2017). Penelitian membuktikan bahwa ekspresi *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) berhubungan dengan gambaran klinik dan patologik yang buruk pada pasien kanker kolorektal, dan selain itu juga menunjukkan bahwa derajat ekspresi PD-L1 juga sebagai factor prediktif terhadap perkembangan penyakit dan kematian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi positif PD-L1 secara signifikan memiliki risiko tinggi terhadap perkembangan kanker dan *overall survival* yang lebih pendek. Peningkatan resiko ini tidak tergantung pada usia, ukuran tumor, lokasi tumor, status diferensiasi, dan stadium TNM. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekspresi PD-L1 sebagai prediktor terhadap prognosis yang buruk pada kanker kolorektal (Shi *et al.*, 2013). Penelitian lain menyimpulkan bahwa ekspresi PD-L1 yang tinggi pada sel tumor memiliki dampak yang negatif terhadap *survival* penderita kanker kolorektal stadium III (Koganemaru *et al.*, 2017).

Peranan ekspresi PD-L1 pada karsinoma kolorektal masih kurang jelas. Beberapa penelitian yang dipublikasikan melaporkan hasil yang bertentangan apakah ekspresi PD-L1 memberikan indikasi prognosis yang lebih baik atau lebih buruk (Rosenbaum *et al.*, 2016).

Protein yang berperan dalam perkembangan epitel kolon normal menjadi suatu lesi adenoma dan akhirnya menjadi karsinoma adalah *cyclin D1*. *Cyclin D1* mempunyai banyak fungsi sebagai onkogen yaitu mengatur beberapa proses transformasi sel menjadi ganas meliputi pertumbuhan abnormal, angiogenesis dan resistensi terhadap apoptosis (Wang *et al.*, 2016). *Cyclin D1* yang berhubungan dengan peningkatan laju proliferasi sel yang merupakan salah satu protein siklus sel yang bertanggung jawab dalam perpindahan (transisi) menuju fase S dari siklus sel (fasesintesis DNA). Ekspresi berlebihan dari *cyclin D1* berkaitan dengan transformasi ke arah malignansi. Penelitian telah menunjukkan bahwa diperkirakan sekitar 26% dari kanker yang sporadis memiliki ekspresi *cyclin D1* yang berlebihan (Tashiro *et al.*, 2007).

Kanker kolorektal lebih dari sepertiganya menunjukkan overekspresi dari *cyclin D1*, meskipun peran *cyclin D1* pada siklus sel sudah jelas, namun terdapat kontroversi tentang hubungan antara ekspresi *cyclin D1* dengan prognosis kanker kolorektal. Literatur menunjukkan bahwa ekspresi *cyclin D1* berhubungan dengan prognosis buruk, sedangkan literatur lain menunjukkan ekspresi protein tersebut berhubungan dengan prognosis baik (Jang *et al.*, 2012).

Berdasarkan berbagai teori tersebut, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi antara ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal, sehingga ekspresinya dapat digunakan untuk membedakan keduanya. Penelitian ini dilakukan atas dasar belum banyak penelitian yang meneliti di sentra laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi PD-L1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal ?
2. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal ?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan korelasi antara ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan korelasi ekspresi PD-L1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

2. Membuktikan korelasi ekspresi *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.
3. Membuktikan korelasi antara ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai korelasi antara PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pengembangan prognostik pada kanker kolorektal.