

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN EKSPRESI CD103 PADA TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES  
(TILs) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI DAN GRADING TUMOR BUDDING  
PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

**CORRELATION OF CD103 EXPRESSION IN TUMOR INFILTRATING  
LYMPHOCYTES (TILs) WITH HISTOPATHOLOGICAL GRADING AND TUMOR  
BUDDING GRADING IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA**

**EMI SUMARYA**

**C075202002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**ILMU PATOLOGI ANATOMI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2024**



**HUBUNGAN EKSPRESI CD103 PADA TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES  
(TILs) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI DAN GRADING TUMOR BUDDING  
PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

**CORRELATION OF CD103 EXPRESSION IN TUMOR INFILTRATING  
LYMPHOCYTES (TILs) WITH HISTOPATHOLOGICAL GRADING AND TUMOR  
BUDDING GRADING IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA**



DISUSUN OLEH

**EMI SUMARYA**

**C075202002**

Pembimbing I : Prof. dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)

Pembimbing II : dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA

Pembimbing Statistik : dr. dr. Suryani Tawali, MPH

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**ILMU PATOLOGI ANATOMI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2024**



**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN EKSPRESI CD103 PADA TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILs) DENGAN GRADING HISTOPATOLOGI DAN TUMOR BUDDING PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

Disusun dan diajukan oleh:

**EMI SUMARYA**

**C075202002**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Program Studi Ilmu Patologi Anatomik  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 April 2024  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

**Pembimbing Utama**



Prof.dr.Upik A.Miskad,Ph.D.,Sp.PA(K)  
NIP. 19740330 200501 2 001

**Pembimbing Pendamping**



dr.Muh.Husni Cangara,Ph.D,Sp.PA  
NIP. 19770409 200212 1 002

**Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Anatomik**

**Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**



Ph.D.,Sp.PA(K) Prof.dr.Dr.Haerani Rasyid,M.Kes.,Sp.PD.,K-GH,FINASIM,Sp.GK

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Emi Sumarya

NIM : C075202002

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi  
Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 April 2024

Yang menyatakan,



Emi Sumarya



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat rahmat-Nya sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA (K) sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini atas segala perhatian, bimbingan, dan dorongannya selama proses penelitian sampai penyusunan karya akhir ini, sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
2. dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA sebagai pembimbing kedua yang selalu menyempatkan diri untuk membimbing dan mendorong penulis di tengah kesibukannya.
3. Dr. dr. Suryani Tawali, M.PH yang banyak membimbing dan memberikan masukan kepada penulis dalam hal metodologi penelitian dan analisis statistik tesis ini.
4. Seluruh Guru kami di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (Prof. dr. Syarifuddin Wahid, SpF, Ph.D, SpPA(K) DFM, dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), SpF, dr. Djumadi Achmad, SpPA(K), SpF, dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, SpPA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., SpPA(K), SpS, dr. Tarsisia Truly Djimahit, DFM, SpPA(K), Dr. dr. Gatot Susilo Lawrence, MSc, SpPA(K), FESC, dr. Anna Maria Tjoanto, SpPA(K)., dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K)., Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil., SpPA(K)DFM, Dr. dr. Berti Julian Nelwan, SpF, M.Kes, SpPA(K) DFM, dr. Juanita, M.Kes, SpPA, dr. Imeldy Prihatni Purnama, M.Kes., SpPA, dr. Amalia, M.Kes, SpPA dan dr. Haslindah Dahlan, Sp. PA) atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis ini.
5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta dik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.



6. Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Teman PPDS terbaik, gina, kak Dina dan seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
8. Seluruh teknisi dan pegawai Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
9. Suami dan anak tercinta, Salman Marsono, Vanilla Zarnaqah Ramadhani, Canesa Najwa Prameswari dan Azalea Khumairah Salman serta seluruh keluarga dan sahabat yang senantiasa mendukung, mendoakan dan menjadi sumber inspirasi serta semangat utama bagi penulis.
10. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu

Penulis berharap agar karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Patologi Anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dan salah mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan karya akhir ini.

Makassar, 30 April 2024  
Yang menyatakan

Emi Sumarya



## DAFTAR ISI

|   |      |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL.....                                    | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN .....                              | ii   |
| DAFTAR ISI.....                                       | iii  |
| ABSTRAK.....  | iv   |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                | viii |
| DAFTAR TABEL .....                                    | ix   |
| DAFTAR GAMBAR .....                                   | x    |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>                              |      |
| I.1. Latar Belakang .....                             | 1    |
| I.2. Rumusan Masalah.....                             | 4    |
| I.3. Tujuan Penelitian .....                          | 4    |
| 1.3.1. Tujuan Umum.....                               | 4    |
| 1.3.2. Tujuan khusus .....                            | 4    |
| I.4. Hipotesis .....                                  | 5    |
| I.5. Manfaat Penelitian .....                         | 5    |
| 1.5.1. Bidang Akademik.....                           | 8    |
| 1.5.2. Bidang Pengembangan Ilmu.....                  | 8    |
| 1.5.3. Bidang Pelayanan.....                          | 9    |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>                        |      |
| 2.1. Anatomi dan Histologi Kolorektal.....            | 7    |
| 2.2. Adenocarcinoma Kolorektal .....                  | 11   |
| 2.2.1. Faktor Resiko Adenocarcinoma Kolorektal .....  | 12   |
| 2.2.2. Karsinogenesis Adenocarcinoma Kolorektal ..... | 11   |
| 2.2.3. Manifestasi Klinik dan Metastasis.....         | 19   |
| 2.2.4. Gambaran Mikroskopik dan Histopatologi.....    | 21   |
| 2.2.5. Grading dan Prognosis.....                     | 22   |



|   |           |
|---|-----------|
| 2.3. Tumor Budding Adenocarcinoma Kolorektal .....        | 24        |
| 2.3.1. Tumor Budding.....                                 | 24        |
| 2.3.2. Morfologi Tumor Budding .....                      | 25        |
| 2.3.3. Grading Tumor Budding .....                        | 26        |
| 2.4. Tumor Infiltrating Lymphocyte TILs .....             | 28        |
| 2.4.1 Skoring TILS .....                                  | 28        |
| 2.4.1. Tumor Budding dan TILS.....                        | 30        |
| 2.5. CD103 .....  | 30        |
| 2.5.1. Struktur CD103 .....                               | 30        |
| 2.5.2. Peran CD103 pada Kanker Kolorektal .....           | 33        |
| <b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP.....</b>             | <b>38</b> |
| 3.1 Kerangka Teori .....                                  | 35        |
| 3.2 Kerangka Konsep.....                                  | 36        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>                     | <b>37</b> |
| 4.1. Desain Penelitian .....                              | 37        |
| 4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....                     | 37        |
| 4.3. Populasi Penelitian.....                             | 37        |
| 4.4. Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel .....             | 37        |
| 4.5. Perkiraan Besar Sampel.....                          | 38        |
| 4.6. Kriteria Inklusi dan Drop Out.....                   | 38        |
| 4.6.1. Kriteria Inklusi .....                             | 38        |
| 4.6.2. Kriteria Drop Out .....                            | 38        |
| 4.7. Cara Kerja .....                                     | 38        |
| 4.7.1. Alokasi Subjek .....                               | 38        |
| 4.7.2. Prosedur Pewarnaan Hematoxylin-Eosin.....          | 39        |
| 4.7.3. Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia .....           | 39        |
| 4.7.4. Interpretasi Pewarnaan Imunohistokimia CD103 ..... | 40        |
| 4.8. Definisi operasional dan Kriteria objektif .....     | 40        |
| 4.9. Pengolahan dan Analisa data .....                    | 41        |
| 4.10. Alur Penelitian .....                               | 42        |



|   |           |
|---|-----------|
| 4.11. Personalia penelitian .....   | 43        |
| <b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>   | <b>44</b> |
| 5.1. Hasil Penelitian .....   | 44        |
| 5.1.1 Karakteristik Umum Sampel .....   | 44        |
| 5.1.2. Analisis Hubungan Status Ekspresi CD103 dengan Grade Histopatologi dan Grade Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal ..... | 47        |
| 5.1.3. Analisis Hubungan Status Ekspresi CD103 dengan Grade Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal .....                         | 49        |
| 5.1.4. Analisis Hubungan Status Ekspresi CD103 dengan Grade Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal .....                         | 50        |
| 5.2. Pembahasan .....   | 51        |
| <b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>   | <b>46</b> |
| 6.1. Kesimpulan .....   | 57        |
| 6.2. Saran .....  | 58        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>  | <b>59</b> |



## DAFTAR SINGKATAN

|               |  |
|---------------|--|
| CIMP          | CpG Island Methylator Phenotype                  |
| CRC           | Colorectal Cancer                                |
| DNA           | Deoxyribonucleic Acid                            |
| E-cadherin    | Epithelial/ Neuronal Chaderin                    |
| EGFR          | Epidermal Growth Factor Receptor                 |
| EMT           | Epihelial Mesenchymal Transition                 |
| H&E           | Haematoxilin dan Eosin                           |
| ICAM-1        | Intercellular Adhesion Molecule 1                |
| IFN           | Interferon                                       |
| IS            | Intensity Score                                  |
| ITBCC         | Internasional Tumor Budding Consensus Conference |
| ITWG          | International TILs Working Group                 |
| HIF1 $\alpha$ | Hypoxic Inducing Factor 1 Alpha                  |
| KRAS          | Kirsten Rat Sarcoma virus                        |
| MAPK          | Mitogen-Activated Protein Kinase                 |
| MSI           | Microsatellite Instability                       |
| PI3K          | Phosphoinositide 3-Kinases                       |
| PS            | Proportion Score                                 |
| PTEN          | Phosphatase and Tensin Homolog                   |
| RIP           | Regulated Intramembrane Proteolysis              |
| TB            | Tumor Budding                                    |
| TGF- $\beta$  | Transforming Growth Factor- $\beta$              |
| TILs          | Tumor Infiltrating Lymphocytes                   |
| TIS           | Total Immunostaining Score                       |
| TRM           | T-Cell Recident Memory                           |
| TM            | Transmembran Domain                              |
| VEGF          | Vascular Endothelial Growth Factor               |
| Wnt           | Wingless-Related Integration Site                |



## DAFTAR TABEL

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Tabel 1. | Karakteristik Sampel Adenokarsinoma Kolorektal  | 44 |
| Tabel 2. | Hubungan Status Ekspresi CD103 dengan <i>Grade Histopatologi</i><br>Dan Grading Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal | 47 |
| Tabel 3. | Hubungan Status Ekspresi CD103 dengan Grade Tumor Budding<br>Adenokarsinoma Kolorektal                                  | 48 |
| Tabel 4. | Hubungan Status Ekspresi CD103 dengan <i>Grade Histopatologi</i><br>Adenokarsinoma Kolorektal                           | 49 |



## DAFTAR GAMBAR

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Gambar 1.  | Anatomi normal kolorektal   | 7  |
| Gambar 2.  | Histologi normal kolorektal   | 9  |
| Gambar 3.  | Jalur Gen dan Faktor Pertumbuhan yang berperan pada Progresi Kanker Kolorektal                      | 15 |
| Gambar 4.  | Adenokarsinoma kolorektal low-grade dan Adenokarsinoma high Grade                                   | 23 |
| Gambar 5.  | Invasi Tumor Budding  | 25 |
| Gambar 6.  | Skor prognostik berdasarkan penyebaran ektramural, kelenjar getah bening positif dan tumor budding. | 26 |
| Gambar 7.  | Klasifikasi Tumor Budding berdasarkan ITBCC   | 27 |
| Gambar 8.  | Area Persentase TILS  | 28 |
| Gambar 9.  | Persentase Area Tumor Infiltrating lymphocyte (TILs)  | 29 |
| Gambar 10. | Interaksi CD103 dan Sel tumor   | 30 |
| Gambar 11. | Struktur skematik dan interaksi CD103 dengan E-Chaderin   | 31 |
| Gambar 12. | Hubungan fungsi imunitas kompleks dengan CD103  | 32 |
| Gambar 13. | Skema Kerangka Teori  | 35 |
| Gambar 14. | Skema Kerangka Konsep   | 36 |



## ABSTRAK

**EMI SUMARYA.** *Hubungan Ekspresi CD103 Pada Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) dengan Derajat histopatologi dan Grade Tumor Budding pada Adenokarsinoma Kolorektal.* (Dibimbing oleh **Upik A. Miskad, Muh. Husni Cangara, Suryani Tawali**)

**Latar Belakang:** Kanker kolorektal adalah kanker paling umum ketiga di dunia. Ciri histomorfologi EMT adalah fenomena tumor budding yang merupakan faktor prognostik tambahan pada kanker kolorektal. Parameter molekuler Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) bergantung pada dampak supresi tumor pada regulasi respon imun, terutama dalam kaitannya dengan T resident memory CD103 dan mendapat perhatian sebagai kategori biomarker baru dengan signifikansi diagnostik dan prognostik.

**Tujuan Penelitian:** Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan antara ekspresi CD103 pada Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) dengan derajat histopatologi dan grade tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*. Pada 84 sampel blok parafin jaringan adenokarsinoma kolorektal. Dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi CD103 dan analisis ekspresi dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-43. Data dianalisis secara statistik dengan uji Kruskal Wallis, uji Mann Whitney dan uji Chi-Square serta disajikan dalam tabel menggunakan software SPSS 27.

**Hasil:** Dari 84 sampel CD103 yang diperiksa, kami menilai mean skor ekspresi CD103 berdasarkan derajat histopatologi dan grade tumor budding. Pada sampel dengan derajat histopatologi rendah didapatkan mean skor 21,18 dan derajat histopatologi tinggi didapatkan mean skor yaitu 7,92. Berdasarkan data tersebut didapatkan perbedaan Skor Imunostaining Total yang signifikan berdasarkan derajat histopatologi dengan nilai  $p=0,039$ . Pada sampel low grade tumor budding didapatkan mean skor yaitu 31,67, intermediate grade tumor budding didapatkan mean skor yaitu 18,55 dan mean skor high grade tumor budding yaitu 16,22. Berdasarkan data tersebut didapatkan perbedaan Skor Imunohistaining Total yang signifikan berdasarkan grade tumor budding dengan nilai  $p=0,030$ .

**Kesimpulan:** Skor ekspresi CD103 lebih tinggi pada sampel dengan low grade histopatologi dan low grade tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal.

**Kata Kunci:** Adenokarsinoma Kolorektal; *CD103*; Tumor infiltrating lymphocytes (TILs); Tumor budding



## ABSTRACT

**EMI SUMARYA** Correlation of CD103 Expression in Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) with Histopathological Grade and Tumor Budding Grade in Colorectal Adenocarcinoma

**Background:** Colorectal cancer is the third most common cancer in the world. The histomorphological characteristic of EMT is the tumor budding phenomenon which is an additional prognostic factor in colorectal cancer. Molecular parameters of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) depend on the impact of tumor suppression on the regulation of the immune response, especially in relation to T resident memory CD103 and are gaining attention as a new category of biomarkers with diagnostic and prognostic significance.

**Objective:** This study aims to analyze the differences between CD103 expression in Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) and histopathological grade and tumor budding grade in colorectal adenocarcinoma.

**Methods:** This research uses a cross sectional design. On 84 paraffin block samples of colorectal adenocarcinoma tissues. Immunohistochemical staining was performed using CD103 antibodies and expression analysis was performed using Olympus CX-43 light microscope. Data were analyzed statistically using the Kruskal Wallis test, Mann Whitney test, Chi-square test and presented in tables using SPSS 27 software.

**Results:** Of the 84 CD103 samples examined, we assessed the mean CD103 expression score based on histopathological degree and tumor budding grade. In samples with low histopathological degrees, the mean score was 21.18 and with high histopathological degrees, the mean score was 7.92. Based on these data, a significant difference in Total Immunostaining Score was obtained based on histopathological grade with a value of  $p=0.039$ . In the low grade tumor budding sample the mean score was 31.67, the mean score for intermediate grade tumor budding was 18.55 and the mean score for high grade tumor budding was 16.22. Based on this data, a significant difference in Total Immunohistaining Score was obtained based on tumor budding grade with a value of  $p = 0.030$ .

**Conclusion:** The CD103 expression score was higher in samples with low histopathological grade and low grade tumor budding in colorectal adenocarcinoma.

**Keywords:** Colorectal adenocarcinoma; CD103; Tumor infiltrating lymphocytes (TILs); Tumor budding



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Kanker kolorektal adalah kanker paling umum ketiga di dunia. Meskipun pendekatan bedah dan kemoterapi untuk kanker kolorektal telah mengalami kemajuan, prognosinya tetap buruk karena sepertiga pasien yang menjalani reseksi kuratif meninggal dalam waktu lima tahun setelah operasi. (Ugo Testa,2018)

Per 1 Januari 2019, terdapat 776.120 laki-laki dan 768.650 wanita di AS dengan riwayat kanker kolorektal . Sekitar 35% didiagnosis dalam kurung waktu 5 tahun dan lebih dari 56% usia 65-84 tahun. Beberapa dinyatakan bebas kanker dan yang lain masih terdiagnosa kanker serta sebagian telah menjalani pengobatan. (Ugo Testa,2018)

Pada tahun 2018 Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), menjelaskan bahwa secara global terdapat 1,80 juta kasus baru kanker kolorektal yang didiagnosis dan 862.000 pasien meninggal karena kanker kolorektal. Di AS, sekitar 145.600 kasus kanker kolorektal terdiagnosis setiap tahun yang terdiri dari 1.014.200 kasus kanker usus besar dan sisanya adalah kanker rektal. Secara umum, 71% kanker kolorektal terjadi di usus besar dan 29% di rektum. Sekitar 50.000 pasien meninggal karena kanker kolorektal setiap tahun di AS. (Ahmed, 2020)

Dari data GLOBOCAN tahun 2012, insiden kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker. Secara keseluruhan risiko kanker kolorektal adalah 1 dari 20 orang (5%). Di Indonesia, kanker ini menempati urutan ke-3, yang diakibatkan oleh perubahan pada diet orang Indonesia, baik disebabkan pola hidup seperti pola

ang barat yang mengandung tinggi lemak tetapi rendah serat (MENKES, atau GLOBOCAN tahun 2020, insiden kanker kolorektal baru di Indonesia 33.427 kasus atau sekitar 8,4% dari total 396.914 kasus kanker. (World anization, 2020).



Pada bagian depan invasif kanker kolorektal yang dikenal dengan Epithelial Mesenchymal Transition (EMT), mencirikan invasi sel tumor karsinoma kolorektal yang dedifferentiated (Brabletz et al, 2005). EMT adalah transisi dari fenotip mesenkim ke epitel yang merupakan langkah penting tidak hanya dalam perkembangan embrio tetapi juga dalam perkembangan tumor. (Spaderna et al, 2007) Ciri histomorfologi EMT adalah fenomena 'tumor budding' merupakan faktor prognostik tambahan pada kanker kolorektal. Tumor budding didefinisikan sebagai sel tumor tunggal atau kelompok sel tumor hingga lima sel di area depan invasi tumor. Tumor budding telah terbukti berhubungan dengan metastasis kelenjar getah bening, tumor yang berdiferensiasi buruk, adanya invasi vaskular dan limfatik, tumor residif lokal dan metastasis jauh. Tumor budding merupakan faktor prognostik penting dalam kanker kolorektal. Profil molekuler dari tumor budding menunjukkan transisi epitel-mesenkimal (parsial) dan fenotipe sel kanker yang mengidentifikasi subkelompok prognostik yang sangat buruk. Tumor budding pada kanker kolorektal sekarang ditetapkan sebagai faktor prognostik independen yang kuat. Hal ini terkait dengan stadium lanjut penyakit serta kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) yang lebih pendek. Internasional Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) menggarisbawahi pentingnya parameter prognostik ini. (Lugli et al, 2017)

Tumor budding bersifat independent untuk faktor prognostik pada karsinoma kolorektal. Pada karsinoma kolorektal, peradangan memainkan peran prognostik penting. Parameter molekuler Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) mendapat perhatian sebagai kategori biomarker baru dengan signifikansi diagnostik dan prognostik. Pada , imunofenotipe TILs yang menguntungkan secara prognostic dikaitkan dengan ekspresi penanda sel T sitotoksik, yang telah didokumentasikan dengan baik. Nilai prognostik tampaknya bergantung pada supresi tumor dengan regulasi respon imun, terutama dalam kaitannya dengan sel T.

Beberapa penelitian telah menunjukkan infiltrasi limfositik peritumoral faktor prognostik independen pada karsinoma kolorektal. Dilaporkan keberadaan budding intratumoral berkorelasi kuat dengan budding peritumoral, tetapi ditemukan sebagai faktor prognostik independen pada analisis



multivariant. Reaksi limfositik peritumoral dikaitkan dengan prognosis pada tumor budding, yang menunjukkan bahwa respon imun menargetkan tumor budding.

Pada tahun 2014, International TILs Working Group (ITWG) merekomendasikan standarisasi pendekatan pengukuran densitas TILs pada kanker payudara. Mereka menunjukkan bahwa terdapat cara untuk mengevaluasi kepadatan TILs pada bagian yang diwarnai HE tanpa mengevaluasi kelompok bagian dari limfosit. Untuk pemberian terapi individual sesuai dengan stratifikasi risiko maka harus ditemukan biomarker yang dapat memprediksi prognosis untuk memperbaiki prognosis. Selain faktor tumor, lingkungan tumor (yaitu, matriks ekstraseluler, sel imun, dan sitokin) memiliki peran penting dalam pertumbuhan tumor, invasi, metastasis dan proliferasi.

Subpopulasi sel T CD8 + memori yang diidentifikasi sebagai sel T residen memori (TRM) , bertahan di jaringan perifer dan tidak bersirkulasi ulang. Subset sel-T ini dianggap sebagai garis keturunan sel-T memori independen dengan profil spesifik faktor transkripsi, termasuk Runx3+ Hobit+ , Blimp1+ , BATF+ yang ditentukan oleh ekspresi CD103.

CD103 adalah reseptor permukaan transmembran heterodimerik yang diekspresikan oleh beberapa jenis sel imun. Pertama kali ditemukan pada akhir 1980-an sebagai penanda sel T intraepitel usus pada manusia, mencit dan tikus. CD103 diduga memediasi retensi limfosit pada jaringan epitel melalui pengikatan pada E-cadherin dan ditemukan pada bermacam-macam sel yang berbeda termasuk sel limfoid, sel mast serta beberapa sel pada usus, limpa, saraf pusat, dan kulit. Namun, CD103 lebih diekspresikan oleh limfosit T terkait epitel dari sistem imun adaptif, khususnya beberapa sel T CD8+ (CTL dan sel T residen memori (TRM) serta sel T regulator CD4+.(Fathia Mami et al,2018)

CD103 berikatan dengan penanda sel epitel E-cadherin, sehingga mendukung lokasi dan retensi TRM di daerah tumor epitel yang berhubungan dekat dengan sel



Interaksi CD103-E-cadherin diperlukan untuk eksositosis terpolarisasi sitolitik khususnya ketika ekspresi ICAM-1 pada sel kanker hilang yang akan menyebabkan kematian sel target. Sel TRM juga mengekspresikan granzyme B, TNF tingkat tinggi, yang mendukung fitur sitotoksiknya. Pada tumor, sel

TRM alami atau TRM yang diinduksi oleh kanker secara langsung mengontrol pertumbuhan tumor. Infiltrasi TRM ke berbagai jenis kanker berkorelasi dengan hasil klinis yang lebih baik pada analisis univariat dan multivariat secara independen terhadap sel T CD8+. CD103 tampaknya mewakili komponen penting dalam imunitas peritumoral. Beberapa pendapat menyatakan bahwa interaksi dengan sel tumor, ekspresi dominan reseptor dan pengenalan terhadap sel kanker merupakan keberhasilan dalam sistem imunitas pada berbagai jenis kanker. (Johanna C,2021)

Oleh karena itu, penelitian ini menilai apakah ekspresi CD103 pada Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) berkorelasi dengan grading histopatologi adenokarsinoma kolorektal dan grading tumor budding adenokarsinoma kolorektal, sehingga dapat menjadi salah satu biomarker prognostik pada adenokarsinoma kolorektal.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD103 pada Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) dengan derajat histopatologi dan grading tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Menilai perbedaan ekspresi CD103 pada Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) dengan derajat histopatologi adenokarsinoma kolorektal dan grading tumor budding adenokarsinoma kolorektal.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menentukan skor dan status ekspresi CD103 (ekspresi rendah dan ekspresi tinggi) pada sediaan high grade dan low grade adenokarsinoma kolorektal melalui pewarnaan imunohistokimia.
2. Menentukan skor dan status ekspresi CD103 (ekspresi rendah dan ekspresi tinggi) pada sediaan high grade, moderate grade dan low grade tumor budding adenokarsinoma kolorektal melalui pewarnaan imunohistokimia.
3. Menentukan hubungan antara ekspresi CD103 dengan grade histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal, dengan



membandingkan perbedaan skor dan status ekspresi CD103 pada high grade dan low grade adenokarsinoma kolorektal.

4. Menentukan hubungan antara ekspresi CD103 dengan tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal, dengan membandingkan perbedaan skor dan status ekspresi CD103 pada tumor budding high grade, moderate grade dan low grade adenokarsinoma kolorektal.
5. Menentukan hubungan antara skor TILs dengan grade histopatologi adenokarsinoma kolorektal, dengan membandingkan perbedaan skor TILs dengan high grade dan low grade adenokarsinoma kolorektal.
6. Menentukan hubungan antara skor TILs dengan grade tumor budding adenokarsinoma kolorektal, dengan membandingkan perbedaan skor TILs dengan tumor budding high grade, moderate grade dan low grade adenokarsinoma kolorektal.

#### **I.4. Hipotesis**

1. Terdapat perbedaan skor ekspresi CD103 pada Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) dengan derajat histopatologi adenokarsinoma kolorektal, dimana semakin tinggi skor TILs maka semakin rendah derajat histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.
2. Terdapat perbedaan skor ekspresi CD103 dengan grading tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal, dimana semakin tinggi ekspresi CD103 maka semakin rendah grade tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal.

#### **I.5. Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1. BIDANG AKADEMIK**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang peran CD103 pada karsinogenesis adenokarsinoma kolorektal.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang peran CD103 pada karsinogenesis kolorektal tumor budding pada adenokarsinoma



3. Meningkatkan pemahaman tentang peran CD103 pada derajat histoapatologi dan grading tumor budding adenokarsinoma kolorektal.

### **1.5.2. BIDANG PENGEMBANGAN ILMU**

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam aspek pengembangan target terapi untuk adenokarsinoma kolorektal.

### **1.5.3. BIDANG PELAYANAN (APLIKASI KLINIK)**

1. Sebagai faktor prediktif dan faktor prognostik tambahan untuk adenokarsinoma kolorektal.
2. Sebagai pilihan terapi tambahan (target terapi) untuk adenokarsinoma kolorektal.

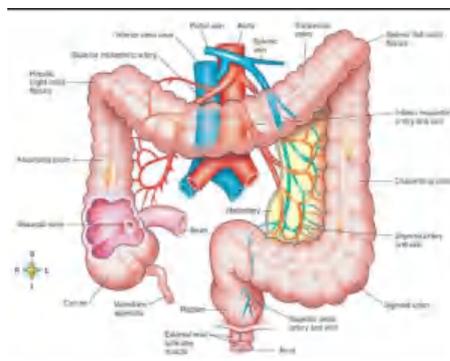


## TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. ANATOMI DAN HISTOLOGI KOLOREKTAL

Kolon dan rektum adalah bagian distal dari saluran pencernaan yang membentang dari sekum ke anus dengan panjang sekitar 5 kaki atau 1,5 meter. Secara anatomi usus besar dapat dibagi menjadi empat bagian yaitu kolon asenden, kolon transversum, kolon desenden dan kolon sigmoid. Bagian ini membentuk lengkungan yang mengelilingi usus kecil. (Dominic Aubrey,2022)

Usus besar memanjang dari katup ileocecal ke rektum proksimal sekitar 3-5 m. Ileum terminal memasuki sekum pada batas posteromedialnya di katup ileocecal. Sekum adalah kantong dengan diameter sekitar 7,5-8,5 cm yang menonjol dari kolon asenden di bawah katup ileocecal dan ditutupi oleh peritoneum dan memiliki divertikulum sempit (apendiks) yang terletak di bagian bawah. Kolon asenden memiliki panjang sekitar 20-25 cm dan retroperitoneal. Usus besar asenden berakhir di fleksura hepatic tepat di bawah hati. Kolon transversal memanjang dari fleksura hepatic ke fleksura limpa dan melekat pada ligamen gastrokolik. Omentum melekat pada kolon transversal di tepi anterior superiornya. Kolon desendens panjangnya sekitar 10-15 cm. Ini adalah struktur retroperitoneal yang dimulai pada fleksura lienalis dan berakhir pada kolon sigmoid. Kolon sigmoid adalah lingkaran usus besar yang tertutup dengan peritoneum yang dapat bervariasi untuk panjang dan lokasinya. (Dominic Aubrey,2022)



Gambar 1. Anatomi Normal Kolorektal (Elisa,2017)



scenden

Usus besar dimulai sebagai kolon asenden, struktur retroperitoneal yang naik secara superior dari sekum. Ketika bertemu dengan lobus kanan hati, ternyata 90 derajat bergerak horizontal. Belokan ini dikenal sebagai fleksura kolik kanan (atau fleksura hepatic) dan menandai dimulainya kolon transversal.

### Kolon Transversum

Kolon transversum memanjang dari fleksura kolik kanan ke limpa, di mana ia berputar 90 derajat lagi ke titik inferior. Belokan ini dikenal sebagai kelenturan kolik kiri (atau kelenturan limpa). Di sini, usus besar melekat pada diafragma oleh ligamen frenikokolik. Kolon transversum adalah bagian kolon yang paling tidak tetap dan posisinya bervariasi (dapat masuk ke panggul pada individu yang tinggi dan kurus). Tidak seperti kolon asenden dan kolon desenden, kolon transversal bersifat intraperitoneal dan dikelilingi oleh mesokolon transversal.

### Kolon Descendens

Setelah kelenturan kolik kiri, usus besar bergerak ke bawah menuju panggul – dan disebut usus besar turun. Ini adalah retroperitoneal pada sebagian besar individu, tetapi terletak di anterior ginjal kiri, melewati batas lateral. Ketika usus besar mulai berbelok ke medial, itu menjadi kolon sigmoid.

### Kolon Sigmoid

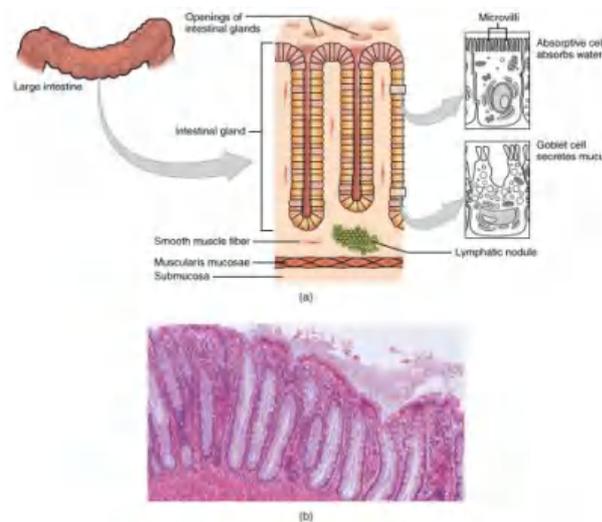
Kolon sigmoid sepanjang 40 cm terletak di kuadran kiri bawah perut, memanjang dari fossa iliaka kiri ke tingkat vertebra S3. Perjalanan ini memberi kolon sigmoid bentuk "S" yang khas. Kolon sigmoid melekat pada dinding panggul posterior oleh mesenterium - mesocolon sigmoid. Panjang mesenterium yang panjang memungkinkan bagian usus besar ini menjadi sangat mobile. (Elisa,2017)

Dinding usus yang mengerut ke dalam disebut haustra. Mukosa pada usus besar terdiri dari jutaan kelenjar intestinal. Kelenjar usus dilapisi oleh sel goblet dan sel absorptif dengan sedikit sel enteroendokrin. Sel absorptif atau kolonosit berbentuk silindris dengan mikrovili pendek iregular dan ruang interselular dilatasi untuk absorpsi cairan aktif. Sel goblet memproduksi pelumas mukus. Kolonosit propria memiliki banyak sel limfoid dan nodul limfoid yang sering kali tersebar sampai ke dalam submukosa. (Elisa,2017)



Epitel kolumnar pada lapisan rektum berubah menjadi epitel skuamosa berlapis pada kulit di anus. Dekat anus lapisan sirkular dari muskularis rektum ini membentuk sfingter anal internal dengan kontrol lebih lanjut diberikan oleh otot lurik dari sfingter anal eksternal. Plicae circulares dan vili usus tidak ditemukan di luar katup ileocecal. Banyaknya kelenjar tubular atau kriptus Lieberkühn adalah karakteristik dari mukosa usus besar. Lapisan kelenjar tubular usus besar terdiri dari:

1. Bagian permukaan dilapisi epitel selapis silindris dengan enterosit dan sel goblet. Enterosit memiliki mikrovili apikal pendek yang berfungsi dalam pengangkutan ion dan air. Semua permukaan usus besar menyerap  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  ion yang difasilitasi oleh saluran membran plasma yang diatur oleh mineralokortikoid. Aldosteron meningkatkan jumlah saluran  $\text{Na}^+$  dan meningkatkan penyerapan  $\text{Na}^+$ . Ion  $\text{Na}^+$  memasuki enterosit serap diekstrusi oleh pompa  $\text{Na}^+$ . sekresi sel goblet lendir untuk melumasi permukaan mukosa dan berfungsi sebagai pelindung.
2. Epitel kelenjar melapisi kelenjar atau crypte Lieberkühn. Sel Paneth terdapat di sekum. Pada lamina propria dan mukosa muskularis terdapat folikel limfoid terisolasi (ILFs) yang menembus submukosa. (Kierszenbaum,2016)



**Gambar 2.** Histologi normal kolorektal (Dominic Aubrey,2022)



teri

Kolon asenden menerima pasokan arteri dari dua cabang arteri mesenterika superior; arteri ileokolik dan kolik kanan. Arteri ileocolic memunculkan cabang kolik, caecal anterior, dan caecal posterior yang semuanya mensuplai kolon asenden. Kolon transversal disuplai oleh cabang arteri mesenterika superior dan arteri mesenterika inferior. Kolon desendens disuplai oleh satu cabang arteri mesenterika inferior yaitu arteri kolik kiri. Kolon sigmoid menerima suplai arteri melalui arteri sigmoid (cabang dari arteri mesenterika inferior).

### Drainase Vena

Drainase vena usus besar mirip dengan suplai arteri. Kolon asendens bermuara ke vena mesenterika superior. Kolon transversal bermuara di vena mesenterika superior. Kolon desendens mengalir ke vena mesenterika inferior. Kolon sigmoid dari vena sigmoid ke vena mesenterika inferior. Vena mesenterika superior dan mesenterika inferior akhirnya bermuara ke dalam vena portal hepatic. Ini memungkinkan racun yang diserap dari usus besar diproses oleh hati untuk detoksifikasi. (Dominic Aubrey,2022)

### Persarafan

Struktur kolon asenden dan 2/3 proksimal dari kolon transversal menerima suplai simpatis, parasimpatis, dan sensorik melalui saraf dari pleksus mesenterika superior. Struktur 1/3 distal kolon transversal, kolon desenden, dan kolon sigmoid menerima suplai simpatik, parasimpatis, dan sensorik melalui saraf dari pleksus mesenterika inferior. Persarafan parasimpatis melalui saraf splanchnic pelvis dan Persarafan simpatis melalui saraf splanchnic lumbal.

### Drainase Limfatik

Drainase limfatik dari kolon asenden dan transversal ke nodus mesenterika superior. Kolon desendens dan sigmoid mengalir ke nodus mesenterika inferior.

Sebagian besar getah bening dari kelenjar mesenterika superior dan mesenterika masuk ke batang getah bening usus, dan ke cisterna chyli dan akhirnya ke saluran toraks.



NOKARSINOMA KOLOREKTAL

Kanker kolorektal adalah kanker paling umum ketiga pada pria dan kanker paling umum kedua pada wanita di seluruh dunia, Jarang di bawah usia 40 tahun. Bertambahnya usia, jenis kelamin laki-laki, dan riwayat keluarga dengan kanker kolorektal merupakan faktor risiko terbesar penyakit ini.(Ugo Testa,2018)

Kanker kolorektal adalah kanker pada kolon atau rektum yang bisa disebut sebagai kanker kolorektal, tergantung lokasinya (American Cancer Society, 2020). Kebanyakan kanker kolorektal adalah adenokarsinoma yang merupakan tumor ganas epitelial pada usus besar yang menunjukkan diferensiasi kelenjar dan musinous. (American Cancer Society, 2020; Nagtegaal et al., 2019)

Karsinoma kolorektal dibedakan menjadi tiga kelompok berdasarkan lokasinya, yaitu: sebelah kanan atau karsinoma kolon proksimal (termasuk sekum, kolon asenden, dan kolon transversum), karsinoma kolon sebelah kiri (lokasinya bisa dimana saja mulai dari fleksura splenik sampai di sigmoid), dan karsinoma rektal. Kebanyakan kanker kolorektal adalah sebelah kiri atau rektal. (Nagtegaal et al.,2019)

### 2.2.1. FAKTOR RESIKO

#### Faktor sosiodemografi

Di Inggris dari tahun 2009 hingga 2011, 43% kanker kolorektal didiagnosis pada orang berusia  $\geq 75$  tahun, dan 95% pada mereka yang berusia  $\geq 50$  tahun. Angka kejadian spesifik usia meningkat tajam setelah usia 50 tahun, dengan angka tertinggi di atas usia 85 tahun. jenis kelamin laki-laki. Sebuah meta-analisis dari 17 studi yang terdiri dari 924.932 pasien menunjukkan pria secara signifikan berisiko lebih besar daripada wanita (risiko relatif 1,83 (95% CI 1,6 sampai 1,97) pada perkembangan kanker kolorektal stadium lanjut di semua kelompok umur.

#### Faktor gaya hidup



asi daging merah dan daging olahan

Sebuah meta-analisis dari 24 studi prospektif menemukan risiko relatif kolorektal untuk asupan daging merah atau olahan tertinggi versus terendah

dalam kohort gabungan adalah 1,22 (95% CI 1,11 hingga 1,34). Risiko relatif untuk setiap peningkatan asupan 100 g/hari adalah 1,14 (1,04 hingga 1,24). Risiko kanker meningkat secara linier dengan peningkatan asupan daging hingga 140 g/hari. Mekanisme perlindungan oleh serat meliputi pengurangan waktu transit feses melalui usus, pengenceran karsinogen feses, pengaturan mikrobiota usus, pengikatan asam empedu karsinogenik, dan produksi asam lemak rantai pendek. Serat juga dapat menurunkan pH tinja, yang tampaknya bersifat melindungi. (Noffsinger, 2017)

- **Obesitas**

13% kanker usus di Inggris telah dikaitkan dengan obesitas. Sebuah meta-analisis dari 43 studi termasuk hampir 9.000.000 orang di seluruh dunia menemukan risiko relatif 1,33 (1,25 hingga 1,42) pada individu obesitas (badan indeks massa >30) dibandingkan dengan mereka yang memiliki IMT normal. Asosiasi dengan BMI lebih kuat pada pria daripada wanita, dan pada wanita mungkin berbeda dengan status menopause dan penggunaan terapi penggantian hormon.

- **Alkohol**

11% kanker usus di Inggris telah dikaitkan dengan konsumsi alkohol yang berlebihan. Sebuah meta-analisis dari 61 studi kohort dan studi kasus-kontrol menemukan bahwa, dibandingkan dengan peminum yang jarang atau bukan peminum, mereka yang mengonsumsi 1,6-6,2 Inggris unit alkohol setiap hari memiliki risiko 21% lebih tinggi (95% CI 1,13 hingga 1,28) kanker usus, dan mereka yang minum lebih dari 6,2 unit setiap hari memiliki risiko 52% lebih tinggi (95% CI 1,27 hingga 1,81). Secara keseluruhan, risiko kanker usus meningkat sebesar 7% per unit alkohol yang dikonsumsi setiap hari.

- **Merokok tembakau**

8% kanker usus di Inggris telah dikaitkan dengan merokok tembakau. Sebuah meta-analisis dari 28 studi prospektif dan 1.463.796 subjek menunjukkan bahwa perokok memiliki risiko penyakit 20% lebih tinggi (95% CI 1,10 hingga 1,30) dibandingkan orang yang tidak pernah merokok. Sebuah meta-analisis dari 106 observasi menunjukkan bahwa mantan perokok memiliki risiko kanker usus



18% lebih tinggi (95% CI 1,11 hingga 1,25) daripada tidak pernah. perokok; dan bahwa risiko kanker usus meningkat sebesar 7-11% per 10 batang rokok yang dihisap setiap hari<sup>16</sup>

### Faktor medis

- Riwayat keluarga

20% kanker usus berhubungan dengan faktor keturunan selain familial adenomatous polyposis (FAP) dan kolorektal non-poliposis herediter kanker (HNPCC). Sebuah meta-analisis dari 59 studi menunjukkan bahwa risiko kanker usus 80% lebih tinggi pada orang dengan kerabat tingkat pertama yang terkena dampak.<sup>17</sup> Seumur hidup populasi risiko 1,8% untuk usia 50 tahun meningkat menjadi 3,4% (95% CI 2,8 hingga 4,0%) dengan setidaknya satu kerabat yang terkena dampak atau 6,9% (4,5 hingga 10,4%) dengan dua atau lebih kerabat. Sebuah meta-analisis dari 27 penelitian menunjukkan risiko relatif 3,87 (2,40 hingga 6,22) untuk pasien dengan kerabat yang terkena dampak yang didiagnosis sebelum usia tersebut dari 45 tahun.

- Adenoma kolorektal atau polip

Analisis gabungan dari 8 studi prospektif yang terdiri dari 9167 pasien mengungkapkan bahwa 1% pasien dengan adenoma kolorektal berdiameter >20 mm atau dengan displasia tingkat tinggi mengembangkan kanker dalam waktu 4 tahun setelah pengangkatan adenoma. Sebuah meta-analisis dari 7 penelitian yang terdiri dari 11.387 pasien mengungkapkan bahwa pasien dengan polip berisiko rendah yang terdeteksi pada kolonoskopi pertama memiliki risiko 80% lebih tinggi kanker stadium lanjut dibandingkan mereka yang tidak memiliki polip terdeteksi. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa aspirin atau NSAID lain memiliki efek perlindungan. Hal ini konsisten dengan penelitian yang menunjukkan bahwa beberapa NSAID menyebabkan regresi polip pada pasien dengan FAP dimana rektum dibiarkan di tempatnya setelah kolektomi. Diduga efek ini dimediasi



penghambatan enzim cyclooxygenase-2 (COX-2), yang banyak diekspresikan  
% karsinoma kolorektal dan 40% hingga 90% adenoma dan diketahui

meningkatkan proliferasi epitel, terutama sebagai respons terhadap cedera. (Kumar et al., 2018)

- Penyakit radang usus (IBD)

Sebuah meta-analisis studi kohort berbasis populasi menemukan bahwa pasien dengan IBD (kolitis ulserativa atau kolitis Crohn) memiliki risiko 70% lebih tinggi (95% CI 1,2 hingga 2,2) untuk mengembangkan kanker kolorektal dibandingkan populasi umum. Risiko ini meningkat seiring dengan durasi dan luasnya penyakit: mereka yang menderita IBD selama >20 tahun memiliki risiko 5% terkena kanker usus. Inflamasi kronik usus merupakan salah satu faktor risiko dalam perkembangan karsinoma kolorektal. Faktor risiko yang lain walaupun jarang yaitu riwayat radiasi pada pelvis, fibrosis kistik, ureterosigmoidostomy, dan akromegaly. (Nagtegaal et al., 2019).

- Diabetes

Sebuah meta-analisis dari 15 studi termasuk 2.593.935 pasien menemukan bahwa diabetes dikaitkan dengan risiko kanker kolorektal 30% lebih tinggi (relatif risiko 1,30 (1,20 hingga 1,40)). Pasien diabetes juga mengalami kematian yang lebih besar akibat kanker usus (risiko relatif 1,26 (1,05 hingga 1,50)), tetapi terdapat bukti heterogenitas antara

### 2.2.2. KARSINOGENESIS

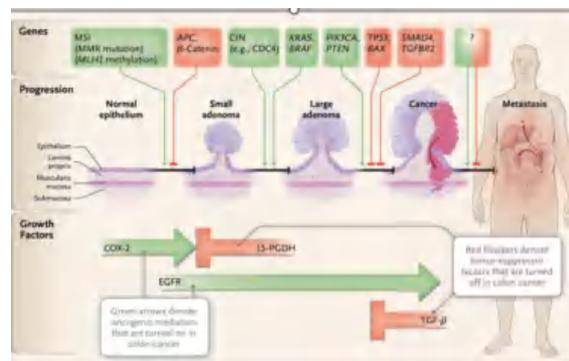
Kombinasi peristiwa molekuler yang mengarah ke adenokarsinoma kolorektal bersifat heterogen dan termasuk kelainan genetik dan epigenetik. Kebanyakan karsinoma kolorektal berkembang melalui jalur konvensional dari adenoma-karsinoma klasik. Akumulasi perubahan genetik merupakan peristiwa penting dalam perkembangan dari adenoma menjadi karsinoma. Untuk mengakumulasi berbagai perubahan genetik yang khas pada kebanyakan karsinoma kolorektal, sel tumor harus mengalami mutasi dan perubahan epigenetik pada tingkat yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel epitel kriptas normal. Peningkatan



dan toleransi mutasi adalah ciri khas perkembangan karsinoma kolorektal, serta sebagai ketidakstabilan genom. Ada dua bentuk umum ketidakstabilan yang penting untuk perkembangan neoplasia kolorektal, yaitu

ketidakstabilan kromosom (chromosomal Instability / CIN) dan ketidakstabilan mikrosatelit (microsatellite instability / MSI). Jalur penggerak ketiga dalam perkembangan karsinoma kolorektal adalah akumulasi gen silencing epigenetik (CpG Island Methylator Phenotype / CIMP). (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

1) Ketidakstabilan kromosom (Chromosomal Instability / CIN) CIN ditandai dengan peningkatan dan kehilangan kromosom yang terus-menerus, yang menyebabkan perubahan jumlah DNA somatik yang tinggi (somatic copynumber alterations/ SCNAs), dengan penguatan/ amplifikasi dan kehilangan/ delesi DNA yang menghasilkan kelompok gen yang lebih kecil. CIN terjadi pada 70% hingga 80% karsinoma kolorektal dan merupakan jalur utama yang mendasari perkembangan adenomakarsinoma konvensional. Perubahan genetik yang paling sering dan khas pada jalur adenoma-karsinoma kolorektal konvensional termasuk alterasi menjadi APC, KRAS, TP53, SMAD4, atau PIK3CA terjadi pada 84% jalur ketidakstabilan kromosomal ini. (Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)



**Gambar 3.** Jalur Gen dan Faktor Pertumbuhan yang berperan pada Progresi Kanker Kolorektal. (Sanford, 2019)

Kebanyakan alterasi APC adalah mutasi inaktif yang ditemukan pada 80% adenoma dan karsinoma, yang muncul sangat awal dalam urutan patogenesis dan memulai pembentukan adenoma. Agar adenoma berkembang, kedua salinan gen penekan tumor APC harus dinonaktifkan secara fungsional, baik melalui mutasi

stawi epigenetik. APC adalah kunci regulator negatif dari β-catenin, komponen dari jalur persinyalan Wnt. Protein APC secara normal mengikat dan mempromosi degradasi β-catenin. Mutasi ini biasanya menyebabkan



pemotongan protein APC, dengan penurunan kemampuan untuk langsung mendegradasi  $\beta$ -catenin dengan demikian melepaskan  $\beta$ -catenin dari regulasi fosforilasi oleh glikogen sintase kinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) yang mengakibatkan akumulasi  $\beta$ -catenin pada inti, mengaktifkan transkripsi sejumlah target hilir lain, seperti cyclin D dan Myc dan menyebabkan pensinyalan abnormal melalui jalur Wnt. Ini diikuti dengan mutasi tambahan, termasuk aktivasi mutasi KRAS, yang juga mendorong pertumbuhan dan mencegah apoptosis. Studi microarray terbaru menunjukkan bahwa profil transkripsi dari aktivasi  $\beta$ -catenin menyerupai program stem sel dari kripta usus. APC juga terlibat dalam interaksi sitoskeletal, dan, meskipun peran potensial paling penting dalam tumorigenesis belum didefinisikan secara tepat, APC telah langsung diimplikasikan dalam adhesi sel-sel, migrasi, segregasi kromosom (stabilitas genom), dan apoptosis. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

Bukti lebih lanjut tentang pentingnya abnormalitas pensinyalan Wnt pada tumorigenesis kolorektal dibuktikan dengan adanya mutasi pada gen  $\beta$ -catenin (CTNNB1) pada beberapa tumor yang tidak memiliki mutasi APC. Berbeda dengan mutasi APC yang tidak aktif, mutasi CTNNB1 residu asam amino target yang terintegrasi dengan fosforilasi, mengakibatkan aktivasi onkogenik dari pensinyalan Wnt. Mutasi KRAS ditemukan pada 40% dari adenoma dan kanker pada lokasi spesifik (kodon 12, 13, 61, dan lainnya), aktivasi onkoprotein KRAS dengan mengurangi atau menonaktifkan aktivitas enzimatik GTPase intrinsiknya, sehingga menahan protein dalam keadaan aktif terikat GTP.

Hal ini mengirimkan sinyal konstitutif melalui jalur pensinyalan proliferasi RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK), yang dapat mengaktifkan mutasi BRAF. Selain itu, KRAS juga dimasukkan ke dalam jalur penekan apoptosis PI3K, yang juga dapat diaktifkan oleh mutasi pada PIK3CA atau PTEN. Progresi neoplastik juga dikaitkan dengan mutasi tumor supresor gen lain, yaitu SMAD2 dan SMAD4, yang merupakan efektor sinyal TGF- $\beta$ . Secara normal, sinyal TGF- $\beta$  menghambat pertumbuhan sel, maka kehilangan gen ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak

i. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019)



Gen penekan tumor TP53, yang mengkode P53, kadang-kadang disebut penjaga genom, karena responnya terhadap kerusakan DNA dan stres lainnya dengan menginduksi penghentian siklus sel melalui p21, sehingga memberi kesempatan untuk memperbaiki DNA yang rusak, atau menginduksi apoptosis melalui BAX (dan protein lain) ketika terjadi kerusakan DNA yang lebih berat. Mutasi yang menonaktifkan fungsi p53 ditemukan pada 60% kanker, dan mutasi ini sering terjadi pada tahap akhir perkembangan adenoma-karsinoma pada kanker sporadik, meskipun dapat terjadi lebih awal pada karsinogenesis yang berhubungan dengan penyakit inflamasi usus. Hilangnya fungsi gen TP53 dan gen supresor tumor yang lain sering disebabkan oleh delesi kromosom, yang dapat disimpulkan bahwa instabilitas kromosom merupakan penanda dari APC/ $\beta$ -catenin pathway. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019)

2) Ketidakstabilan mikrosatelit (microsatellite instability / MSI) MSI karena defek dalam perbaikan ketidakcocokan DNA (DNA mismatch repair/ MMR) mempengaruhi sejumlah besar gen. MSI ditandai dengan perubahan yang tersebar luas dalam ukuran urutan DNA berulang, yang terjadi pada sekitar 10% hingga 15% dari karsinoma kolorektal. Mutasi ini umumnya diam, karena mikrosatelit biasanya berada di daerah nonkode, tetapi urutan mikrosatelit lainnya terletak di daerah pengkodean atau promotor gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel, seperti yang mengkode reseptor TGF- $\beta$  tipe II dan protein pro apoptosis BAX. Karena TGF- $\beta$  menghambat proliferasi sel epitel kolon, reseptor TGF- $\beta$  tipe II mutan dapat berkontribusi dalam pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, sementara kehilangan BAX dapat meningkatkan kelangsungan hidup klon yang abnormal secara genetik. Dalam subset kanker usus besar dengan ketidakstabilan mikrosatelit, ada yang tidak mengalami mutasi pada enzim perbaikan ketidakcocokan DNA. Tumor ini menunjukkan hipermetilasi fenotip pulau CpG. Pada tumor ini, daerah promotor MLH1 biasanya mengalami hipermetilasi sehingga mengurangi ekspresi MLH1 dan fungsi perbaikan. Ini adalah karakteristik dari banyak karsinoma kolorektal yang timbul pada neoplastik bergerigi (serrated).



merupakan mekanisme yang mendasari perkembangan kanker sindrom yang disebabkan oleh cacat bawaan pada DNA MMR. Pada sindrom Lynch,

MSI berkembang dalam adenoma konvensional dan mendorong perkembangan cepat menjadi kanker. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

3) CpG island methylator phenotype (CIMP) CIMP adalah akuisisi yang tersebar luas dari hipermetilasi dinukleotida CpG di daerah promotor gen. Disebut sebagai perubahan epigenetik (karena tidak mengubah urutan DNA), ini merupakan mekanisme utama dari inaktivasi gen penekan tumor seperti TP16, CDHI, dan MLH1. Metilasi pulau CpG yang tersebar luas disini berbeda dengan metilasi yang sangat terbatas yang terjadi di sebagian besar karsinoma kolorektal, dan ini dikenal sebagai CIMP frekuensi tinggi (CIMP-H). CIMP-H adalah gambaran karakteristik dari karsinoma kolorektal yang muncul di jalur bergerigi (serrated pathway), dan muncul di 20% hingga 30% karsinoma kolorektal, termasuk hampir semua kanker yang juga mempunyai silencing hipermetilasi MLH1. Genetik yang mendasari dasar fenotipe CIMP-H kurang dipahami, tapi ada bukti bahwa faktor genetik dan paparan lingkungan (misalnya, merokok, penghentian estrogen) mungkin terkait dengan perkembangan karsinoma pada jalur bergerigi (serrated pathway). Sebuah hipotesis kerja berkembang dimana faktor genetik dan epidemiologi berkontribusi pada kejadian metilasi abnormal polip bergerigi kolon kanan dan mempengaruhi untuk terjadinya silencing metilasi dari MLH1, MGMT, dan gen penting lainnya. Mungkin kejadian ini mendorong perkembangan dari displasia menjadi adenokarsinoma. Karsinoma yang berkembang ini disebut sebagai adenokarsinoma "bergerigi" dan sering ditemukan fenotipe molekuler MSI-H atau CIMP-H, atau keduanya. (Odze & Goldblum, 2015)

### 2.2.3. MANIFESTASI KLINIK & METASTASIS

Gejala yang sering muncul pada pasien karsinoma kolorektal termasuk perubahan pola defekasi yang persisten, anemia dan hematokezia, nyeri perut, sembelit, perut kembung, atau tenesmus (untuk lesi rektosigmoid). Kanker kolon kanan lebih kecil kemungkinannya terkait dengan gejala obstruktif karena kandungan tinja cair di kolon proksimal dan kaliber lumen lebih besar. Tumor kolon

ascendens juga memiliki rata-rata kehilangan darah harian empat kali lebih tinggi daripada tumor di lokasi kolon lain. Oleh karena itu, kelemahan, kelelahan, dan penurunan berat badan pada pasien tersebut dapat terjadi



akibat anemia defisiensi besi. Gagal jantung atau angina pektoris mungkin merupakan gejala yang muncul pada pasien anemia. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Perubahan kebiasaan buang air besar mempengaruhi 22% sampai 58% pasien dengan karsinoma kolorektal dan paling sering terjadi ketika neoplasma muncul di usus besar kiri. Perubahannya seringkali minimal, tetapi progresif, dan termasuk diare dan sensasi pengosongan rektal yang tidak lengkap atau inkontinensia. Saat tumor tumbuh dan semakin mengelilingi dinding usus, kaliber tinja menurun dan sembelit, obstipasi, dan tanda-tanda obstruksi usus lainnya muncul. (Noffsinger, 2017)

Banyak pula pasien yang tanpa gejala yang terdiagnosa saat skrining melalui pemeriksaan darah samar feses atau melalui endoskop. Evaluasi dengan endoskop dapat memperlihatkan gambaran karsinoma kolorektal dan lesi-lesi pada permukaan mukosa usus besar. (Nagtegaal et al., 2019)

Di negara berisiko rendah, karsinoma sekum dan kolon asendens terjadi lebih sering daripada karsinoma kolon kiri, sedangkan di negara berisiko tinggi, karsinoma kolorektal lebih sering muncul di daerah rektosigmoid, distribusi serupa juga terlihat pada Amerika Serikat. (Noffsinger, 2017)

Penyebaran adenokarsinoma kolorektal dapat terjadi intramural atau intraluminal, yaitu melalui invasi perineural, limfatik dan atau vena; melalui penyebaran langsung ke struktur di dekatnya; melalui kavum peritoneal dan membran serosa; atau pun melalui implantasi pada luka operasi dan tempat anastomosis. (Noffsinger, 2017) Invasi limfatik, yaitu adanya sel tunggal atau kelompok sel tumor di saluran limfatik yang merupakan faktor risiko morfologis untuk adanya metastasis kelenjar getah bening. (Nagtegaal et al., 2019) Penyebaran melalui pembuluh limfatik adalah jalur paling umum untuk penyebaran awal karsinoma. (Kumar, Vinay., Abbas, Abul K., Aster, 2021) Invasi vaskular dapat disubklasifikasikan menurut lokalisasi yaitu di dalam dinding usus (invasi vaskular

di dalam dan di luar dinding usus atau ektramural. (Nagtegaal et al., 2019)

Pada pasien dengan karsinoma kolorektal sering mengalami metastasis jauh. Jalur paling umum dari metastasis karsinoma kolorektal adalah kelenjar getah



benign regional dan hati. Hati adalah tempat utama dari metastasis hematogen, diikuti oleh paru. Metastasis hati terjadi pada saat diagnosis pada 15% sampai 25% pasien dan akan berkembang pada 60% pasien dengan penyakit progresif. Insiden metastasis bervariasi dengan ukuran dan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening regional. Secara keseluruhan, 75% hingga 77% dari metastasis jauh melibatkan hati, 5% hingga 50% melibatkan paru, dan 5% hingga 8% melibatkan otak. Pasien dengan metastasis hati mungkin menunjukkan metastasis sekunder ke kelenjar getah bening yang mengalir ke hati. (Goldblum et al., 2018; Noffsinger, 2017)

Karsinoma rektal bermetastasis ke tulang lebih sering daripada karsinoma kolon melalui drainase vena, karena tumor rektal terletak berdekatan dengan pleksus vena paravertebral. Distribusi metastasis tulang terutama ke tulang belakang, diikuti oleh panggul. Pasien dengan tumor tersembunyi mungkin awalnya datang dengan metastasis tulang. (Noffsinger, 2017)

#### **2.2.4. GAMBARAN MAKROSKOPIK DAN HISTOPATOLOGI**

Gambaran makroskopik karsinoma kolorektal bervariasi, dengan tipe endofitik dan eksofitik, dan berbagai derajat fibrosis. Tumor besar, eksofitik, dan polypoid adalah yang paling banyak dan sering terjadi di sekum, jarang menyebabkan obstruksi, dan sering menjadi cukup besar sebelum terjadinya gejala klinis. Tipe yang biasa ditemukan yaitu dengan ulserasi dengan tepi yang tidak rata meluas ke sekeliling kolon. Karsinoma kecil berukuran diameter 1 sampai 2 cm, biasanya berwarna merah, granular, lesi seperti kancing yang secara variatif terangkat di atas permukaan mukosa yang berwarna kecokelatan, dan seringkali berbatas tegas. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Adenokarsinoma yang timbul di kolon transversal dan desendens biasanya menjadi infiltratif dan ulserasi, menghasilkan tumor annular dan konstiksi, memberi gambaran khas berupa lesi “apple-core” pada studi barium. Secara makroskopik, lesi ini tampak bulat tidak teratur, dengan tepi yang menonjol, warna merah muda atau putih pucat dan cekung di tengah. Usus biasanya melebar di roksimal tumor. Tumornya keras karena reaksi stroma desmoplastik. sentral dan ulserasi tumor transmural dapat menyebabkan perforasi dan s. (Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)



Karsinoma kolorektal infiltrasi difus jarang terjadi, tetapi bila terjadi, mereka mengubah usus besar menjadi tabung yang kaku menyerupai gastric linitis plastica. Pola pertumbuhan lainnya adalah karsinoma yang datar atau superfisial yang baru dikenali, yang timbul dari adenoma datar. Karsinoma ini sering muncul sebagai plak datar pada permukaan mukosa dengan invasi intramural yang luas. (Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Mayoritas (90-95%) dari seluruh karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma. Ciri khasnya adalah adanya invasi melalui muskularis mukosa ke dalam submukosa. Meskipun kebanyakan kasus di diagnosis sebagai adenokarsinoma NOS, beberapa subtype histopatologi dapat dibedakan dengan karakteristik klinik dan molekular yang spesifik. Karsinoma yang berdiferensiasi baik dapat menunjukkan lipatan papiler intraglandular. Sel-selnya menunjukkan sitologi yang anaplasia, meskipun dapat ditemukan adanya tumor ganas yang berdiferensiasi dengan baik sehingga sulit untuk membuat diagnosis keganasan. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017)

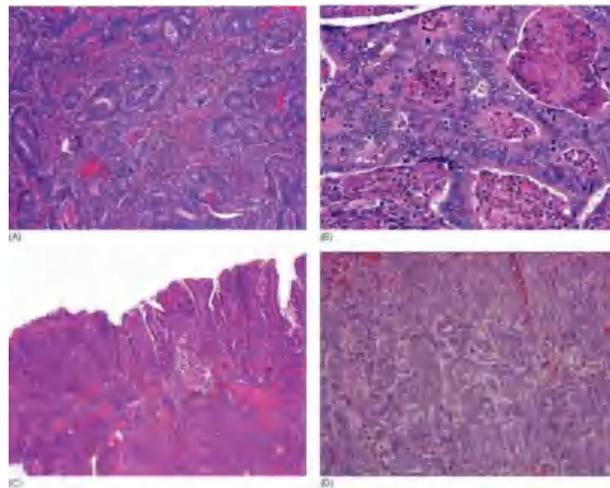
Gambaran mikroskopis yang mendukung adenokarsinoma invasif termasuk respon desmoplastik yang menonjol, infiltrasi kelenjar-kelenjar kecil yang angulasi atau sel-sel tunggal, dan kompleksitas arsitektur termasuk pola pertumbuhan cribriform dan / atau lembaran sel yang solid. Namun, ada beberapa karsinoma kolorektal yang menyerang dinding usus tanpa menimbulkan banyak respon desmoplastik. Tumor semacam itu dapat menyebabkan masalah diagnostik, terutama jika pasien terkait dengan divertikulosis. Produksi musin berkisar dari hampir tidak ada hingga tumor yang menghasilkan begitu banyak musin sehingga disebut sebagai karsinoma musinosum. Banyak karsinoma eksofitik menunjukkan struktur papiler. Tumor infiltratif terdiri dari sel-sel individu atau sekelompok kecil tumor di bagian invasif (tumor budding). (Lamps et al., 2016; Noffsinger, 2017)

### 2.2.5. GRADING DAN PROGNOSIS

Grading karsinoma kolorektal berdasarkan pada bentukan kelenjar (WHO, yaitu low grade (diferensiasi baik sampai sedang) dan high grade (diferensiasi jelek) tumor. (Nagtegaal et al,2019)



- Tumor diferensiasi baik: Lebih dari 95% tumor mempunyai bentuk kelenjar yang regular, kistik, atau tubular dengan lumen yang terbuka. Terdiri dari sel-sel tumor kuboid atau kolumnar dengan sitoplasma eosinofilik atau jernih dengan jumlah yang bervariasi. Inti selnya vesikuler dengan kromatin kasar. (Damjanov & Fan, 2013)
- Tumor diferensiasi sedang: Bentuk kelenjar 50-95% dari tumor. Sel tumor pada area yang tidak berbentuk kelenjar mungkin tersusun dalam kelompok-kelompok yang ireguler atau sarang-sarang solid. Daerah dengan bentuk kelenjar bisa memperlihatkan pola kribriform atau inti yang berlapis-lapis. (Damjanov & Fan, 2013)
- Tumor berdiferensiasi jelek: Bentuk kelenjar kurang dari 50% massa tumor. Kebanyakan sel neoplastik tersusun dalam lembaran solid, sarang-sarang, atau pita-pita. Kelenjar mempunyai bentuk yang jelek, dan sel-sel tumor sangat pleomorfik. Dapat ditemukan sel-sel tunggal yang menginvasi jaringan di dekatnya dan dapat menunjukkan bentuk morfologi sel signet ring. (Damjanov & Fan, 2013)



**Gambar 4.** Adenokarsinoma kolorektal low-grade (A-B), Adenokarsinoma high grade (C–D) (Lamps et al., 2016)

Dalam karsinoma kolorektal, penyebaran tumor secara anatomis adalah prediktor hasil yang paling penting. Selama bertahun-tahun, ahli patologi telah menggunakan sistem klasifikasi Dukes, tetapi dalam upaya untuk memiliki sistem yang diterima secara internasional, sistem staging TNM, yang diadopsi oleh Union International Center Cancer) dan AJCC (American Joint Committee on Cancer), sekarang paling banyak digunakan di Amerika Utara. Klasifikasi TNM



untuk karsinoma kolon dan rektum kompatibel dengan klasifikasi Dukes, tetapi lebih akurat dalam mengidentifikasi beberapa subkelompok prognostik. Seperti klasifikasi Dukes, klasifikasi TNM didasarkan pada kedalaman invasi tumor ke dinding usus, perluasan ke struktur yang berdekatan, dan jumlah kelenjar getah bening regional yang terlibat, serta ada atau tidaknya metastasis jauh. Klasifikasi TNM berlaku untuk stadium klinis dan patologis. (Noffsinger, 2017)

Banyak faktor yang mempengaruhi prognosis pasien karsinoma kolorektal, termasuk adanya penyakit yang sudah ada sebelumnya seperti sindrom herediter (misalnya, poliposis adenomatosa familial atau sindrom Lynch) dan penyakit radang usus (misalnya kolitis ulserativa atau penyakit Crohn); juga, karakteristik pertumbuhan tumor, termasuk adanya invasi vaskular atau limfatik (baik mural maupun ektramural), ukuran dan derajat tumor, dan, sampai batas tertentu, metode dan tingkat pengobatan. Jenis kelamin pasien, lokasi tumor di dalam usus besar, dan adanya perforasi atau obstruksi juga mempengaruhi prognosis. Metastasis ke peritoneum, kelenjar limfe, dan liver adalah penyebab kematian utama pada kanker kolorektal (Noffsinger, 2017; K. Wang et al., 2018)

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa penetrasi peritoneum visceral (keterlibatan serosa) menjadi indikator prognostik merugikan yang penting. Namun, kadang sulit untuk menentukan status keterlibatan peritoneal dalam beberapa kasus. Keterlibatan kelenjar getah bening regional (N) juga merupakan parameter prognostik kritis. Setidaknya harus ada 10 (dan idealnya 12) kelenjar getah bening diperiksa pada spesimen yang belum menjalani terapi neoadjuvant. Beberapa telah menemukan rasio kelenjar getah bening yang terkena dengan jumlah total kelenjar getah bening menjadi faktor prognostik penting. Adekuasi eksisi bedah juga merupakan faktor prognostik yang penting. (Goldblum et al., 2018)

## 2.3 TUMOR BUDDING ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

### 2.3.1. Tumor Budding

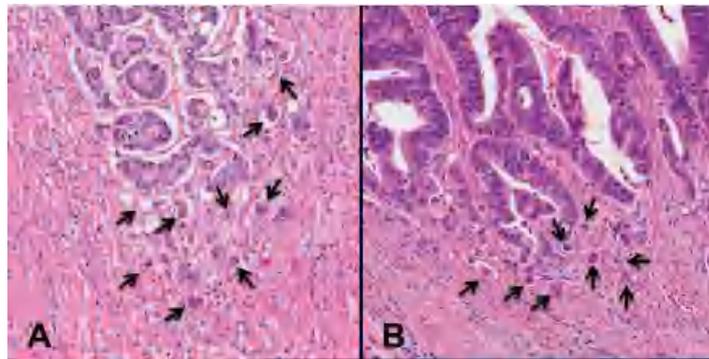


Tumor budding digambarkan sebagai keberadaan sel tumor tunggal atau <math>\leq 5</math> sel tumor kecil yang terpisah dari tumor utama. Frekuensi tumor budding sekitar 40% tetapi bervariasi secara signifikan dalam literatur yang

dilaporkan karena perbedaan metodologis dan penilaian, meskipun biasanya digambarkan terjadi di bagian depan invasif (peritumoural budding) dan terdeteksi pada reseksi bedah kolorektal.(Leonardo,2018)

### 2.3.2. Morfologi Tumor Budding

Tumor Budding terdiri dari sel individu atau kelompok kecil sel. Morfologi TB menunjukkan perubahan sel yang diidentifikasi sebagai sel utuh atau fragmen sitoplasma kecil yang berasal dari struktur padat atau kelenjar pada bagian depan invasi tumor dan jumlahnya satu sampai empat sel. perubahan ini terorganisir dengan baik dengan lamina basal yang berbatasan dengan lingkaran luar dari tepi invasi tumor.



Gambar 5: Invasi Tumor Budding (Soo Jin,2018)

Tumor budding merupakan perpindahan sel tunggal yang berasal dari kelompok tumor utama yang tumbuh ke stroma. Tumor budding memiliki mikrovili serta selubung myofibroblast yang menunjukkan bahwa invasi tumor melalui ekstensi dendritik, yang disebut "podias" atau "tubular invasion pole" yang merupakan bagian dari tumor. Namun keadaan ini dapat mengalami gangguan secara fokal, dimana miofibroblas dapat hilang atau tidak ada secara struktural, tidak ada lamina basal, dan sitoplasma sel tumor bersentuhan langsung dengan matriks ekstraseluler.(Soo jin et.al.,2018.Leonardo et.al.,2018)

### 2.3.3. Grading Tumor Budding

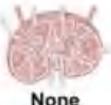
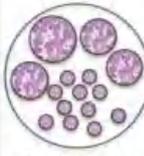


ada kanker kolorektal, tumor budding berpotensi dapat diterapkan sebagai rognostik kuantitatif tambahan untuk memfasilitasi pasien kanker I dalam tiga skenario klinis.

1. Pada kanker kolorektal pT1 yang direseksi secara endoskopi, pertumbuhan tumor dikaitkan dengan peningkatan risiko metastasis kelenjar getah bening. Oleh karena itu, pasien dengan tumor budding mungkin mendapat manfaat dari reseksi bedah.
2. Pada kanker kolorektal stadium II, adanya tunas tumor merupakan indikator kelangsungan hidup lebih pendek dibandingkan dengan kanker kolorektal stadium II dengan tunas derajat rendah, atau tidak ada tunas. Oleh karena itu, pasien kanker kolorektal stadium II dengan tumor budding tingkat tinggi dapat dipertimbangkan untuk terapi tambahan.
3. ITB yang dinilai dalam biopsi pra-operasi dapat membantu memilih pasien yang memenuhi syarat untuk terapi neo-adjuvant dan berpotensi memprediksi regresi tumor.

Sistem penilaian

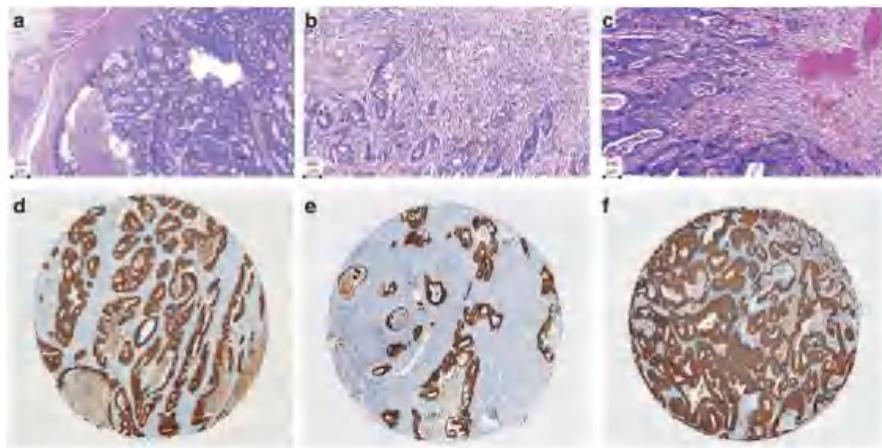
Meskipun hubungan yang jelas dari tumor budding dengan hasil klinis yang lebih buruk dan parameter tumor yang lebih agresif, tumor budding belum diimplementasikan ke dalam rutinitas diagnostik harian. Alasan utama untuk ini adalah tidak adanya sistem penilaian standar dan bukti yang cukup tentang reproduktifitas antar-pengamat untuk metode evaluasi yang dipilih.

| Extramural Spread   | Number of Nodes Involved  | Tumor Budding   |
|---|---|---|
| <br>Absent<br>Score 0          | <br>None<br>Score 0      | <br>Low grade<br>Score 0  |
| <br>Present<br>Score 1         | <br>1-4 nodes<br>Score 1 | <br>High grade<br>Score 1 |
| <br>5 or more nodes<br>Score 2 | <b>Total Score</b> → <b>Prognostic Group</b>  |   |
| 1<br>2<br>3<br>4  | 1<br>2<br>3<br>4  |   |

bar 6: Klasifikasi Jass : Skor prognostic berdasarkan penyebaran ektramural, kelenjar getah bening positif dan tumor budding.



Kuantifikasi tumor budding Peritumoural budding (PTB) menggunakan kriteria ITBCC. Tumor budding dinilai dalam kohort AMC-AJCCII-90 menurut rekomendasi ITBCC pada slide yang diwarnai hematoksin dan eosin (H&E). Tersedia satu slide representatif tumor per kasus untuk penilaian. Tumor budding dihitung dalam satu hotspot melingkar berukuran 0,785 mm<sup>2</sup> di bagian depan invasif. Jumlah tumor budding dan klasifikasi tumor budding, yaitu BD1 (0–4 tunas/0,785 mm<sup>2</sup>), BD2 (5–9 tunas/0,785 mm<sup>2</sup>), dan BD3 (10 tunas/0,785 mm<sup>2</sup>).



Gambar 7: Klasifikasi Tumor Budding berdasarkan ITBCC

## 2.4 TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILs)

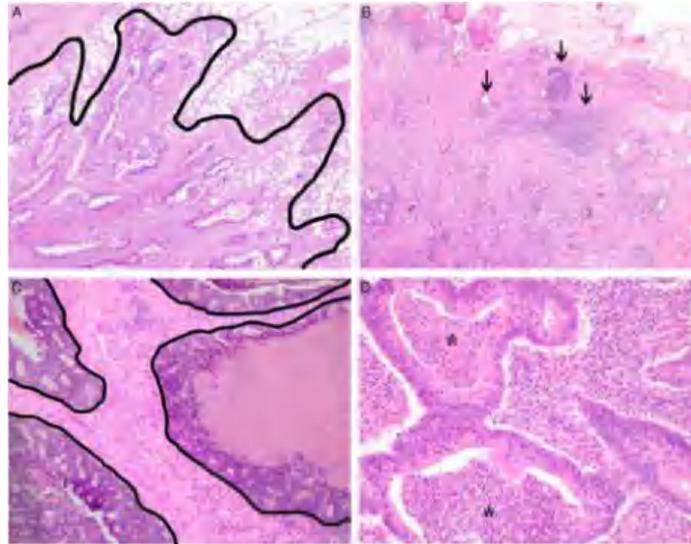
Adanya peningkatan tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) sebagai penanda aktivasi imunitas oleh tumor, secara konsisten terbukti menjadi prediktor independen dari prognosis yang lebih baik di berbagai keganasan, termasuk karsinoma kolorektal. Kehadiran sel T CD8<sup>+</sup> sitotoksik dalam tumor memiliki hubungan yang kuat dengan hasil positif di berbagai keganasan. (Fridman et al., 2012)

### 2.4.1. Skor TILs

Kepadatan TILs dinilai dalam kompartemen stroma tumor, dan dinilai sebagai persentase area stroma, dibulatkan ke 5% terdekat. Skor didasarkan pada di seluruh slide (bukan hotspot). Hanya TILs dalam batas tumor invasif, sehingga area displastik dan in situ (termasuk pertumbuhan terbatas in situ) dan peradangan di luar batas tumor diabaikan. Sesuai



rekomendasi ITWG, semua sel mononuklear (limfosit dan sel plasma) dimasukkan sebagai TILs, sedangkan sel inflamasi lainnya (neutrofil/ granulosit) dikeluarkan dalam penilaian. Area nekrosis, termasuk karakteristik "nekrosis kotor" sentral dari CRC dan TILs di dalam sarang sel epitel dikeluarkan dari penilaian dan hanya TILs stroma yang dinilai.(Iseki.Y,2018)



**Gambar 8:** Area Persentase TILs.(Iseki.Y,2018)

Untuk Menilai TIL di CRC harus yang dinilai hanya di kompartemen stroma dan dilaporkan sebagai persentase area stroma. Misalnya, skor 60% berarti 60% area stroma ditempati oleh infiltrasi mononuklear. Limfosit biasanya tidak membentuk agregat padat; oleh karena itu, skor 100% masih memungkinkan beberapa stroma terlihat antara limfosit. Persentase skor TILs dikategorikan menjadi 3 kelompok: rendah (0% hingga 10%), sedang (15% hingga 50%), dan tinggi (55% hingga 100%). Kelangsungan hidup rata-rata masing-masing adalah 53, 67, dan 75 bulan ( $P = 0,0001$ ).

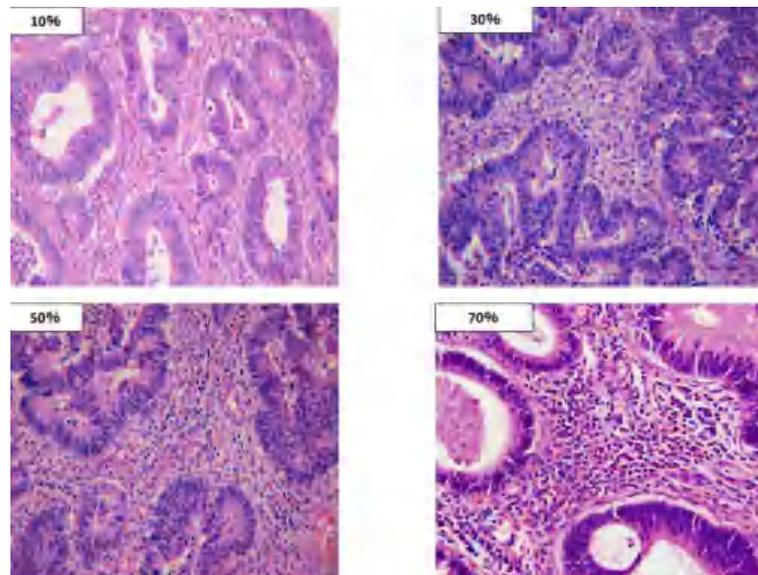
1. TILs pada CRC hanya dinilai pada kompartemen stroma saja dan dilaporkan sebagai persentase dari area stroma. Misalnya, skor 60% berarti 60% area stroma ditempati oleh infiltrasi mononuklear. Limfosit biasanya tidak membentuk agregat padat.



valuasi TILs stroma harus dibatasi pada batas tumor invasif. TILs di luar batas tumor harus disingkirkan

TILs di zona nekrosis, fibrosis, dan pembentukan abses harus disingkirkan

4. Satu bagian yang diwarnai dengan H&E dapat dianggap cukup mewakili keseluruhan tumor untuk penilaian TILs
5. TILs harus dilaporkan sebagai variabel kontinu, yaitu rata-rata kepadatan TILs stroma di seluruh bagian, dibulatkan ke 5%.
6. Semua sel inflamasi mononuklear (limfosit dan sel plasma) harus dinilai, namun sel inflamasi lainnya (misalnya neutrofil/granulosit) disingkirkan.
7. Penilaian TILs terbatas pada karsinoma invasif. Tidak termasuk area displastik dan in situ (termasuk area pada lamina propria).(Fuchs et al,2020)



**Gambar 9:** Persentase Area Tumor Infiltrating lymphocytes (TILs)

(Iseki.Y,2018)

#### 2.4.2 Tumor Budding dan TILs

Tumor budding menunjukkan sifat yang mirip dengan proses gastrulasi dalam embriogenesis termasuk potensi untuk berdiferensiasi kembali baik di tumor primer maupun di lokasi metastatik. Karakteristik fenotipik dan morfologisnya dinamis dan reversibel karena kontrol epigenetik. Sel-sel epitelnya terkandung dalam membran basal dari struktur kelenjar yang disebut "islet". Degenerasi kapsul yang dipengaruhi oleh usia atau penyakit akan menarik limfosit disekitarnya. Jika sel epitel yang mengalami diferensiasi

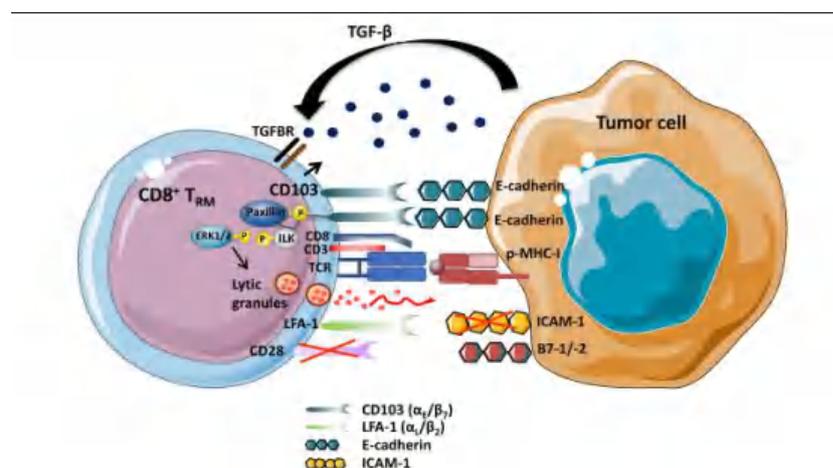


terminal maka tidak akan terjadi pembelahan sel atau membran basement akan mengalami perbaikan. Namun, jika gangguan terjadi di daerah membran dasar tempat sel progenitor berada, maka sel ini memiliki kesempatan untuk berproliferasi dan menyebabkan terbentuknya budding dan kemudian tumbuh di stroma sekitarnya. Setelah tumor budding terbentuk dan mengarah ke jalur awal untuk metastasis, maka interaksinya dengan limfosit harus diperhatikan. Saat limfosit masuk ke dalam tumor budding, maka interaksi antar sel dan molekul adhesi permukaan akan terganggu. (Leonardo et al,2018. C. Lang-Schwarz et al,2018)

## 2.5 CD103

### 2.5.1. Struktur CD103

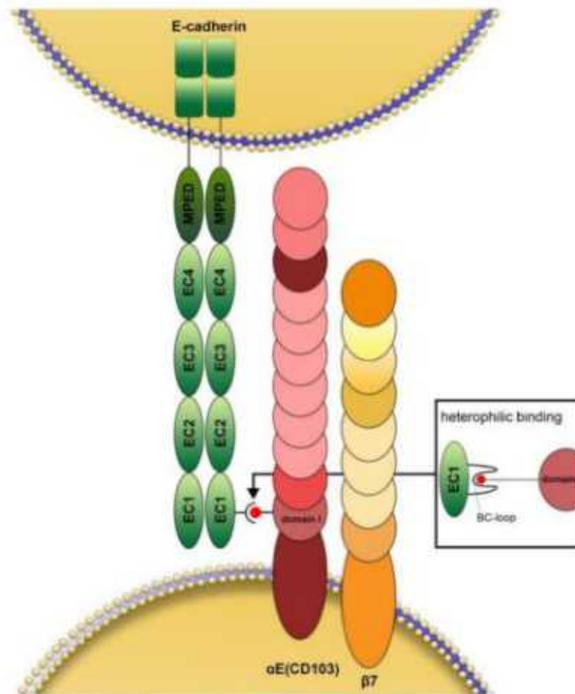
Integrin CD103 adalah reseptor transmembran heterodimerik yang dibentuk oleh subunit E (CD103) , dengan penanda sel epitel E-cadherin sebagai penanda unik yang diketahui oleh ligannya. Integrin ini diekspresikan pada sel T yang berada di lingkungan mikro, di mana terdapat banyak TGF seperti limfosit T CD8+ mukosa dan terutama IEL. Integrin ini juga diekspresikan pada sel T (Treg) regulasi CD4+ dan CD8+ dan pada sebagian besar sel T efektor CD8+ yang menginfiltrasi tumor epitel termasuk kanker kandung kemih , pankreas, kolorektal, ovarium dan paru-paru.



Gambar 10: Interaksi CD103 dan Sel tumor



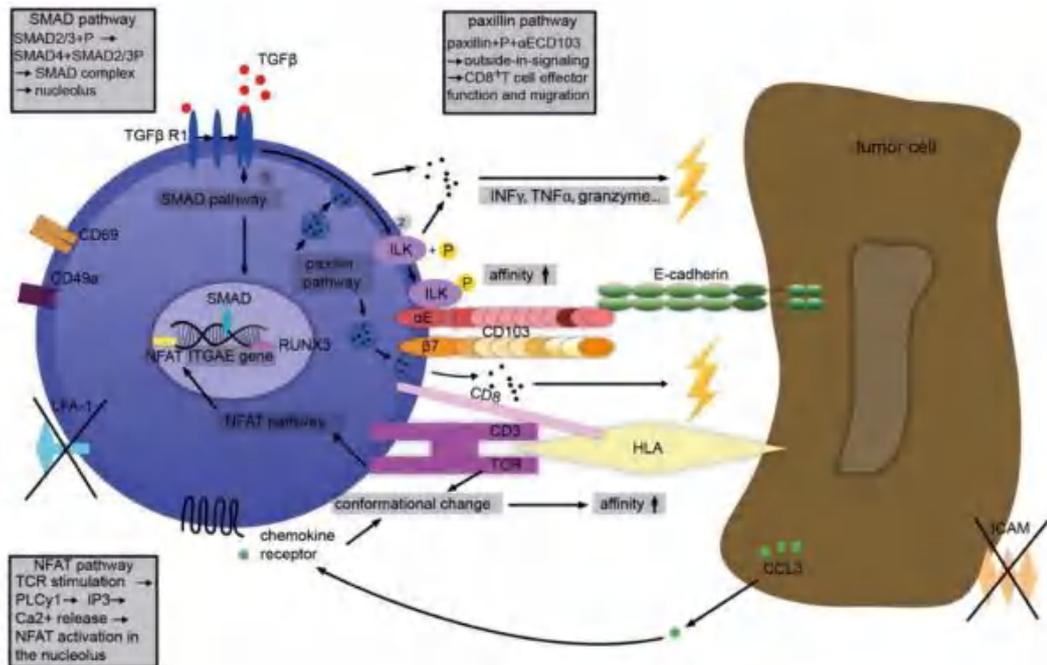
Hal ini diinduksi pada sel T CD8+ spesifik tumor oleh sinyal bersamaan dari reseptor TGF (TGFBR) dan reseptor sel-T (TCR) yang dipicu oleh TGF dan kelas I (MHC-I)/ kompleks tumor peptida.



Gambar 11. Struktur skematik dan interaksi CD103 dengan E-

Terlepas dari upaya ekstensif untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang menginduksi CD103, hanya transforming growth factor (TGF) yang ditemukan secara konsisten meningkatkan ekspresinya pada leukosit. Sitokin ini menginduksi CD103 pada CTL manusia bersamaan dengan aktivasi reseptor sel T (TCR). TGF menginduksi ekspresi CD103 lebih kuat pada sel CD8+ daripada sel CD4+, sehingga menunjukkan preferensi pada sel CD8+. Sementara TGF juga menyampaikan sinyal negatif terhadap proliferasi sel T aktif yang bergantung pada IL-1 dan IL-2, sel B, dan sel myeloid.





**Gambar 12.** Hubungan fungsi imunitas kompleks dengan CD103

Secara paralel, stimulasi reseptor TCR dan kemokin mendorong perubahan konformasi pada CD103 sehingga meningkatkan afinitas terhadap E-cadherin. Sehingga CD103 mengarah pada aktivasi jalur paxillin melalui interaksi yang erat dengan E-cadherin. Pengikatan paxillin ke sitoplasma CD103 akan memfasilitasi persinyalan dan fungsi efektor sel T sitotoksik. Hal ini menghasilkan sekresi sitokin (interferon (IFN), faktor nekrosis tumor (TNF), antigen intraseluler sel T (TIA) -1, granzim), lokalisasi ulang sitotoksik dan pelepasannya bersama TCR serta sitotoksisitas yang dimediasi TCR dan pada akhirnya kematian sel target. Dengan demikian hal ini memfasilitasi koneksi yang kuat dan sitotoksisitas antara CD103+CD8+ TRM dan sel target epitel. Pengikatan CD103 ke E-cadherin juga menghasilkan sekresi sitokin dan stabilisasi morfologis yang disebut sinaps imunologis sitotoksik. Aktivitas yang dipengaruhi oleh CD10 dianggap berkontribusi pada pembunuhan sel tumor yang efektif. Kemampuan limfosit T sitotoksik (CTL) untuk membunuh sel tumor yang berikatan E-cadherin berhubungan langsung dengan ekspresi CD103 dalam beberapa kasus. CD103+ mengekspresikan bentuk aktif TGF, sehingga secara terus-menerus sendiri ekspresi CD103 tanpa bergantung pada suplai TGF eksternal. ini juga menunjukkan peningkatan sensitivitas antigen TCR, yang



memungkinkan pengenalan kanker lebih cepat dan toksisitas antitumor yang cepat, bermigrasi lebih cepat, meningkatkan co-ekspresi reseptor penghambat dan dapat mengalami apoptosis setelah paparan yang lama terhadap sel kanker. (van den Bulk,2023.Johana et al 2021)

### 2.5.1. Peran CD103 pada Kanker Kolorektal

Telah diketahui bahwa hanya 1 sampai 3% dari sel T manusia yang bersirkulasi mengekspresikan CD103, yang berarti bahwa sel T spesifik tumor perlu bertemu dengan antigen serupa dalam lingkungan mikro tumor untuk menginduksi ekspresi integrin dan menjadi TRM. CD103 tampaknya menjadi molekul kunci dalam aktivasi sel-T dan berfungsi dalam lingkungan mikro tumor. Dengan demikian, korelasi antara tingkat ekspresi CD103 pada sel T spesifik tumor distimulasi dengan IL-2 dan sel tumor autologus untuk membunuh sel tumor dengan E-cadherin yang positif. CD103 terdapat pada sistem imun yang terbentuk antara CTL dan sel tumor epitel, serta interaksinya dengan E-cadherin diperlukan untuk eksositosis yang mengarah ke penghancuran sel target. CD103 juga membantu dalam sekresi sitokin oleh CTL spesifik tumor yang berinteraksi dengan Ecadherin pada sel target. Integrin ini sangat penting dalam aktivitas TIL CD8+, tidak hanya mempersentasikan adhesi sel T efektor ke sel tumor, tetapi juga pada intraseluler. Spesifisitas sel TRM dibandingkan dengan sel T lainnya yaitu berdiferensiasi setelah teraktivasi yang dan menjadi sel T yang menetap dalam jaringan, seperti CD103, CD49 dan CD47. (Fathia mami et al.2018.Johana et al 2021)

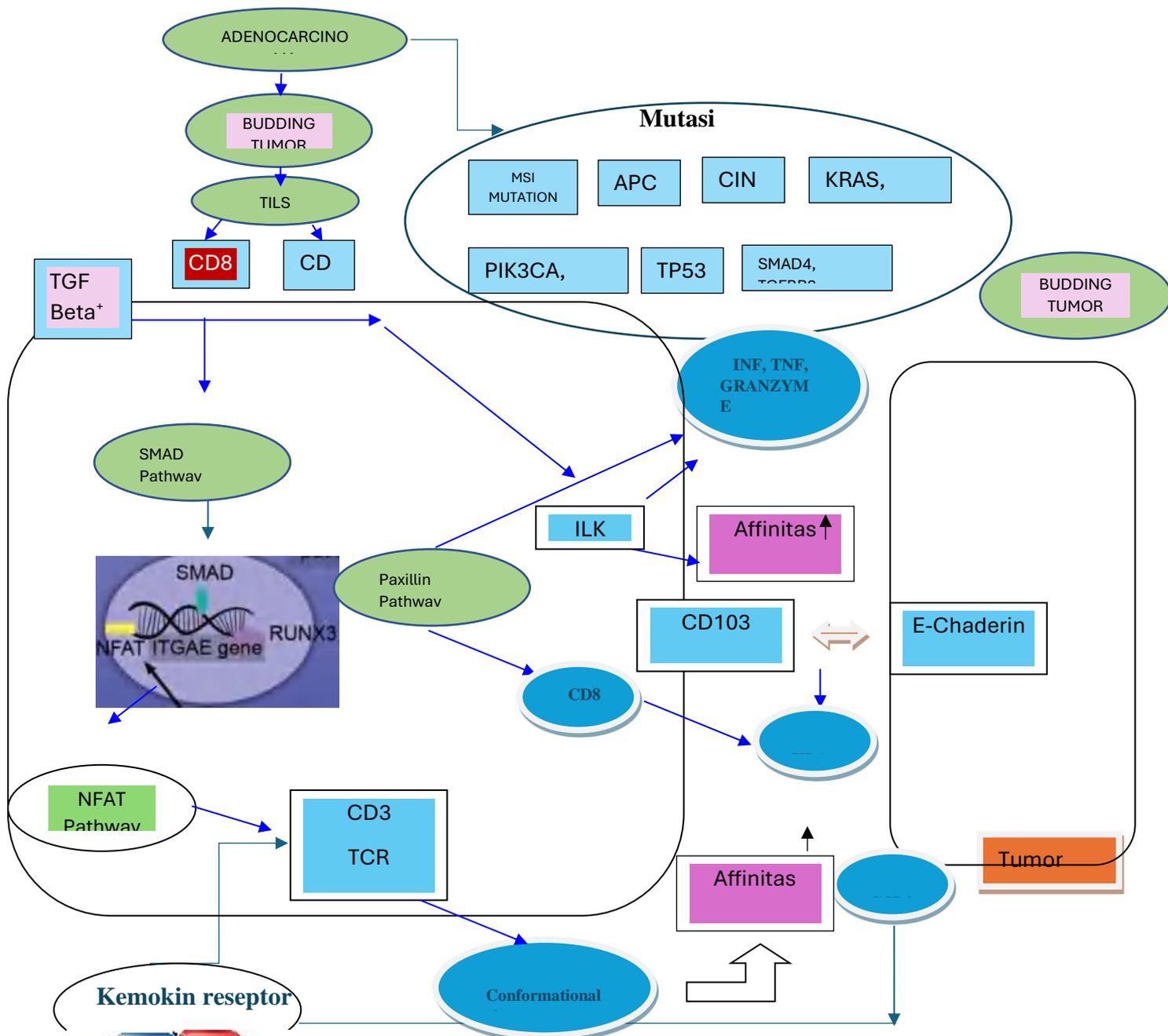
Selain itu, ekspresi CD103 pada TIL dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan bebas kekambuhan dalam kohort retrospektif pada pasien dengan karsinoma. Lokasi epitel CD103+ TIL merupakan penanda prognosis yang lebih signifikan dibandingkan dengan lokasi stroma yang menunjukkan bahwa sel CD8+ CD103+ intraepitel mencakup proporsi sel TRM spesifik tumor yang lebih tinggi. (van den Bulk,2023.Johana et al 2021)



# BAB III

## KERANGKA TEORI DAN KONSEP

### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2. Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel Tergantung 

Variabel Bebas 

