

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR IMUNOEKSPRESI LEUCINE RICH  
REPEAT CONTAINING G PROTEIN COUPLED  
RECEPTOR 5 (LGR-5) DENGAN SURVIVAL  
RATE PADA KARSINOMA KOLOREKTAL**



Oleh:

**dr. Edward Julio Suhendra**

Pembimbing:

**Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD**

**dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**HUBUNGAN KADAR *IMUNOEKSPRESI LEUCINE RICH  
REPEAT CONTAINING G PROTEIN COUPLED  
RECEPTOR 5 (LGR-5)* DENGAN SURVIVAL  
RATE PADA KARSINOMA KOLOREKTAL**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah**

**Program Studi Ilmu Bedah**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**dr. Edward Julio Suhendra  
C104216105**

**KARYA AKHIR**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)  
PROGRAM ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

<b>LEMBAR PENGESAHAN TESIS</b>	
<b>HUBUNGAN KADAR IMUNOEKSPRESI LEUCINE RICH REPEAT CONTAINING G PROTEIN COUPLED RECEPTOR 5 (LGR-5) DENGAN SURVIVAL RATE PADA KARSINOMA KOLOREKTAL</b>	
Disusun dan diajukan oleh	
<b>Edward Julio Suhendra</b> C104216105	
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 14 September 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan	
 Menyetujui :	
Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
	
<u>Dr. dr. Warsinggih Sp.B-KBD</u> NIP. 19620221 199002 1 002	<u>dr. Joko Hendarto M. Biomed, Ph.D</u> NIP. 19801127 200604 1 002
Ketua Program Studi	Dekan Fakultas Kedokteran
	
<u>Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes</u> NIP. 19740629 200812 1 001	<u>Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd</u> NIP. 196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr.Edward Julio Suhendra

NIM : C104216105

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Oktober 2021

Yang Menyatakan,



dr. Edward Julio Suhendra

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yaitu Dr.dr. Warsinggih,Sp.B-KBD, dr.M. Ihwan Kusuma, Sp.B-KBD, dr. Mappincara, Sp.B-KBD, dan dr. Joko Hendaro, M.Biomed, Ph.D atas segala kesabaran, waktu, bantuan, bimbingan, nasihat, dan arahan yang diberikan selama ini kepada penulis.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada dosen-dosen penguji yang telah memberikan arahan, saran dan masukan demi perbaikan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran, Ketua Departemen Ilmu Bedah, Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Sekertaris Program Studi Ilmu Bedah, Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terimakasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada ayahanda Johannes Hendra dan ibunda Puspa Santoso, istri tercinta Sri Putri Setyo Banowati dan keluarga besar lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah mengerti, mendoakan, mendukung dan mencurahkan perhatian yang besar selama penulis menjalani pendidikan ini.

Terimakasih penulis ucapkan untuk rekan angkatan “13 Bersaudara” Juli 2016 atas segala saran, dukungan dan bantuannya selama pendidikan. Terimakasih juga kepada seluruh staf pegawai bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama kepada ibu Andi Esse Tenri

Ulung, kak Marlina Rajab, mbak Nunung Mujiwiyanti, rekan-rekan sejawat dan perawat serta staf kamar operasi bedah yang telah banyak membantu selama proses pendidikan penulis.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Bedah atas segala bimbingan dan arahnya selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan ini dapat diamankan dan dimanfaatkan sebaik baiknya untuk kepentingan masyarakat luas.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah terhadap saudara - saudara yang turut serta dalam penyusunan karya akhir ini, untuk itu penulis mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang turut berperan serta dalam penyelesaian karya akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat, kesehatan, dan berkat yang melimpah serta semoga karya ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 28 Oktober 2021

Yang Menyatakan,

dr. Edward Julio Suhendra

## ABSTRAK

**EDWARD JULIO S..** *Hubungan Kadar Imunoekspresi Leucine Rich Repeat Containing G. Protein Coupled Receptor 5 (LGR-5) dengan Survival Rate pada Karsinoma Kolorektal* (dibimbing oleh Warsinggih dan Joko Hendarto).

Tujuan penelitian ini adalah menilai pengaruh imunoekspresi LGR-5 dan hubungannya dengan *overall survival* (OS) pada kanker kolorektal.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik menggunakan desain penelitian potong lintang dengan pendekatan retrospektif. Penelitian dilakukan selama Agustus 2020 sampai dengan Februari 2021 dengan sampel seluruh pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal yang teregistrasi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Universitas Hasanuddin yang telah dilakukan reseksi total periode 2016-2017.

Hasil penelitian menunjukkan dari 30 sampel penelitian, terdapat 8 pasien dengan LGR-5 yang tinggi dan 22 pasien dengan LGR-5 yang rendah. Terdapat 22 pasien dengan OS tiga tahun dan 8 pasien dengan OS 5 tahun. Berdasarkan uji statistik tidak terdapat asosiasi antara imunoekspresi LGR-5 terhadap karakteristik klinis pasien kanker kolorektal ( $p > 0,05$ ). Terdapat asosiasi antara OS dengan stadium tumor dan *grading* histopatologi ( $p < 0,001$  dan  $0,016$  secara berurutan). Secara statistik juga tidak didapatkan asosiasi antara OS dan imunoekspresi LGR-5 ( $p = 0,418$ ). Dengan kata lain, tidak terdapat asosiasi antara imunoekspresi LGR-5 dan karakteristik klinis pasien kanker kolorektal di Makassar, akan tetapi terdapat kecenderungan nilai ekspresi LGR-5 yang rendah berasosiasi dengan OS yang lebih baik walaupun secara statistik tidak bermakna. Terdapat asosiasi OS terhadap stadium tumor dan *grading* histopatologi.

**Kata kunci:** kanker kolorektal, *leucine rich repeat containing G. protein-coupled receptor 5*, *overall survival*





## ABSTRACT

**EDWARD JULIO S.** *The Relationship between Leucine-Rich Repeat Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (LGR-5) Immunoexpression Content and Survival Rate in Colorectal Carcinoma* (supervised by Warsinggih and Joko Hendarto).

The research aims at assessing the influence of LGR5 immunoexpression and its relationship with the *Overall Survival* (OS) in the colorectal cancer.

This was the analytical research using the *cross-sectional* design with the retrospective approach. The research was conducted from August 2020 to February 2021. Samples were all patients who were diagnosed to suffer from the colorectal cancer registered in Central General Hospital Dr. Wahidin Sudirohusodo and the network, Hasanuddin University Hospital which had been conducted the total resection between 2016 and 2017.

The research result from 30 research samples indicates that there are 8 patients with the high LGR5, and 22 patients with the low LGR5. There are 22 patients with OS of three years, and 8 patients with OS of five years. Based on the statistical test, there is no association between LGR5 immunoexpression and the clinical characteristics of the colorectal cancer patients ( $p$ -value  $> 0.05$ ). There is the association between the *Overall Survival* (OS) on the tumor stage and histopathological gradin ( $p$ -value  $< 0.001$  and  $0.016$  respectively). Statistically, there is also no association between OS and LGR5 immunoexpression ( $p$ -value  $0.418$ ). It can be concluded that there is no association between LGR5 immunoexpression and clinical characteristics of the colorectal cancer patients in Makassar. There is a tendency for the low LGR5 expression value to be associated with the better OS although it is not statistically significant. There is the association between OS on the tumor stage and histopathological grading.

**Key words:** Colorectal cancer, *leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*, overall survival





## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.4. Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1. Kanker Kolorektal .....	8
2.2. <i>Leucine-rich, repeat-containing, G-protein-coupled receptor 5</i> (LGR5).....	26
2.3. Hubungan <i>Leucine-Rich, Repeat-Containing, G-Protein-Coupled</i> <i>Receptor 5 (LGR5)</i> terhadap <i>Overall Survival (OS)</i> .....	30
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP</b> .....	<b>32</b>
3.1. Kerangka Teori .....	32
3.2. Kerangka Konsep .....	33
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....	<b>34</b>
4.1. Desain Penelitian.....	34
4.2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	34
4.3. Partisipan Penelitian .....	35
4.4. Kriteria Inklusi .....	36

4.5. Kriteria Eksklusi .....	36
4.6. Teknik Perhitungan Jumlah Sampel.....	37
4.7. Instrumen Penelitian .....	38
4.8. Variabel Penelitian.....	38
4.9. Definisi Operasional.....	39
4.10. Pengumpulan Data .....	40
4.11. Olah Data .....	42
4.12. Analisis Data .....	42
4.13. Etika Penelitian.....	43
4.14. Alur Penelitian .....	44
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
5.1. HASIL .....	45
5.2. PEMBAHASAN.....	59
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>66</b>
6.1. KESIMPULAN .....	66
6.2. SARAN .....	66
DAFTAR PUSTAKA.....	67
LAMPIRAN .....	78

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Teori Penelitian.....	32
<b>Gambar 3.2</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	33
<b>Gambar 4.1</b> Alur Penelitian .....	44
<b>Gambar 5.1</b> Asosiasi OS terhadap ekspresi LGR-5.....	57

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b>	Pemeriksaan Penunjang Diagnosis KKR .....	13
<b>Tabel 2.2</b>	Sistem stadium TNM berdasarkan <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> 2010.....	18
<b>Tabel 2.3</b>	Penilaian stadium berdasarkan TNM .....	19
<b>Tabel 5.1</b>	Asosiasi LGR-5 terhadap jenis kelamin.....	45
<b>Tabel 5.2</b>	Asosiasi LGR-5 terhadap jenis kelamin.....	46
<b>Tabel 5.3</b>	Asosiasi LGR-5 terhadap stadium tumor.....	47
<b>Tabel 5.4</b>	Asosiasi LGR-5 terhadap <i>grading</i> histopatologi .....	48
<b>Tabel 5.5</b>	Asosiasi LGR-5 terhadap lokasi tumor .....	49
<b>Tabel 5.6</b>	Asosiasi LGR-5 terhadap kanker kolorektal .....	50
<b>Tabel 5.7</b>	Asosiasi OS terhadap jenis kelamin .....	51
<b>Tabel 5.8</b>	Asosiasi OS terhadap umur .....	52
<b>Tabel 5.9</b>	Asosiasi OS terhadap stadium tumor .....	53
<b>Tabel 5.10</b>	Asosiasi OS terhadap <i>grading</i> histopatologi.....	54
<b>Tabel 5.11</b>	Asosiasi OS terhadap lokasi tumor .....	55
<b>Tabel 5.12</b>	Asosiasi OS terhadap ekspresi LGR-5.....	56
<b>Tabel 5.13</b>	Asosiasi OS terhadap kanker kolorektal dan ekspresi LGR-5.....	58

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1</b>	Surat Keputusan Pembimbing Makalah Akhir .....	78
<b>Lampiran 2</b>	Surat Keputusan Penguji Makalah Akhir .....	79
<b>Lampiran 3</b>	Ethical Clearance.....	80
<b>Lampiran 4</b>	Hasil Analisa Statistik.....	81



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker kolorektal (*KKR*) didefinisikan sebagai istilah yang mencakup kanker kolon, persimpangan rektosigmoid, dan rektum. Meskipun terdapat pengecualian, kanker kolon biasanya merupakan subkelompok terbesar dan dapat mencapai dua pertiga bagian pada rektosigmoid *junction* dan sepertiga rektum (*IARC*, 2019).

Menurut data *GLOBOCAN* 2018, kanker kolorektal merupakan kanker dengan insiden terbanyak keempat di dunia, sedangkan kanker rektum menempati urutan ke delapan sebagai kanker yang paling sering. Bersama-sama, kanker kolorektal (*KKR*) merupakan jenis kanker yang paling sering ketiga didiagnosis secara global, terdiri dari 11% dari semua diagnosis kanker. Sekitar 1.096.000 kasus kanker usus besar baru diperkirakan didiagnosis pada tahun 2018, sementara sekitar 704.000 kasus baru kanker rektum diperkirakan terdiagnosis pada tahun yang sama (*Bray F, et al., 2018*).

Kanker kolorektal (*KKR*) merupakan kanker yang paling banyak didiagnosis di antara pria di 10 dari 191 negara di dunia. Kasusnya lebih tinggi pada pria daripada wanita, yaitu sekitar 1,5 kali lipat banding 1,4 kali lipat (23,6 berbanding 16,3 kasus per 100.000 orang per tahun) dan angka kematiannya (10,8 berbanding 7,2 kematian per 100.000 orang per tahun)

masing-masing; perbedaannya menjadi jelas setelah usia 50 tahun (*American Institute for Cancer Research, 2018*).

Indonesia menempati urutan ketiga kasus kanker kolorektal (KKR) terbanyak (Rivia P.P, Bradley J. W., Bisuk P.S., 2017) dan juga KKR menempati urutan ketiga penyebab kematian pada semua kasus-kasus keganasan pada pria maupun wanita (Hanifah A.M., Ismet M.N., Fajar A.Y., 2017). Insiden kanker kolorektal (KKR) di Indonesia menurut data *GLOBOCAN 2018* adalah 30.017 dari 348.809 (8,6%), dengan tingkat mortalitas pada urutan ke-5 (7,7%) dari seluruh kasus kanker (*GLOBOCAN, 2018*).

Di Makassar berdasarkan data berbasis rumah sakit pada sub-bagian ilmu bedah digestif / bagian ilmu bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK UNHAS) Makassar, setiap tahun terjadi peningkatan kasus kanker kolorektal (KKR). Pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 39 kasus, tahun 2006 sebanyak 59 kasus, tahun 2007 sebanyak 52 kasus, tahun 2008 sebanyak 151 kasus, tahun 2009 sebanyak 114 kasus dan tahun 2010 sebanyak 124 kasus (Bagian Ilmu Bedah Digestif FK UNHAS- Makassar, 2011). Berdasarkan data yang diperoleh dari bagian Patologi Anatomi FK UNHAS, Makassar pada tahun 2006 tercatat 107 kasus KKR dan menempati urutan ketiga, tahun 2008 ditemukan 272 kasus KKR dan menempati urutan kedua setelah kanker payudara (Lusikooy, 2013).

Pada Seminar Nasional I Makassar *Colorectal Cancer* tanggal 3 Juni 2011, dikumpulkan data dari 14 Pusat Pendidikan Ilmu Bedah Indonesia dari tahun 2005 – 2010, didapatkan jumlah kasus kanker kolorektal (KKR) sebanyak 4214 kasus dengan jenis kelamin laki-laki 55%, perempuan 45%, paling banyak dijumpai pada kelompok usia 41-60 tahun (48%), lokasi terbanyak pada rektum (61%), jenis histopatologi terbanyak adalah adenokarsinoma (88%), dan paling banyak dijumpai sudah berada pada stadium Dukes' C (63%) (Lusikooy, 2013).

*Cancer survival* merupakan indikator efektivitas keseluruhan pelayanan kesehatan dalam penanganan pasien kanker kolorektal (KKR) (Lee *et al.*, 2018). *Survival rates* tertinggi lebih dari 65% dilaporkan di Israel dan Korea Selatan, sementara India melaporkan prognosis terendah (Allemani *et al.*, 2015). Meskipun negara-negara yang lebih maju seperti Australia, Selandia Baru, Kanada, dan bagian Eropa melaporkan insiden KKR tertinggi, namun memiliki *survival rate* yang lebih baik (GLOBOCAN, 2012). Studi yang dilakukan di Jerman pada tahun 2012, Amerika Serikat (AS), Inggris, Prancis, dan Italia melaporkan *survival rate* dalam lima tahun masing-masing 65, 65, 52.7, 60.3 dan 59.3% (Maajani, *et al.*, 2019). *Survival rate* dalam lima tahun KKR di Iran bervariasi dari 27% sampai 85% (Maajani, *et al.*, 2019). Sementara studi dari Jepang pada tahun 2005 melaporkan *survival rate* dalam lima tahun sebesar 61,4% (Maajani, *et al.*, 2019).

Di Malaysia, *Overall Survival (OS)* kanker kolorektal (KKR) dalam tiga tahun adalah 59,1% setelah diagnosis dan menurun menjadi 48,7% setelah lima tahun (Hassan *et al.*, 2016). Sebaliknya, Sudsawat dkk (2010) melaporkan kelangsungan hidup yang jauh lebih rendah pada 287 pasien KKR dari wilayah pusat Thailand (Hassan *et al.*, 2016).

Lee dkk (2018) melaporkan waktu *survival* rata-rata kanker kolorektal (KKR) adalah  $71,27 \pm 1,27$  bulan. *Survival* KKR sebesar 95,3%, 79,4% dan 68,7% dalam 1, 3 dan 5 tahun. *Survival rate* dalam lima tahun pada pasien dengan stadium I, II, III dan IV masing-masing adalah 91,20%, 82,20%, 63,20% dan 21,70% (Lee *et al.*, 2018).

*Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (LGR5)* awalnya diidentifikasi sebagai reseptor berpasangan protein G *orphan (GPCR)* yang merupakan subfamili reseptor hormon glikoprotein dan mengandung domain ekstraseluler besar dengan 17 pengulangan kaya leusin dan domain tujuh-transmembran (Chen *et al.*, 2014). *LGR5* juga dikenal sebagai *Gpr49* merupakan target pensinyalan *Wnt* dan dihubungkan dengan karsinogenesis dan invasi tumor pada kanker kolorektal (KKR) (Yang *et al.*, 2016).

*Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (LGR5)* bisa jadi merupakan penanda sel-sel punca kanker atau *Cancer Stem Cells (CSC)* yang lebih baik pada kanker kolorektal (KKR) (Chen *et al.*, 2014). Pada tahun 2007, Barker dkk menemukan bahwa *LGR5* memiliki ekspresi terbatas basal kripte usus besar dan kecil dan berpotensi sebagai

penanda sel punca yang berharga untuk kanker kolorektal. Hal ini diterima oleh semakin banyak peneliti, sementara masih ada beberapa penelitian yang tidak sesuai dengan hal tersebut (Yang *et al.*, 2016).

Baru-baru ini, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa *Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (LGR5)* berperan penting dalam karsinogenesis kolorektal dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker kolorektal (KKR). Meskipun variasi alelik *LGR5* dapat memengaruhi ekspresi protein *LGR5* pada KKR, genotipe *LGR5* somatik tampaknya relatif stabil pada tumor primer. Oleh karena itu, diharapkan bahwa ekspresi *LGR5* pada KKR adalah penanda prognostik yang ideal yang berkaitan dengan tingkat *survival* yang rendah (Chen *et al.*, 2014). Yang *et al.* (2016) melaporkan ekspresi tinggi *LGR5* berhubungan dengan *Overall Survival (OS)* yang buruk pada pasien KKR ( $OR = 2,01$ ,  $95\% CI = 1,16-3,47$ ,  $p = 0,01$ , model acak) (Yang *et al.*, 2016).

Namun, beberapa laporan studi lain secara mengejutkan menemukan bahwa peningkatan ekspresi *Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (LGR5)* sebenarnya berkaitan dengan prognosis yang baik (Yang *et al.*, 2016). Selain itu tidak ada hubungan yang ditemukan antara ekspresi *LGR5* dengan hasil klinis yang buruk pada pasien kanker kolorektal (KKR) dalam studi lain sebelumnya (Chen *et al.*, 2014). Sehingga nilai prognostik dan klinikopatologis *LGR5* pada pasien KKR menjadi tidak jelas (Yang *et al.*, 2016). Oleh karena itu, nilai prognostik *LGR5* pada pasien KKR menjadi kontroversial, disamping ukuran sampel



yang tidak mencukupi dan beberapa faktor lain kemungkinan menghasilkan hasil yang berlawanan dari studi klinis yang lainnya (Chen *et al.*, 2014). Untuk mengklarifikasi nilai prognostik *LGR5* yang tepat pada kanker kolorektal (KKR), kami melakukan penelitian untuk menilai pengaruh imunoekspresi *LGR5* dan hubungannya dengan *Overall Survival (OS)* pada kanker kolorektal.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan imunoekspresi *LGR5 (Leucine-Rich, Repeat-Containing, G-Protein–Coupled Receptor 5)* terhadap *Overall Survival (OS)* pasien kanker kolorektal?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan imunoekspresi *Leucine-Rich, Repeat-Containing, G-Protein–Coupled Receptor 5 (LGR5)* terhadap *Overall Survival (OS)* atau angka kelangsungan hidup terhadap pasien kanker kolorektal.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengetahui hasil pemeriksaan imunoekspresi *LGR5* pada pasien kanker kolorektal di Makassar.
- b. Untuk mengetahui hubungan imunoekspresi *LGR5* terhadap karakteristik klinis pasien kanker kolorektal di Makassar.

- c. Untuk mengetahui hubungan imunoekspresi *LGR5* terhadap angka kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal di Makassar.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi maupun masyarakat tentang hubungan imunoekspresi *Leucine-Rich, Repeat-Containing, G-Protein–Coupled Receptor 5 (LGR5)* terhadap *Overall Survival (OS)* pasien kanker kolorektal, serta informasi karakteristik klinis dan patologis pada pasien kanker kolorektal di Makassar.

##### **1.4.2. Manfaat Klinis**

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang hubungan imunoekspresi *LGR5* terhadap *Overall Survival (OS)* pasien kanker kolorektal, karakteristik klinis dan patologis pasien sehingga dapat memberikan intervensi terapi yang tepat.

##### **1.4.3. Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan tentang hubungan imunoekspresi *LGR5* terhadap *overall survival (OS)*, karakteristik klinis dan patologis pada pasien kanker kolorektal untuk pengembangan studi dengan perspektif berbeda.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kanker Kolorektal**

##### **2.1.1. Epidemiologi**

Kanker kolorektal (KKR) didefinisikan sebagai istilah yang mencakup kanker kolon, persimpangan rektosigmoid, dan rektum. Meskipun terdapat pengecualian, kanker kolon biasanya merupakan subkelompok terbesar dan dapat mencapai dua pertiga dari total, dengan kanker pada persimpangan rektosigmoid dan rektum terdiri atas sepertiga (*IARC*, 2019).

Kanker kolorektal (KKR) adalah jenis kanker paling umum ketiga dalam patologi onkologi. Saat ini adalah kanker ganas yang paling umum di saluran pencernaan, mewakili 13% dari semua tumor ganas, dan dianggap sebagai penyebab kematian paling umum kedua terkait kanker yang mempengaruhi pria seperti halnya wanita dengan cara yang sama di seluruh dunia, negara maju dan negara berkembang. Ini adalah penyakit yang lazim pada mereka yang berusia 65-74 tahun, dengan prevalensi lebih tinggi pada wanita. Namun, patologi ini lebih sering didiagnosis pada pasien yang lebih muda, karena faktor risiko seperti obesitas, sedentarisme, kebiasaan gizi buruk (tinggi lemak dan protein), merokok, dan penuaan populasi yang progresif (*Rumero, et al., 2017*).

Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker paling umum ketiga pada pria dan kanker paling umum kedua pada wanita di seluruh dunia. Menurut perkiraan terbaru dari *GLOBOCAN* pada tahun 2018 diperkirakan

terdapat 1.006.000 kasus baru pada pria dan 795.000 pada wanita. KKR mewakili lebih dari 10% dari beban kanker global; proporsinya lebih tinggi hanya untuk kanker paru-paru dan prostat (pada pria) dan kanker payudara (pada wanita). Pada tahun 2018, tingkat kejadian terstandarisasi-usia global (*ASIR*) untuk KKR adalah 23,1 per 100.000 pria dan 15,7 per 100.000 wanita (Ferlay, *et al.*, 2018). Setiap tiga tahun, *American Cancer Society* (ACS) menyediakan pembaruan insiden KKR berdasarkan data kejadian (tersedia hingga 2016) dari pendaftar kanker dan data kematian berbasis populasi (hingga 2017) dari Pusat Statistik Kesehatan Nasional. Pada tahun 2020, sekitar 147.950 orang akan didiagnosis KKR dan 53.200 akan meninggal karena penyakit ini, termasuk 17.930 kasus dan 3.640 kematian pada individu berusia di bawah 50 tahun. Tingkat kejadian selama 2012 hingga 2016 berkisar dari 30 (per 100.000 orang) di Kepulauan Asia / Pasifik hingga 45,7 pada kulit hitam dan 89 di Alaska (Siegel, *et al.*, 2020)

Di Indonesia, kanker kolorektal (KKR) merupakan jenis kanker ketiga terbanyak. Pada tahun 2008, Indonesia menempati urutan keempat di Negara *ASEAN*, dengan *incidence rate* 17,2 per 100.000 penduduk dan angka ini diprediksikan akan terus meningkat dari tahun ke tahun. Terdapat sepuluh studi epidemiologi sebelumnya menunjukkan bahwa usia pasien kanker kolorektal di Indonesia lebih muda dari pada pasien kanker kolorektal di negara maju. Lebih dari 30% kasus didapat pada pasien yang berumur 40 tahun atau lebih muda, sedangkan di negara maju, pasien yang umurnya kurang dari 50 tahun hanya 2-8 % saja (Sayuti, 2019).

### 2.1.2. Faktor Risiko

Tidak seperti beberapa kanker lainnya, seperti kanker paru-paru atau kulit, tidak ada faktor risiko tunggal yang menyebabkan sebagian besar kasus kanker kolorektal (KKR). Faktor-faktor yang terkait dengan risiko relatif tinggi, seperti kondisi yang diwariskan, tidak umum dan sering tidak dapat dimodifikasi, sehingga sebagian besar beban penyakit pada tingkat populasi disebabkan oleh faktor-faktor yang terkait dengan risiko relatif lebih rendah, banyak di antaranya berpotensi dimodifikasi (IARC, 2019).

Kedua faktor genetik dan lingkungan berperan penting dalam etiologi kanker kolorektal (KKR). Sebagian besar KKR bersifat sporadis; sekitar tiga perempat pasien memiliki riwayat keluarga negatif. Di sebagian besar populasi negara barat, risiko seumur hidup rata-rata untuk KKR adalah dalam kisaran 3-5%. Namun risiko ini hampir dua kali lipat pada individu dengan anggota keluarga tingkat pertama dengan KKR yang didiagnosis pada usia 50-70 tahun; risiko tiga kali lipat jika kerabat tingkat pertama adalah <50 tahun saat didiagnosis. Risiko semakin meningkat pada individu yang memiliki dua atau lebih anggota keluarga yang terkena dampak. Untuk KKR sporadis, peningkatan risiko ini di hadapan keluarga yang terkena setidaknya sebagian mencerminkan faktor genetik penetrasi rendah. Dengan demikian, riwayat keluarga positif memiliki peran dalam sekitar 15-20% pasien dengan KKR (Kuipers, *et al.*, 2015). Faktor risiko dan faktor perlindungan secara luas dikelompokkan menjadi tiga jenis: faktor gaya



hidup dan lingkungan, faktor host, dan penggunaan obat-obatan (IARC, 2019).

a. Faktor lingkungan dan gaya hidup

- Diet
- Massa tubuh dan lemak perut
- Aktivitas fisik
- Merokok

b. Faktor *host*

- Tinggi badan
- Jenis kelamin
- Usia
- Etnisitas

c. Penggunaan obat-obatan

- Aspirin dan obat anti-inflamasi *non-steroid* lainnya
- Terapi pengganti hormon
- Suplemen diet (asam folat, beta-karoten, selenium, dan vitamin D)

### 2.1.3. Diagnosis

Berikut ini adalah gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi akan adanya KKR: (PPK Kolorektal, 2017)

a. Keluhan utama dan pemeriksaan klinis

- Perdarahan per-anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal enam minggu (semua umur).
- Perdarahan per-anum tanpa gejala anal (di atas 60 tahun).
- Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (di atas 60 tahun).
- Massa teraba pada fossa iliaka dekstra (semua umur) Massa intraluminal di dalam rektum.
- Tanda-tanda obstruksi mekanik usus. Setiap pasien dengan anemia defisiensi Fe (Hb <11g% untuk laki-laki atau <10g% untuk perempuan pascamenopause).

b. Pemeriksaan colok dubur

Pemeriksaan colok dubur dilakukan pada setiap pasien dengan gejala ano-rektal. Pemeriksaan ini harus dinilai keutuhan sfingter ani dan mengatur ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal. Pada pemeriksaan colok dubur ini yang harus dinilai adalah:

- Keadaan tumor, dimana dilakukan penilaian perpanjangan pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung os *coccygis*.
- Mobilitas tumor, hal ini sangat penting untuk diketahui prospeksi terapi pembedahan.
- Ekstensi dan ukuran tumor dengan batas atas, bawah, dan sirkuler.

## c. Pemeriksaan Penunjang

**Tabel 2.1** Pemeriksaan Penunjang Diagnosis KKR

Metode	Mekanisme	Sensibilitas	Spesifitas	Observasi
Darah pada feses (Tes <i>Guaiac</i> )	Mendeteksi peroxidase dari kelompok Heme dalam darah yang ada dalam feses	30 - 52% Dapat meningkat hingga 90% jika digunakan 1-2 tahun.	95.2%	Tidak spesifik untuk hemoglobin manusia dan dapat memberikan hasil positif palsu dengan makanan yang menunjukkan aktivitas peroksidase seperti sayuran mentah, daging merah, oleh karena itu rekomendasinya adalah untuk tidak mengkonsumsi jenis makanan tersebut tiga hari sebelum sampel diambil, serta <i>NSAID</i> 7 hari sebelumnya.
Imunohistokimia Feses	Reaksi antibodi monoklonal atau antibodi poliklonal spesifik terhadap hemoglobin manusia, albumin, atau komponen lain dari darah pada feses.	76.5%	95.3%	Lebih spesifik daripada uji <i>Guaiac</i> karena tes ini reaktif terhadap kelompok heme manusia. Ideal untuk penapisan populasi. Pembatasan farmakologis atau diet tidak diperlukan.
Analisis dalam feses	DNA residu <i>PCR</i> Identifikasi mutasi: <i>Kras</i> , <i>ACP</i> , <i>p53</i> dan tingkat tinggi <i>PDX1</i>	52%	94.4%	
Pemeriksaan colok dubur	Sama seperti evaluasi awal dari pasien yang bergejala.	4.9%	97.1%	Itu tidak dianggap sebagai tes skrining. Ini memungkinkan deteksi massa.
Kolonoskopi	Deteksi polip atau kelainan Metode <i>skrining</i> untuk kanker kolorektal	91%	94%	Terkait dengan risiko perforasi 2% risiko perdarahan 0,5% dengan melakukan polipektomi Risiko gangguan pernapasan, aritmia, dan hipotensi arteri.

Kapsul endoskopi	Kamera video yang dicerna untuk patologi usus	77%	59%	
Barium enema	Dengan barium kontras ganda, terdiri atas pemberian barium dan menekan udara ke dalam usus besar.	61% - 100%	100% pasien yang tidak dapat melakukan kolonoskopi	Risiko: Perforasi 1 / 25.000 Kematian 1 / 55.000 kasus. Efisiensi terbatas, digunakan ketika kolonoskopi dikontraindikasikan atau ketika tidak ada metode diagnostik lain yang tersedia.
CT-scan	Gambar di bagian jaringan <i>ultrathin</i> (0,5, 0,625 o 0,75 mm)	Hal ini memungkinkan evaluasi penyebaran kanker, komplikasi, kekambuhan dan respons pengobatan.		
Kolonoskopi virtual	Varian <i>Computed Tomography</i> , di mana menggunakan media kontras meningkatkan diferensiasi dengan residu feses.	Alternatif barium enema pada pasien dengan kolonoskopi kontraindikasi seperti antikoagulan, fibrosis paru atau alergi terhadap obat penenang.		
MRI	Membedakan karakteristik tumor yang terkait dengan metastasis.	75-90%	96%	Tidak adanya radiasi pengion, kurang invasif, dengan resolusi yang lebih baik pada jaringan lunak sehingga dapat dievaluasi secara lokal dan invasi jarak jauh.
Sigmoidoskopi fleksibel	Ini dilakukan dengan endoskopi yang memungkinkan pemeriksaan lapisan mukus hingga 60 cm dari batas anal (rektum, kolon sigmoid dan kolon desendens)	58-75% pada lesi kecil 72-86% pada lesi lanjut	94%	Pengurangan penting angka kematian pada kanker kolorektal. Harus dilakukan setiap lima tahun.

---

Ultrasonografi endorektal	Menggunakan transduser 7,5-10 MHz membutuhkan balon dengan salin untuk menghasilkan gambar 360 °; memungkinkan visualisasi beberapa lapisan.	69-97%	Metode utama untuk kanker kolorektal terutama stratifikasi. Perulangan lokal yang menunjukkan reseksi lokal pada lesi superfisial.
<i>PET scan</i>	Ini memungkinkan pementasan tumor, kelenjar getah bening, terutama stadium metastasis ekstrahepatik dalam satu sesi gambar tunggal.		

---

#### d. Pemeriksaan histopatologi

Lebih dari 90% kanker kolorektal (KKR) adalah adenokarsinoma yang berasal dari sel epitel mukosa kolorektal. Jenis KKR yang langka lainnya termasuk neuroendokrin, sel skuamosa, adenoskuamosa, sel spindel dan karsinoma yang tidak berdiferensiasi. Adenokarsinoma konvensional ditandai oleh pembentukan kelenjar, yang merupakan dasar untuk penilaian tumor histologis. Pada adenokarsinoma yang terdiferensiasi dengan baik > 95% tumor membentuk kelenjar. Adenokarsinoma dengan diferensiasi sedang menunjukkan pembentukan kelenjar 50-95%. Adenokarsinoma yang berdiferensiasi buruk sebagian besar padat dengan pembentukan kelenjar <50%. (Hamilton SR, *et al.*, 2010)

Karsinoma invasif biasanya menyerang melalui mukosa muskularis ke dalam submukosa, dan kadang-kadang terlihat dekat dengan pembuluh darah submukosa. Ciri penting lain dari invasi adalah adanya desmoplasia atau reaksi desmoplastik sejenis proliferasi berserat yang mengelilingi sel-sel tumor sekunder akibat pertumbuhan tumor invasive (Fleming, *et al.*, 2012)

Dalam klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia (*WHO*), sejumlah varian histologis kanker kolorektal (KKR) dicantumkan, seperti *mucinous*, sel cincin meterai, meduler, mikropapiler, bergerigi, *cribriform comedo-type*, adenosquamous, sel *spindle*, dan tidak berdiferensiasi. Adenokarsinoma dikategorikan berdasarkan persentase pembentukan kelenjar menjadi baik

(lebih dari 95%), sedang (lebih dari 50%) dan buruk (kurang dari 49%) dibedakan, tetapi selanjutnya dibagi dalam dua tingkat tingkat rendah (baik sedang) / bermutu tinggi (buruk) dengan signifikansi prognostik. Klasifikasi sel-sel cincin berlendir atau stempel menggambarkan bahwa lebih dari setengah dari sel-sel noda memiliki karakteristik tertentu. Diagnosis klinikopatologis diferensial adalah neuroendokrin, hamartoma, mesenchymal, dan limfoma (Fleming, *et al.*, 2012).

Penanda imunohistokimia yang paling banyak digunakan untuk adenokarsinoma kolorektal adalah sitokeratin (*CK*) 20, *CK7* dan *CDX2*. *Immunophenotype* adenokarsinoma kolorektal yang paling umum adalah positif untuk *CK20* dan negatif untuk *CK7*, yang merupakan pola pewarnaan yang relatif spesifik untuk asal kolorektal (Recio-Boiles A, *et al.*, 2020).

Baru-baru ini, enam sistem klasifikasi independen bergabung menjadi empat subtipe molekul konsensus (*CMSs*) dengan fitur yang membedakan:

- *CMS1* (*MSI*-imun, 14%), beban yang terprogram, *dMMR*, mikrosatelit yang tidak stabil dan aktivasi kekebalan yang kuat.
- *CMS2* (kanonik, 37%), ketidakstabilan kromosom yang tinggi, epitel, ditandai pensinyalan *WNT* dan *MYC*.
- *CMS3* (metabolik, 13%), disregulasi metabolik epitel dan jelas, mutasi *KRAS*.

- *CMS4 (mesenchymal, 23%)*, hipermetilasi CpG, transformasi aktif faktor pertumbuhan-beta, invasi stroma, dan angiogenesis.

Klasifikasi *CMSs* memiliki nilai prognostik, *CMS1* baik, *CMS4* buruk dan *CMS2 /3* menengah.

#### 2.1.4. Sistem Stadium (*Staging*)

Klasifikasi stadium kanker digunakan untuk menentukan luas atau ekstensi kanker dan nilai prognostik pasien. Sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem *TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010* (Tabel 2.2 - Tabel 2.5) (PPK Kolorektal, 2017).

**Tabel 2.2** Sistem stadium TNM berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010*: Tumor primer (T), Kelenjar Getah Bening (N), dan Metastasis (M).

TX	Tumor primer tidak bisa dinilai
T0	Tidak ada bukti adanya tumor primer
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : intraepitelial atau invasi ke lamina propria
T1	Tumor menginvasi ke submukosa
T2	Tumor menginvasi ke muskularis propria
T3	Tumor menginvasi melalui muskularis propria ke jaringan perikolorektal
T4a	Tumor berpenetrasi ke lapisan peritoneum viseral
T4b	Tumor secara langsung menginvasi atau melekat ke organ atau struktur lain
NX	Kelenjar getah bening regional tidak bisa dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis dalam 1-3 kelenjar getah bening regional



N1a	Metastasis dalam 1 kelenjar getah bening regional
N1b	Metastasis dalam 2-3 kelenjar getah bening regional
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh
M1a	Metastasis terkonfirmasi ke 1 organ (hati/paru/ovarium/kelenjar getah bening <i>non</i> regional)
M1b	Metastasis ke lebih satu organ atau ke peritoneum
N1c	Tumor berdeposisi di lapisan subserosa, mesenterium atau perikolik non peritoneal atau ke jaringan perirektal tanpa ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N2	Metastasis ke $\geq$ empat kelenjar getah bening regional
N2a	Metastasis ke empat-enam kelenjar getah bening regional
N2b	Metastasis ke $\geq$ tujuh kelenjar getah bening regional

**Tabel 2.3** Penilaian stadium berdasarkan TNM

Stadium	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1a	--	--
IVB	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1b	--	--

### 2.1.5. Tingkat Kelangsungan hidup (*Overall Survival Rate*)

Perbaikan dalam pengobatan kanker kolorektal (KKR) telah menyebabkan penurunan angka kematian KKR di negara kedua dan ketiga, bahkan dalam menghadapi peningkatan insiden. Pendorong *survival rates* yang lebih tinggi adalah penghilangan polip dan upaya deteksi dini lainnya, seperti kolonoskopi, sigmoidoskopi fleksibel, kolonografi tomografi terkomputasi (CT), imunokimia feses, dan tes darah okultisme feses. Pengenalan tes skrining yang lebih baik bisa jadi pada awalnya meningkatkan insiden karena diagnosis penyakit yang sebelumnya tidak terdiagnosis tetapi dalam jangka panjang telah mengurangi angka kematian berkat penghapusan polip pra-kanker atau tidak metastasis (Arnold M, *et al.*, 2017).

*Survival rate* didefinisikan sebagai proporsi orang dengan jenis dan stadium kanker yang sama yang bertahan hidup sampai periode waktu tertentu setelah diagnosis. *Survival rate* merupakan salah satu indikator utama untuk mengevaluasi efek pelayanan kesehatan, pengendalian penyakit, dan pengobatan (Maajani, *et al.*, 2019).

Terdapat perbedaan signifikan pada *survival rate* berdasarkan stadium penyakit ketika terdiagnosis di hampir seluruh dunia. Di Amerika Serikat, *survival rate* dalam lima tahun pertama terjadi peningkatan dari 50,6 menjadi 65,4% untuk semua stadium kanker kolorektal (KKR). Sementara terjadi peningkatan dari 48,1 menjadi 67,7% untuk kanker

rektum yang diamati sejak pertengahan tahun 1970-an (Bosetti,2010). *Survival rates* untuk stadium IIA dan tahap IIB adalah masing-masing 87% dan 65%. Anehnya, *survival rate* dalam lima tahun untuk stadium IIIA dan tahap IIIB sedikit lebih tinggi, masing-masing 90% dan 72%. Stadium IIIC memiliki *survival rates* dalam lima tahun sebesar 53%, sedangkan stadium IV, atau kasus metastasis, memiliki *survival rates* dalam lima tahun hanya 12% (SEER, 2015).

Di timur tengah, Hosseini dkk melakukan tinjauan fitur klinis, patologis dan tingkat *Overall Survival (OS)* di antara 37.901 pasien dan melaporkan *survival rate* dalam lima tahun menjadi 52,2%. Abbasi (2015) menganalisis tingkat OS pasien dengan faktor kolorektal dan prognostik dan menentukan *survival rate* dalam satu dan lima tahun masing-masing sebesar 79,2 dan 39,6 persen. Akhond dkk mempelajari faktor-faktor efektif pada tingkat OS pasien kanker kolorektal (KKR) dan melaporkan *survival rates* pasien kanker kolon dalam 1, 2, 3, 4, dan 5 tahun masing-masing 88,7, 77,9, 68,5, 61,4, dan 56,8% dan pada pasien kanker rektum masing-masing adalah 89,1, 74,2, 60,7, 47,1, dan 41,9% (Tahmasbi B, *et al.*, 2018).

Di Asia, angka kesembuhan kanker kolorektal (KKR) belum membaik secara signifikan dalam dekade terakhir. *Survival rate* lebih dari lima tahun sekitar 60%. Sementara *survival rate* tertinggi dilaporkan di Cina, dan terendah dilaporkan di India. Studi dari Korea menunjukkan bahwa *survival rate* dalam lima tahun sebesar 62,1%. Di Cina, *survival rate* pasca operasi

dalam lima tahun secara keseluruhan adalah 60,8% pada pasien kanker kolorektal dan sebesar 62,3% pada kanker kolon (Devon,2009).

Menilik dari segi usia, beberapa penelitian menyimpulkan pasien berusia di bawah 65 tahun memiliki *survival rate* dalam lima tahun lebih tinggi daripada mereka di atas 65 tahun. Namun, hal ini terbatas pada kanker region distal, sementara *survival rate* untuk pasien dengan tumor bagian proksimal sekitar 65% sama untuk setiap kelompok umur (Zhang,2010). Berdasarkan jenis kelamin, data dari *Singapore Cancer Registry* menunjukkan bahwa *survival rate* dalam lima tahun adalah sebesar 57,0% dan 58,9% masing - masing pada laki – laki dan perempuan pada tahun 2003 sampai 2007 (Teo dan Soo 2013).

Studi oleh Brouwer dkk (2018) melaporkan patients pasien dengan kanker kolon stadium I menunjukkan kelangsungan hidup relatif stabil dari waktu ke waktu. Kelangsungan hidup relatif meningkat untuk pasien dengan stadium II atau stadium III, dan peningkatannya lebih dominan dalam lima tahun yaitu dari 45% menjadi 68%. *Survival rate* dalam lima tahun untuk pasien dengan stadium IV meningkat dari 4% menjadi 12%. *Survival rate* dalam lima tahun meningkat untuk semua stadium kanker kolorektal (KKR) dari 53% menjadi 62%, dan untuk semua stadium pada kanker rektum yaitu dari 51% menjadi 65% (Brouwer *et al.*, 2018). Untuk kasus dengan keterlibatan organ regional atau kelenjar getah bening, *survival rate* dalam lima tahun pertama turun menjadi 70,4%, dan selanjutnya menurun menjadi

12,5% ketika telah mengalami metastasis jauh ke organ lainnya (Manuaba,2010).

Di Taiwan, *survival rate* dalam lima tahun adalah 74,3% pada kasus kanker kolorektal (KKR) stadium I dibandingkan sebesar 76,6% pada stadium II, 56,6% pada stadium III dan hanya 16,7% pada stadium IV (Lee *et al.*, 2018). Dilaporkan pada pasien Thailand stadium IV memiliki durasi hidup yang jauh lebih pendek (*survival rate* dalam lima tahun 0%) dan risiko kematian yang lebih tinggi (*hazard ratio* 8,31) dibandingkan pada stadium I (Hassan *et al.*, 2016). Sebuah studi yang berbeda menunjukkan bahwa *Overall Survival (OS)* kasus kanker rektum lebih baik daripada kanker kolon dan juga tergantung pada stadium diagnosis (Maajani, *et al.*, 2019).

#### **2.1.6. Faktor yang Mempengaruhi *Overall Survival (OS)* Pasien Kanker Kolorektal (KKR)**

Kelangsungan hidup pasien secara signifikan dipengaruhi oleh beberapa faktor prognostik. Studi ekstensif telah dilakukan untuk mencari hubungan antara karakteristik demografi, temuan patologis dan faktor klinis terhadap angka *Overall Survival (OS)* atau kelangsungan hidup pasien setelah didiagnosis dengan kanker kolorektal (KKR) (Hassan, *et al.*, 2016).

Variabel demografis, seperti usia, jenis kelamin, riwayat kanker kolorektal (KKR) dalam keluarga, diet tinggi kalori dan lemak hewani, riwayat konsumsi alkohol, dan obesitas, selain itu temuan patologis dan

faktor klinis, seperti lokasi tumor, ukuran, stadium, tipe histologis, stadium TNM, dan kadar *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*, semuanya telah ditemukan secara signifikan mempengaruhi *Overall Survival (OS)* kasus KKR (Lee, *et al.*, 2018).

Dalam evaluasi faktor sosio-demografis (umur, jenis kelamin, etnis, riwayat diabetes, dan riwayat keluarga dengan kanker kolorektal (KKR)), tidak ditemukan hubungan yang signifikan dalam memprediksi kelangsungan hidup secara mandiri. Temuan ini bertentangan dengan penelitian terbaru lainnya, yang melaporkan usia yang lebih tua (Lieu, *et al.*, 2014), laki-laki, etnis Cina dan riwayat diabetes (Hong, *et al.*, 2014) menjadi faktor prognostik untuk tingkat *overall survival (OS)* yang lebih buruk. Kong dkk (2010) juga mengidentifikasi status sosial ekonomi yang lebih rendah sebagai prediktor yang kuat pada stadium lanjut penyakit, serta *survival rates* dalam tiga dan lima tahun yang lebih buruk. Situasi ini dapat disebabkan oleh terbatasnya akses ke tempat fasilitas kesehatan untuk mendapatkan diagnosis dini dan pengobatan. Sebagai contoh di Malaysia, rumah sakit tersier, rumah sakit universitas dan pusat onkologi terkonsentrasi di area perkotaan. Individu yang tinggal di daerah terpencil, akan mengalami keterlambatan dalam mendeteksi kanker kolorektal pada stadium awal, sehingga terjadi keterlambatan pengobatan dan akhirnya mempersingkat kelangsungan hidup mereka (Hassan, *et al.*, 2016).

Berdasarkan gambatan patologis, tumor yang tumbuh melalui lapisan luar dinding usus (pT4) dan adanya sel kanker di empat atau lebih kelenjar getah bening di dekatnya (pN2) secara signifikan menunjukkan prognosis kelangsungan hidup yang lebih buruk. Diferensiasi tumor, bagaimanapun, tidak terkait dengan kelangsungan hidup pasien (Hassan, *et al.*, 2016).

Berdasarkan modalitas pengobatan yang diterima oleh pasien, mereka yang menjalani pembedahan saja menunjukkan prognosis yang merugikan dibandingkan pasien yang memperoleh terapi kombinasi dengan pembedahan, kemoterapi dan radioterapi. Kelompok pasien ini memiliki risiko 1,7 kali lipat lebih besar untuk meninggal akibat kanker kolorektal daripada cara perawatan lainnya. Temuan ini menunjukkan pentingnya menerima terapi adjuvant lain (kemoterapi atau radioterapi atau keduanya) untuk memperpanjang angka harapan hidup pasien kanker kolorektal (KKR) (Hassan, *et al.*, 2016).

Lee dkk (2018) melaporkan karakteristik tertentu yang terkait dengan perkembangan penyakit sangat berhubungan dengan risiko kematian setelah lima tahun didiagnosis kanker kolorektal (KKR): usia = 65 tahun, diferensiasi patologis stadium tinggi, invasi saraf perineural, metastasis jauh, obstruksi dan beberapa metastasis kelenjar getah bening regional masing-masing secara independen meningkatkan risiko kematian dari 1,38 kali menjadi hampir 3 kali. Tidak ada hubungan yang ditemukan pada studi

Lee dkk (2018) antara variabel karakteristik (misalnya, indeks massa tubuh (IMT), riwayat merokok, riwayat minum alkohol, kebiasaan mengunyah pinang) dengan angka harapan hidup pasien KKR (Lee, *et al.*, 2018).

Dalam studi Joachim dkk (2019), analisis multivariabel mengkonfirmasi stadium III-IV (rasio hazard (*HR*) = 3,70 [2,89-4,99];  $p < .0001$ ) dan kanker kolon (*HR* = 1,30 [1,01-1,69];  $p = .04$ ) merupakan faktor prognostik utama untuk *overall survival* (*OS*). Wanita memiliki *HR* 0,78 [0,62-0,96],  $p = 0,02$ . Pasien kanker kolorektal (KKR) dalam kelompok usia 50 sampai 74 tahun memiliki *HR* 0,63 [0,50-0,80],  $p = .0001$  (Joachim, *et al.*, 2019).

## **2.2. *Leucine-rich, repeat-containing, G-protein-coupled receptor 5 (LGR5)***

### **2.2.1. Definisi**

*Leucine-rich, repeat-containing, G-protein-coupled receptor 5 (LGR5)*, yang juga dikenal sebagai *GPR49*, adalah anggota keluarga protein *G-protein-coupled receptor (GPCR)* dan merupakan target pensinyalan *Wnt*. *LGR5* merupakan suatu molekul sinyal permukaan yang memiliki tujuh protein transmembran yang bekerja pada jalur sinyal *Wnt*. Jalur sinyal *Wnt* diatur fungsinya oleh gen *Adenomatous Polyposis Coli (APC)* yang merupakan gen supresi tumor. Gen *APC* merupakan jalur selular yang penting dalam proses pembentukan tumor. Kehilangan fungsi



*APC* akan menyebabkan terjadinya gangguan jalur sinyal *Wnt*. Keadaan tersebut akhirnya menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel yang terus menerus, kehilangan fungsi *E-cadherin* serta terjadinya *Epithelial Mesenchymal Transition*. *Epithelial Mesenchymal Transition* merupakan proses penting terjadinya metastasis sel tumor. Imunoekspresi *LGR5* yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk. *E-cadherin* merupakan suatu glikoprotein transmembran yang menjaga perlekatan antar sel. *E-cadherin* memegang peranan penting dalam mempertahankan struktur dan integritas epitel. Kehilangan fungsi *E-cadherin* berhubungan dengan proliferasi sel dan pertumbuhan tumor yang invasif (Dharmayanti, S. *et al.*, 2019).

### **2.2.2. Ekspresi *Leucine-rich, repeat-containing, G-protein-coupled receptor 5 (LGR5)* pada Kanker Kolorektal**

*Colorectal Cancer Stem Cells (CRCSCs)* diidentifikasi sebagai populasi kecil sel tumor yang memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan membentuk massa tumor. Telah disarankan bahwa populasi sel ini bertanggung jawab atas kekambuhan tumor, kemoresisten dan metastasis. Banyak jalur pensinyalan kanker dapat mengatur perkembangan dan progresi *CRCSC*. Selain itu, peran biologis dari jalur pensinyalan terkait kanker telah sering ditunjukkan pada batang dan potensi pembaruan diri.

(SongWu, *et al.*, 2012) Penanda *Cancer Stem Cell* pada usus halus dan kolon adalah *LGR5* (Dharmayanti, *et al.*, 2019).

Asal *Cancer Stem Cells* (CSC) belum ditentukan secara jelas. *G-protein-coupled receptor* (GPCR) telah dihipotesiskan memiliki kaitan erat dengan CSC selama tumorigenesis. *Leucine-rich, repeat-containing, G-protein-coupled receptor 5* (*LGR5*), anggota superfamili GPCR, dikenal sebagai penanda sel induk di usus halus dan kolon, serta di folikel rambut. Ekspresi berlebihan *LGR5* telah dilaporkan pada beberapa kanker, termasuk karsinoma hepatoselular, kanker kolorektal, kanker ovarium, karsinoma sel basal, dan adenokarsinoma esofagus. Studi terbaru menunjukkan bahwa *LGR5* bisa jadi terlibat dalam karsinogenesis kolorektal sebagai target pensinyalan *Wnt* dan merupakan penanda ideal CSC kolorektal. Dalam penelitian yang dilakukan SongWu, dkk, *LGR5* diekspresikan secara berlebihan di sebagian besar kanker kolorektal (KKR) (56,3%) dibandingkan dengan mukosa normal distal (25%). Peningkatan ekspresi *LGR5* secara signifikan berkorelasi dengan kedalaman invasi, metastasis kelenjar getah bening, dan metastasis jauh. Hasil ini menunjukkan bahwa tingkat ekspresi reseptor *LGR5* yang tinggi biasanya berkorelasi dengan tumor yang lebih ganas dan metastasis. Selain itu, *LGR5* terlihat lebih sering pada kanker kolorektal lanjut. Ekspresi positif *LGR5* ditemukan pada 83,1% (54/65) jaringan kanker stadium III dan 100% (10/10) jaringan kanker stadium IV. Hasil ini menunjukkan bahwa *LGR5*

dapat memainkan peran penting dalam pengembangan dan perkembangan tumor. Ini menunjukkan bahwa *LGR5* dekat kaitannya dengan prognosis buruk dari karsinoma kolorektal. Dalam penelitian yang sama, ekspresi *LGR5* berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang buruk dari kanker kolorektal, yang menunjukkan bahwa sel *LGR5* -positif bisa jadi mengandung lebih banyak *CSC* (Wu, *et al.*, 2012).

Harb, O, dkk juga pada penelitiannya menemukan bahwa *Leucine-rich, repeat-containing, G-protein-coupled receptor 5 (LGR5)* adalah biomarker yang menjanjikan dari *Stem Cells (SCs)* dan *Cancer Stem Cells (CSC)*. Hal tersebut teregulasi dalam kanker kolorektal (KKR) dibandingkan dengan jaringan *non-tumor*. Terjadi peningkatan imunoekspresi dari biomarker dengan peningkatan kadar dan stadium dan terkait dengan prognosis yang buruk. KKR positif *LGR5* bisa jadi mengandung lebih banyak *CSC* daripada jaringan *non-tumor*. Oleh karena itu, dalam kesepakatan teori *CSC*, *LGR5* dalam *CSC* residu karsinoma kolorektal dapat menyebabkan metastasis dan kambuhnya kanker kolorektal melalui diferensiasi *multilineage* dan pembaharuan diri setelah reseksi bedah dari kanker primer. Menemukan biomarker sel induk baru seperti *LGR5* yang ekspresinya dikaitkan dengan prognosis yang buruk, rekurensi dan metastasis KKR dapat membantu untuk mendeteksi modalitas terapeutik yang menargetkan *CSC* melalui pemberantasan *CSC* positif *LGR5* dan

mengarah pada penurunan rekurensi perkembangan, metastasis dan meningkatkan prognosis KKR (Harb, *et al.*, 2016).

### **2.3. Hubungan *Leucine-Rich, Repeat-Containing, G-Protein–Coupled Receptor 5 (LGR5)* terhadap *Overall Survival (OS)***

Jiang dkk (2015) menunjukkan bahwa *Hazard Ratio (HR)* kematian secara keseluruhan adalah 1,73 kali lipat lebih tinggi pada pasien dengan peningkatan kadar *Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (Lgr5)*; (95% *CI*: 1,89-4,44;  $Z = 4,89$ ;  $p = 0,000$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa ekspresi berlebih *Lgr5* secara signifikan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien kanker kolorektal (KKR) (Jang, *et al.*, 2018).

Barker dkk dalam studinya menunjukkan bahwa *Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (Lgr5)* yang diekspresikan pada sel kolumnar basal kripta adalah penanda sel punca yang kuat pada usus halus dan kolon dengan eksperimen penelusuran garis keturunan pada tikus dengan *knock-in Lgr5-EGFP-IRES-creERT2*. Para peneliti juga menunjukkan bahwa *Lgr5* yang diekspresikan dalam kolon dan sel punca usus halus (ISC) menginduksi neoplasia usus pada tikus yang terpotong *adenomatous polyposis coli (APC)*-nya dengan adenoma, menunjukkan bahwa *Lgr5* merupakan penanda sel punca pada kanker kolorektal (KKR) (Kim, *et al.*, 2018).

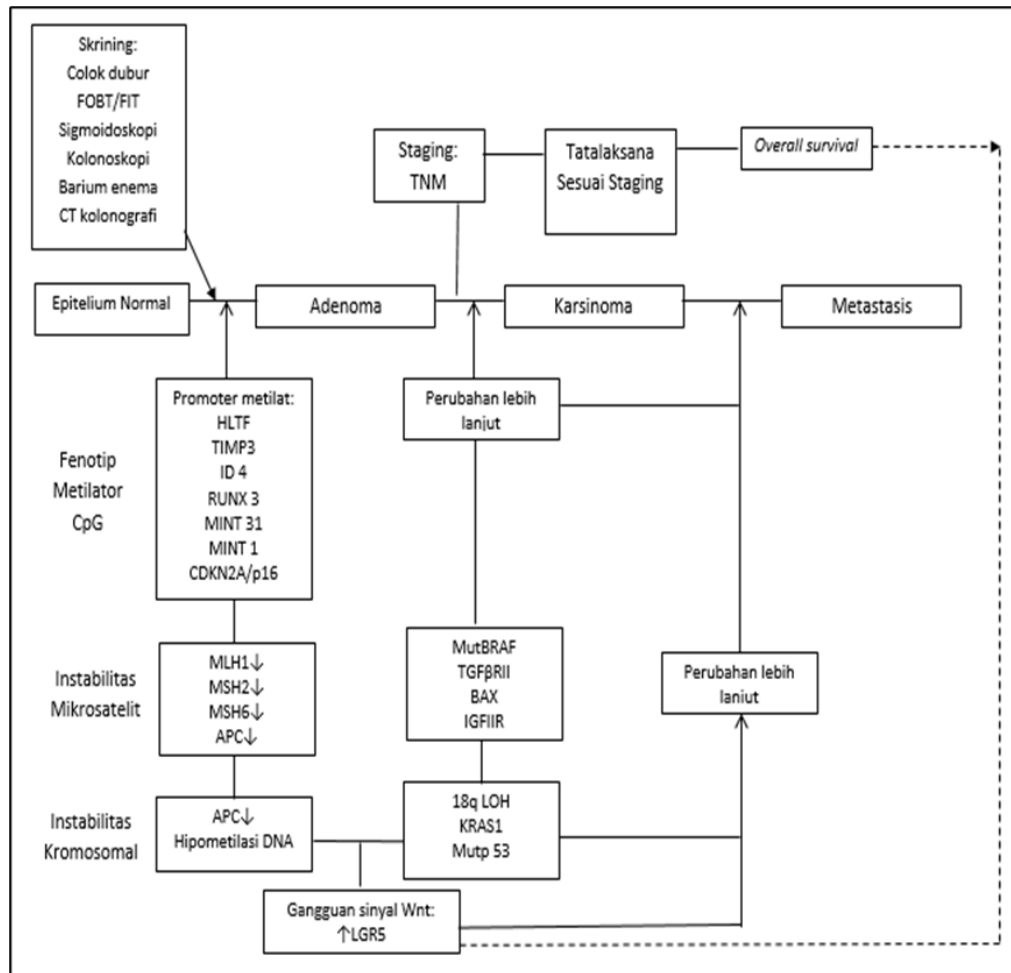
Dalam berbagai penelitian, *Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (Lgr5) cancer stem cells (CSCs)* terutama terletak di basal kripta pada stadium perkembangan tumor, dan kemudian bermigrasi ke atas dari kripta sambil menunjukkan distribusi *patched* pada kasus stadium lanjut. Dalam studi Kim dkk (2018) *Lgr5* diamati dalam distribusi yang sama, dan ditemukan bahwa kadar *Lgr5* lebih tinggi di kelenjar daripada di stroma pada kanker kolon stadium lanjut (Kim *et al.*, 2018).

*Wnt*, *Notch*, *hedgehog*, reseptor faktor pertumbuhan epidermal (*EGFR*), dan *Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)* adalah jalur pensinyalan penting dalam mempertahankan homeostasis dan karsinogenesis pada kanker kolorektal (KKR). Di antaranya, aktivasi jalur pensinyalan *Wnt* oleh *Adenomatous Polyposis Coli (APC)* atau mutasi dalam  $\beta$ -katenin paling menonjol dalam sekuens adenoma-karsinoma. Namun, *Leucine-Rich Repeat-Containing G Protein-Coupled Receptor 5 (Lgr5)* mengurangi transkripsi gen yang responsif terhadap *Wnt* dengan menghambat jalur pensinyalan *Wnt*. Dengan demikian, dihipotesiskan bahwa penghambatan ini bisa jadi terkait dengan ekspresi *Lgr5* yang tinggi dan prognosis yang menguntungkan (Kim *et al.*, 2018).

## BAB III

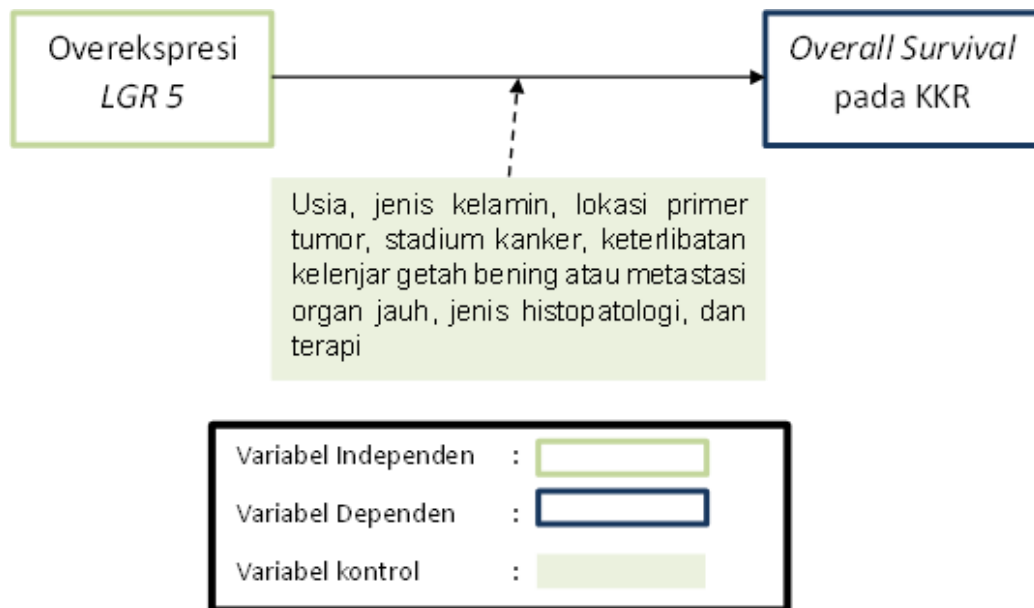
### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

#### 3.1. Kerangka Teori



**Gambar 3.1.** Kerangka teori penelitian

### 3.2. Kerangka Konsep



**Gambar 3.2.** Kerangka konsep penelitian