

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kunci utama keberhasilan penanganan karsinoma kolorektal (KKR) adalah ditemukannya karsinoma dalam stadium dini, sehingga terapi dapat dilaksanakan secara bedah kuratif. Menurut DeCaria K., *et.al* bahwa adapun terapi bedah paling efektif bila dilakukan pada penyakit yang masih terlokalisasi, namun apabila sudah terjadi metastasis maka prognosinya menjadi buruk dan angka survival menurun. (DeCaria K, *et.al* 2015). Cercek A, M. R. Weiser., *et.al*. menyebutkan bahwa pembedahan merupakan lini pertama untuk terapi karsinoma kolorektal nonmetastatik, dengan hasil yang diharapkan yaitu pemeriksaan histopatologi tumor tanpa residu sel kanker. Dewasa ini, penanganan karsinoma kolorektal telah menjadi semakin multidisiplin. (Cercek A, M. R. Weiser, *et.al*. 2010). Menurut Ishii Y, *et.al* bahwa sebagian besar pedoman pengobatan menunjukkan bahwa terapi neoadjuvant, termasuk kemoterapi dan radiasi telah menjadi pertimbangan dalam penanganan kanker rektum stadium II dan III, baik bertujuan untuk mengecilkan tumor serta memperbaiki resektabilitas pembedahan dan perbaikan *outcome* secara keseluruhan. (Ishii Y, *et.al* 2010). Sugarbaker PH berpendapat bahwa neoadjuvant kemoterapi atau pre-operatif kemoterapi dapat menjadi salah satu modalitas untuk mereduksi volume tumor, *down sizing* dan *down staging* sehingga diharapkan dapat menurunkan angka infiltrasi tumor dan selanjutnya panjang margin reseksi distal (*distal resection margin*) juga akan bebas dari sel tumor (R0). (Sugarbaker PH, 1976)

Batas reseksi distal merupakan upaya untuk mencegah lokal rekurensi tumor dan memperpanjang ketahanan hidup. Adapun disebutkan bahwa batas reseksi distal bervariasi antara peneliti satu dan lainnya. Krzysztof Bujko., *et.al* dari Bagian Gastrointestinal Cancer, Warsawa Polandia membuat penelitian yang menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok margin reseksi dengan ukuran <1cm dan >1cm dari tumor terhadap kekambuhan lokal dan angka ketahanan hidupnya. (Krzysztof Bujko., *et.al* 2012)



baran intramural ke distal dari tumor yang tampak masih positif dalam berdasarkan beberapa hal tersebut, mereka merekomendasikan pada rektosigmoid yang akan dilakukan tindakan Anterior Reseksi, reseksi sebagai batas minimal yang dapat diterima. Di Indonesia, penentuan

batas reseksi distal tumor telah beberapa kali mengalami revisi, yaitu mulai dari 5 cm sampai 2 cm. Selain itu, pada Buku Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal 2016, disebutkan bahwa beberapa penelitian menyebutkan 81%-95% dari karsinoma tidak menyebar atau ekstensi intramural melebihi 1cm, kanker rektum yang ekstensi lebih dari 1cm selalu pada stadium lanjut (diferensiasi buruk) atau telah terjadi metastase jauh. (Williams., *et.al* 1983; Shirozou., *et.al* 1995; Mezhir., *et.al* 2005; Kwok., *et.al* 1996)

Berdasarkan Wasserberg N., *et.al* bahwa *Circumferential resection margin* (CRM) disebut juga *radial margin*, sangat penting dalam operasi karsinoma kolorektal, dan menjadi faktor prognostik pada pasien yang menjalani operasi tersebut. Sebagaimana dicatat dalam laporan patologi, pada rektum CRM positif telah didefinisikan sebagai margin dari jaringan normal yaitu 1mm atau kurang dari tepi tumor, dimana pengukuran ini berdasarkan dari *evidence based guideline*. CRM yang <1mm telah terbukti menjadi faktor prognostik yang sangat negatif, secara khusus diprediksikan akan mengalami rekurensi lokoregional dan angka survival yang lebih buruk. Panduan merekomendasikan margin negatif (>1mm) untuk semua pasien kanker rektum yang menjalani reseksi. Selain itu, para ahli bedah berharap dalam operasinya untuk melakukan reseksi ekstensif dengan margin reseksi yang lebar dan pembedahan kelenjar getah bening yang luas, sehingga dapat menghasilkan prognosis yang baik. Beberapa penelitian telah melaporkan panjang margin reseksi yang bervariasi berdasarkan profil klinis yang berbeda. (Wasserberg N., *et.al*. 2008).

Menurut Ker CG, bahwa yang disebut dengan margin yang aman (*safety margin*) tidak sepenuhnya aman, hal ini dikarenakan terdapat banyak bukti ilmiah yang sangat terbatas mengenai non-rekurensinya, walaupun telah dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk membuktikan tidak adanya sel kanker yang menginvasi pada margin reseksi. *Safety margin* pada kasus malignansi kolorektal berbeda-beda dikarenakan terdapat berbagai mode karsinogenesis dan berbagai jalur penyebaran tumor. Namun, margin minimal yang bisa diterima dapat diperjelas mengingat margin usus dapat hancur selama operasi diseksi atau mengkerut setelah fiksasi formalin pada perlakuan jaringan patologis. Saat ini data yang tersedia untuk



bukti adanya invasi *true positif* atau *true negatif* pada margin reseksi bisa dari batas tumor padat. Secara umum, *safety margin* untuk tumor sa 1-3cm. Harapan untuk memiliki *safety margin* yang tepat untuk sil bedah yang lebih baik adalah tantangan bagi ahli bedah digestif

manapun. Namun, *safety margin* yang terjamin mungkin tidak selalu terwujud karena tidak mungkin dapat memastikan margin negatif yang akurat hanya dari peralatan bedah dan melihat jaringan tumornya. (Ker CG. 2014).

Deteksi dini terhadap metastasis tumor serta evaluasi terhadap respons terapi menjadi hal krusial dalam manajemen pasien KKR. Dalam konteks ini, biomarker seperti interleukin-33 (IL-33) dan carcinoembryonic antigen (CEA) menunjukkan potensi besar dalam memberikan informasi prognostik dan prediktif. Berdasarkan Milovanovic M., *et.al* bahwa (IL)-33 merupakan sitokin pro-inflamasi yang baru ditemukan dari famili IL-1. Sumbu IL-33/ST2 (reseptor IL-33) memainkan peran penting dalam mengatur respons sel T helper yaitu Th1 dan Th2 dan terlibat dalam patogenesis penyakit inflamasi manusia. Untuk penyakit kolorektal, terbukti secara ekstensif menunjukkan bahwa IL-33 diaktifkan pada mukosa radang kolitis ulserativa dan diketahui memiliki korelasi dengan perkembangan peradangan kronis. Dikarenakan keterlibatan dalam peradangan kronis, seperti yang terlihat pada penyakit radang usus (IBD), yang merupakan hal penting dalam mendasari kanker kolorektal. Selain itu, dua penelitian telah menunjukkan bahwa IL-33 dikaitkan dengan invasi atau metastasis sel kanker kolorektal. (Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, *et.al* 2012). Cui., *et.al* menunjukkan bahwa ekspresi IL-33 pada jaringan adenoma dan KKR meningkat, baik pada sel stroma tumor maupun pada sel adenoma atau kanker. (Cui G, Yuan A, Pang Z, Zheng W, Li Z, Goll R., 2018). Liu *et.al*, juga mengklarifikasi bahwa ekspresi IL-33 yang lebih tinggi didapatkan pada KKR yang berdiferensiasi buruk dan pada KKR yang sudah bermetastasis. Selain itu IL-33 dapat menstimulasi produksi faktor pro-angiogenesis yang berperan dalam tumorigenesis. (Liu.X., *et.al* 2014)

IL-33 adalah anggota keluarga interleukin-1 yang berfungsi sebagai "alarmin" yang dilepaskan oleh sel epitel yang mengalami kerusakan. Beberapa studi menunjukkan bahwa IL-33 memiliki peran pro-tumorigenik dalam kanker kolorektal. IL-33 dapat merangsang sel-sel imun seperti sel T helper 2 dan sel myeloid, yang kemudian menciptakan lingkungan yang mendukung proliferasi sel kanker dan angiogenesis. Zhang et al. (2017) menunjukkan bahwa IL-33 mendorong pertumbuhan sel kanker kolorektal ke hati pada model hewan dengan memodulasi lingkungan tumor. Penelitian lain oleh Xie et al. (2016) menemukan bahwa IL-33 lebih tinggi pada jaringan kanker kolorektal dibandingkan dengan jaringan normal, dan levelnya berkorelasi dengan stadium klinis dan derajat



diferensiasi tumor.

CEA telah lama digunakan dalam praktik klinis sebagai biomarker untuk memantau kanker kolorektal, terutama dalam menilai kemungkinan kekambuhan dan efektivitas terapi. Meski tidak spesifik, kadar CEA yang tinggi sebelum operasi sering diasosiasikan dengan tingginya risiko metastasis, terutama ke hati dan paru. Penurunan kadar CEA pasca-terapi dapat digunakan untuk mengevaluasi keberhasilan pengobatan (Duffy, 2001).

Menggabungkan biomarker imun IL-33 dengan biomarker klinis CEA dapat meningkatkan akurasi diagnosis dan pemantauan terapi. IL-33 mencerminkan dinamika mikro-lingkungan tumor, sementara CEA mewakili aktivitas tumor secara sistemik. Oleh karena itu, kombinasi keduanya dapat menjadi pendekatan yang lebih komprehensif dalam menilai risiko metastasis dan respons terapi pada pasien CRC.

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka akan dilakukan penelitian yang menghubungkan panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvan kemoterapi dengan ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA. Disamping itu, belum pernah dilakukan penelitian yang sama berkaitan dengan hal tersebut.

## 1.2 Rumusan Masalah

### 1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah terdapat hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvan kemoterapi dengan ekspresi mRNA IL-33, kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA?

### 1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Berapa panjang yang ditentukan untuk batas reseksi distal (*distal resection margin*) agar tidak terjadi rekurensi pada pasien kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi?
2. Bagaimana hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvan kemoterapi dengan ekspresi mRNA IL-33?
3. Bagaimana hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvan kemoterapi dengan kadar protein IL-33?
4. Bagaimana hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvan kemoterapi dengan grading histologi?
5. Bagaimana hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvan kemoterapi dengan kadar CEA?



kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan stadium kanker?

6. Bagaimana hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan kadar CEA?
7. Bagaimana hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan ekspresi IL-33 dengan ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA?

### 1.3. Orisinalitas Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvant kemoterapi yang dihubungkan dengan ekspresi mRNA IL-33, kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA. Penelitian yang sudah pernah dilakukan oleh Zuhan et al., pada tahun 2021 yaitu menilai panjang penyebaran distal intramural sel KKR serta hubungannya dengan grading histologi, stadium dan CEA, namun penelitian tersebut dilakukan pada pasien yang tidak mendapatkan kemoterapi neoadjuvant. Selain itu, pada penelitian ini ditambahkan variabel ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33. IL-33 menstimulasi fibroblas menghasilkan MMP-2, MMP-9 yang dapat memecah matriks sehingga sel tumor menyebar dalam dinding usus dan mempengaruhi DIS pada KKR. (Carriere et al., 2017). Sebagai tambahan, belum pernah ada penelitian yang menghubungkan IL-33 baik ekspresi mRNA maupun kadar protein terhadap DIS. Beberapa penelitian lain yang telah dilakukan yaitu membandingkan DIS lebih 1 cm dengan kurang 1 cm terhadap rekurensi lokal dan *disease free survival*. (Song et al., 2021)

### 1.4 Tujuan Penelitian

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA.



#### Khusus

in tujuan khusus dari penelitian ini, meliputi:

mengetahui berapa panjang yang direkomendasikan untuk batas reseksi distal (*distal resection margin*) pada pasien kanker kolorektal post neo

adjuvant kemoterapi

2. Mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan ekspresi mRNA IL-33
3. Mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan kadar protein IL-33
4. Mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan grading histologi
5. Mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan stadium kanker
6. Mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan kadar CEA
7. Mengetahui hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan ekspresi IL-33 dengan ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengetahuan mengenai rekomendasi batas reseksi distal pada pasien kanker kolorektal yang telah dilakukan neo adjuvant kemoterapi dan hubungannya dengan bio marker molekuler, grading histologi dan stadium kanker sebagai petanda dalam penentuan batas reseksi distal tumor.

### **1.5.2 Manfaat Klinis**

Dengan ditemukannya hubungan antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi dengan ekspresi IL-33 dengan ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA, maka diharapkan dapat digunakan sebagai perbaikan usaha radikalitas pembedahan tumor, pencegahan rekurensi, dan perbaikan angka survival karsinoma kolorektal. Menggabungkan biomarker imun IL-33 dengan pat meningkatkan akurasi diagnosis dan pemantauan terapi KKR. Selain itu penelitian ini diharapkan juga dapat digunakan bagi para klinisi untuk batas reseksi tumor post neo adjuvant kemoterapi di kolon dan rektum.



## 1.6 Hipotesis Penelitian

1. Dapat diketahuinya panjang batas reseksi distal tumor (*distal resection margin*) pada pasien kanker kolorektal post neo adjuvant kemoterapi.
2. Ada korelasi positif antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan ekspresi mRNA IL-33
3. Ada korelasi positif antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan kadar protein IL- 33
4. Ada korelasi positif antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan grading histologi
5. Ada korelasi positif antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan stadium kanker
6. Ada korelasi positif antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan kadar CEA
7. Ada korelasi positif antara panjang infiltrasi intramural sel kanker kolorektal post neo ajuvan kemoterapi dengan ekspresi IL-33 dengan ekspresi mRNA IL-33 dan kadar protein IL-33, grading histologi, stadium kanker dan kadar CEA



## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kanker Kolorektal

#### 2.1.1 Definisi

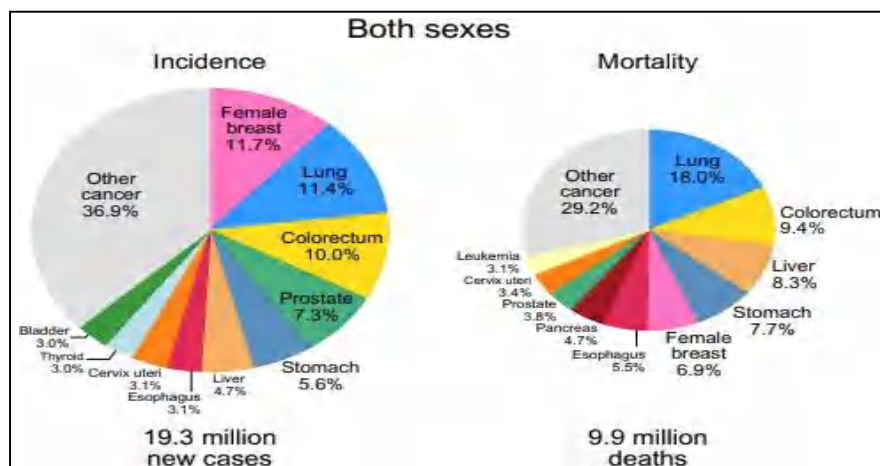
Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional bahwa kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus). (Komite Penanggulangan Kanker Nasional ., 2016) Sel kanker dicirikan sebagai suatu pertumbuhan yang tidak terkendali, serta memiliki kemampuan untuk menyerang dan bermetastasis. Menurut Weiser MR, bahwa perubahan gen, onkogen, dan gen penekan tumor yang biasanya mengontrol beberapa fungsi ini menghasilkan transformasi seluler yang disebut sebagai kaskade adenoma karsinoma. Hal ini pertama kali dijelaskan dalam kaitannya dengan kanker kolorektal oleh Fearon dan Vogelstein. (Posner MC, *et al.* 2013)

#### 2.1.2 Epidemiologi

Menurut Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et.al*, “Lebih dari 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal (termasuk anus) dan 935.000 kematian diperkirakan terjadi pada tahun 2020, mewakili sekitar satu dari 10 kasus kanker dan kematian. Secara keseluruhan, kolorektal menempati urutan ketiga dalam hal insiden, namun diurutkan kedua dalam hal mortalitas” (Gambar 1). (Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et.al* 2021). Sayuti M, Nouva menyebutkan bahwa di Indonesia, kanker kolorektal (KKR) merupakan jenis kanker ketiga terbanyak, serta 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. Adapun terdapat sepuluh studi epidemiologi sebelumnya menunjukkan bahwa usia pasien kanker kolorektal di Indonesia lebih muda dari pada pasien kanker kolorektal di negara maju. Lebih 50% kasus didapat pada pasien yang berumur 40 tahun atau lebih sedangkan di negara maju, pasien yang umurnya kurang dari 50 tahun 2-8% saja. (Sayuti M, Nouva., 2019)



Kanker kolorektal dapat dianggap sebagai penanda perkembangan sosial ekonomi, dan di negara-negara yang mengalami transisi besar, tingkat kejadian cenderung meningkat secara seragam dengan meningkatnya HDI. Sung H, Ferlay J, Siegel RL., *et.al* menyebutkan bahwa peningkatan kejadian KKR di negara-negara yang sebelumnya berisiko rendah dan HDI yang lebih rendah kemungkinan mencerminkan adanya perubahan faktor gaya hidup dan pola makan, yaitu pergeseran ke arah peningkatan asupan makanan sumber hewani dan *sedentary lifestyle*, yang menyebabkan penurunan aktivitas fisik dan peningkatan prevalensi kelebihan berat badan, yang mana hal ini berhubungan dengan risiko kanker kolorektal. Oleh karena itu, pencegahan primer tetap menjadi strategi kunci untuk mengurangi *global burden* yang meningkat dari kanker kolorektal. (Sung H, Ferlay J, Siegel RL., *et.al* 2021)



Gambar 1. Distribusi kasus dan kematian 10 besar penyakit kanker terbanyak tahun 2020 untuk kedua jenis kelamin. (Sung H, Ferlay J, Siegel RL., *et.al* 2021)

### 2.1.3 Faktor Risiko

Secara umum perkembangan kanker kolorektal (KKR) merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan multipel beraksi terhadap predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi KKR. Adapun beberapa faktor risiko terjadinya KKR, sebagai berikut (Bell I, *et.al* 2004) :

**or Genetik**



Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional bahwa sekitar 20% kasus KKR memiliki riwayat familial. Anggota keluarga tingkat pertama (*first-degree*) pasien yang baru didiagnosis adenoma kolorektal atau kanker kolorektal invasif memiliki peningkatan risiko kanker kolorektal. Suseptibilitas genetik terhadap KKR meliputi Sindrom Lynch, yaitu *Familial Adenomatous Polyposis (FAP)* dan *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)*. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016). Deng G, Bell I, *et.al* “Adapun HNPCC berhubungan dengan mutasi gen-gen yang terlibat dalam jalur perbaikan NA, disebut gen MLH1 dan MLH2, sedangkan FAP disebabkan oleh mutasi tumor supresor gen *Antigen Presenting Cell (APC)*. Oleh karena itu, riwayat keluarga perlu ditanyakan pada semua pasien KKR”. (Deng G, Bell I, *et.al* 2004)

## 2. Faktor Lingkungan

Casciato DA. berpendapat bahwa KKR dipertimbangkan sebagai suatu penyakit yang dipengaruhi lingkungan, termasuk faktor pola hidup, sosial, dan kultural ikut berperan. Bukti risiko lingkungan diperoleh melalui studi para migran dan keturunannya, yaitu diantara individu yang bermigrasi dari daerah risiko rendah ke risiko tinggi, angka insidens KKR cenderung meningkat menyerupai populasi di area tersebut. Sebagai contoh, diantara keturunan migran Eropa Selatan yang berpindah ke Australia dan migran Jepang yang berpindah ke Hawaii, risiko KKR meningkat dibandingkan populasi di negara asalnya. Selain itu, terdapat beberapa faktor geografi yang mempengaruhi perbedaan insidens KKR, salah satunya insidens KKR konsisten lebih tinggi pada penduduk perkotaan. Orang yang tinggal di area perkotaan memiliki prediktor risiko yang lebih kuat dibandingkan orang yang lahir di area perkotaan. (Casciato DA., 2004)

## 3. Aktivitas Fisik dan Obesitas

Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional bahwa aktivitas fisik dan kelebihan berat badan merupakan dua faktor risiko yang saling berhubungan,



laporkan berpengaruh pada sepertiga kasus KKR. Aktivitas fisik regular dan diet yang sehat membantu menurunkan risiko KKR. Adapun mekanisme yang berperan dalam hubungan antara menurunnya aktivitas fisik dan risiko KKR belum dipahami. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016)

St Cordain L, Latin RW, *et al* “Aktivitas fisik meningkatkan angka metabolik

dan ambilan oksigen maksimal. Dalam jangka panjang, aktivitas reguler serupa meningkatkan efisiensi dan kapasitas metabolik tubuh, juga menurunkan tekanan darah dan resistensi insulin. Selain itu, aktivitas fisik juga mampu meningkatkan motilitas usus. Oleh karena itu, aktivitas fisik yang reguler disebutkan mempunyai efek protektif dan dapat menurunkan risiko KKR sampai 50%. (Cordain L, Latin RW, *et al.*, 2006), Berdasarkan *American Cancer Society* menyarankan setidaknya aktivitas fisik moderat (e.g. jalan cepat) selama 30 menit atau lebih selama 5 hari atau lebih setiap minggu'.

Cordain L, Latin RW, *et al* berpendapat bahwa Kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan kelebihan berat badan yang juga merupakan sebuah faktor yang meningkatkan risiko KKR. Kelebihan berat badan dan obesitas meningkatkan sirkulasi estrogen dan menurunkan sensitivitas insulin, juga dipercaya mempengaruhi risiko kanker, dan berhubungan dengan penimbunan adipositas abdomen. Namun, peningkatan risiko yang berhubungan dengan kelebihan berat badan dan obesitas tampaknya tidak hanya berhubungan dengan peningkatan asupan energi, hal ini juga dapat mencerminkan adanya perbedaan efisiensi metabolisme. Selain itu, obesitas juga menyebabkan terjadinya penimbunan hormon, peningkatan kadar insulin dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), pemicuan regulator pertumbuhan tumor, gangguan respons imun dan stres oksidatif, sehingga memicu terjadinya karsinoma kolorektal. (Cordain L, Latin RW, *et al.*, 2006)

#### 4. Diet dan Nutrisi

Menurut Chao A, Thun MJ, *et.al* "Beberapa studi, termasuk studi yang dilakukan oleh *American Cancer Society* menemukan bahwa konsumsi tinggi daging merah dan/atau daging yang telah diproses meningkatkan risiko kanker kolon dan rektum. Konsumsi daging merah dilaporkan memiliki hubungan lebih erat dengan insidens kanker rektum, sedangkan konsumsi daging yang diproses dalam jumlah besar berhubungan dengan kanker kolon bagian distal".

(Chao A, Thun MJ, *et.al* 2005). Chu KM. menyebutkan bahwa adapun risiko tinggi ditemukan pada individual yang mengkonsumsi daging merah yang k pada temperatur tinggi dengan waktu masak yang lama. Hal ini akan beberapa jenis daging yang dimasak pada temperatur tinggi produksi amino heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik, yang



mana keduanya dipercaya merupakan bahan karsinogenik. Selain itu, individual dengan konsumsi rendah buah dan sayur juga mempunyai faktor risiko KKR yang lebih tinggi. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang menyebutkan bahwa individu yang mengonsumsi buah, sayuran, dan sereal memiliki risiko KKR lebih kecil. Perbedaan asupan diet berserat juga berperan pada insidens KKR, dimana peningkatan asupan diet serat mendilusi kandungan lemak, meningkatkan massa feses dan mereduksi waktu transit. (Chu KM., 2011)

## 5. Merokok dan Alkohol

Soeripto, Indrawati, Indrayanti menyatakan bahwa banyak studi telah membuktikan bahwa merokok tobako dapat menyebabkan KKR. Hubungan antara merokok dan kanker lebih kuat pada kanker rektum dibandingkan dengan kanker kolon. Merokok menyebabkan pembentukan dan pertumbuhan polip adenomatosa, yang merupakan lesi prekursor KKR. Polip berukuran besar di kolon dan rektum dihubungkan dengan kebiasaan merokok jangka panjang. Selain itu, konsumsi alkohol secara moderat juga dapat meningkatkan risiko KKR. Individual yang dengan rata-rata 2-4 porsi alkohol per hari selama hidupnya, mempunyai 23% risiko lebih tinggi KKR dibandingkan dengan individual yang mengonsumsi kurang dari satu porsi alkohol per hari. (Soeripto, Indrawati, Indrayanti et al., 2003). Sottoriva A, *et.al*, "Alkohol berperan sebagai solven, meningkatkan penetrasi molekul karsinogen lain ke dalam sel mukosa. Efek alkohol dimediasi melalui produksi prostaglandin, peroksidase lipid dan generasi ROS (*Reactive Oxygen Species*) bebas. Konsumsi tinggi alkohol biasanya berhubungan dengan nutrisi rendah, sehingga jaringan rentan terhadap karsinogenesis". (Sottoriva A, *et.al* 2015)

## 6. Obat-obatan dan Hormon

Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional, bahwa Obat-obatan seperti aspirin, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), serta hormon post-menopausal dikatakan dapat mencegah KKR. Bukti-bukti penelitian kohort mulai mendukung pernyataan bahwa penggunaan aspirin dan NSAID secara dan jangka panjang dapat menurunkan risiko KKR. Namun, saat ini an Cancer Society belum merekomendasi penggunaan obat-obatan ini i pencegahan kanker karena memiliki potensi efek samping berupa ihan saluran cerna. Selain itu, terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat



mengenai wanita yang menggunakan hormon post-menopausal mempunyai angka KKR yang lebih rendah dibandingkan dari yang tidak. Penurunan risiko terbukti terutama pada wanita yang menggunakan hormon dalam jangka panjang, walaupun risiko kembali meningkat seperti wanita yang tidak menggunakan hormon, setelah tiga tahun penghentian terapi. Namun, hal ini tidak dianjurkan karena dapat meningkatkan risiko kanker payudara dan penyakit kardiovaskular. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016)

#### 2.1.4 Manifestasi Klinis

Menurut Sayuti M, Nouva, Gejala yang biasa timbul akibat manifestasi klinis dari karsinoma kolorektal dibagi menjadi 2, yaitu (Sayuti M, Nouva., 2019):

##### 1. Gejala Subakut

Tumor yang berada di kolon kanan seringkali tidak menyebabkan perubahan pada pola buang air besar (meskipun ukuran tumor besar). Tumor yang memproduksi mukus dapat menyebabkan diare. Pasien mungkin memperhatikan perubahan warna feses menjadi gelap, tetapi tumor seringkali menyebabkan perdarahan samar yang tidak disadari oleh pasien. Kehilangan darah dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan anemia defisiensi besi. Ketika seorang wanita post menopause atau seorang pria dewasa mengalami anemia defisiensi besi, maka kemungkinan kanker kolon harus dipikirkan dan pemeriksaan yang tepat harus dilakukan. Karena perdarahan yang disebabkan oleh tumor biasanya bersifat intermitten, hasil negatif dari tes *occult blood* tidak dapat menyingkirkan kemungkinan adanya kanker kolon. Selain itu, sakit perut bagian bawah biasanya berhubungan dengan tumor yang berada pada kolon kiri, yang mereda setelah buang air besar. Pasien ini biasanya menyadari adanya perubahan pada pola buang air besar serta adanya darah yang berwarna merah keluar bersamaan dengan buang air besar. Gejala lain yang jarang adalah penurunan berat badan dan demam. Meskipun kemungkinannya kecil, tetapi kanker kolon dapat menjadi tempat utama intususepsi, sehingga jika ditemukan orang dewasa

memiliki gejala obstruksi total atau parsial dengan intususepsi, rontgenografi dengan double kontras barium enema harus dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan kanker kolon. (Sayuti M, Nouva., 2019)

##### Gejala Akut



Gejala akut dari pasien biasanya adalah obstruksi atau perforasi, sehingga jika ditemukan pasien usia lanjut dengan gejala obstruksi, maka kemungkinan besar penyebabnya adalah kanker. Obstruksi total muncul pada <10% pasien dengan kanker kolon, tetapi hal ini adalah sebuah keadaan darurat yang membutuhkan penegakan diagnosis secara cepat dan penanganan bedah. Pasien dengan total obstruksi mungkin mengeluh tidak bisa flatus atau buang air besar, kram perut dan perut yang menegang. Jika obstruksi tersebut tidak mendapat terapi, maka akan terjadi iskemia dan nekrosis kolon, lebih jauh lagi nekrosis akan menyebabkan peritonitis dan sepsis. Perforasi juga dapat terjadi pada tumor primer, dan hal ini dapat disalah artikan sebagai akut divertikulosis. Perforasi juga bisa terjadi pada vesika urinaria atau vagina dan dapat menunjukkan tanda- tanda pneumaturia dan fecaluria. Selain itu, dapat terjadi metastasis ke hepar yang menyebabkan pruritus dan jaundice, dan sangat disayangkan hal ini biasanya merupakan gejala pertama kali yang muncul dari kanker kolon. (Sayuti M, Nouva., 2019)

### 2.1.5 Diagnosis

Berikut ini merupakan gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi akan adanya kanker kolorektal (KKR). **Keluhan Utama dan Pemeriksaan Klinis** (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016)

- a) Perdarahan per-anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal 6 minggu (semua umur).
- b) Perdarahan per-anum tanpa gejala anal (di atas 60 tahun).
- c) Adanya peningkatan frekuensi defekasi atau diare yang terjadi selama minimal 6 minggu (di atas 60 tahun).
- d) Massa teraba pada fossa iliaka dekstra (semua umur).
- e) Massa intra-luminal di dalam rektum.
- f) Tanda-tanda obstruksi mekanik usus.
- g) Pasien dengan anemia defisiensi Fe (Hb <11g% untuk laki-laki atau <10g% untuk perempuan pasca- menopause).



#### 1. Pemeriksaan Colok Dubur

Pemeriksaan colok dubur dilakukan pada setiap pasien dengan gejala anotal. Pemeriksaan ini bertujuan untuk menetapkan keutuhan sfingter ani, menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal. Adapun terdapat 2 gambaran khas pemeriksaan colok dubur,

yaitu indurasi dan penonjolan tepi yang dapat berupa, yaitu (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016):

- a) Suatu pertumbuhan awal yang teraba sebagai suatu indurasi seperti cakram, yaitu suatu plateau kecil dengan permukaan yang teraba licin dan memiliki batas yang tegas.
- b) Suatu pertumbuhan tonjolan yang rapuh, biasanya lebih lunak, tetapi umumnya mempunyai beberapa daerah indurasi.
- c) Suatu bentuk khas dari ulkus maligna dengan tepi noduler yang menonjol dengan suatu kubah yang dalam.
- d) Suatu bentuk karsinoma anular (teraba bentuk cincin).

Pada pemeriksaan colok dubur yang harus dinilai, yaitu (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016):

- a) *Keadaan Tumor*: Ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, cervix uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung os coccygis. Pada pasien perempuan sebaiknya juga dilakukan palpasi melalui vagina untuk mengetahui apakah mukosa vagina diatas tumor tersebut licin dan dapat digerakkan atau apakah terdapat perlekatan dan ulserasi, juga untuk menilai batas atas dari lesi anular. Hal ini dikarenakan penilaian batas atas ini tidak dapat dilakukan dengan pemeriksaan colok dubur.
- b) *Mobilitas Tumor*: Hal ini sangat penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini biasanya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum. Pada lesi yang sudah lebih lanjut umumnya terfiksir karena penetrasi atau perlekatan ke struktur ekstrarektal.
- c) Ekstensi dan ukuran tumor (batas atas, bawah, dan sirkuler).

## 2. Pemeriksaan Endoskopi

Endoskopi merupakan prosedur diagnostik utama dan dapat dilakukan dengan sigmoidoskopi (>35% tumor terletak di rektosigmoid) atau dengan kolonoskopi total. Kolonoskopi memberikan beberapa keuntungan, sebagai berikut (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016):

Tingkat sensitivitas di dalam mendiagnosis adenokarsinoma atau polip kolorektal dapat mencapai hingga 95%.

Kolonoskopi berfungsi sebagai alat diagnostik (biopsi) dan terapi



(polipektomi), serta dapat mengidentifikasi dan melakukan proses reseksi *synchronous polyp*.

- c) Tidak ada paparan radiasi.
- d) Namun, kolonoskopi memiliki kelemahan, sebagai berikut:
- e) Pada 5-30% pemeriksaan tidak dapat mencapai sekum.
- f) Sedasi intravena selalu diperlukan.
- g) Lokalisasi tumor dapat tidak akurat.
- h) Tingkat mortalitas adalah 1:5000 kolonoskopi.

### 3. Pemeriksaan Enema Barium Dengan Kontras Ganda

Pemeriksaan enema barium yang dipilih yaitu dengan kontras ganda karena memberikan keuntungan, sebagai berikut (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016):

- a) Sensitivitasnya untuk mendiagnosis KKR: 65-95%.
- b) Aman untuk digunakan.
- c) Tingkat keberhasilan prosedur sangat tinggi.
- d) Tidak memerlukan sedasi.
- e) Telah tersedia di hampir seluruh rumah sakit. Kelemahan pemeriksaan enema barium, sebagai berikut:
- f) Lesi T1 sering tak terdeteksi.
- g) Rendahnya tingkat akurasi untuk mendiagnosis lesi di rekto-sigmoid dengan divertikulus dan di sekum.
- h) Rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi tipe datar.
- i) Rendahnya sensitivitas untuk mendiagnosis polip <1 cm.
- j) Ada paparan radiasi.

### 4. Pemeriksaan CT Colonography

Pemeriksaan CT kolonografi dipengaruhi oleh spesifikasi alat CT scan dan *software* yang tersedia, serta memerlukan protokol pemeriksaan khusus.

Modalitas CT yang dapat melakukan CT kolonografi dengan baik adalah dalitas CT scan yang memiliki kemampuan rekonstruksi *multiplanar* dan *volume rendering*. Kolonoskopi virtual juga memerlukan *software* isus. Adapun beberapa keunggulan CT kolonografi, sebagai berikut (omite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016):



- a) Dapat digunakan sebagai skrining tiap 5 tahun sekali (*level of evidence* 1C, sensitivitas tinggi di dalam mendiagnosis KKR).
- b) Toleransi pasien baik.
- c) Dapat memberikan informasi keadaan di luar kolon, termasuk untuk menentukan stadium melalui penilaian invasi lokal, metastasis hepar, dan kelenjar getah bening.

Sedangkan kelemahannya, sebagai berikut:

- a) Tidak dapat mendiagnosis polip <10 mm.
- b) Memerlukan radiasi yang lebih tinggi.
- c) Tidak dapat menetapkan adanya metastasis pada kelenjar getah bening apabila tidak mengalami pembesaran.
- d) Jumlah spesialis radiologi yang berkompeten masih terbatas.
- e) Modalitas CT scan dengan perangkat lunak (*software*) yang mumpuni masih terbatas, dan jika persiapan pasien kurang baik, maka hasilnya sulit untuk diinterpretasi.
- f) Permintaan CT scan abdomen dengan diagnosis klinis yang belum terarah ke KKR, maka akan membuat protokol CT scan abdomen tidak dikhususkan pada CT colonography.
- g) Tidak dapat dilakukan biopsi atau polipektomi.

## 5. Pemeriksaan Histopatologi

Sebanyak lebih dari 90% kanker kolorektal (KKR) adalah adenokarsinoma yang berasal dari sel epitel mukosa kolorektal. Adenokarsinoma konvensional ditandai oleh pembentukan kelenjar, yang merupakan dasar untuk penilaian tumor histologis. Dalam klasifikasi *World Health Organization (WHO)*, sejumlah varian histologis KKR dicantumkan, seperti *mucinous*, sel cincin meterai, meduler, mikropapiler, bergerigi, *cribriform comedo-type*, adenosquamous, sel *spindle*, dan tidak berdiferensiasi. (Hamilton SR, *et al.* 2010)

Menurut Fleming M, Ravula S, *et al.*, "Adapun adenokarsinoma tersebut dikategorikan berdasarkan persentase pembentukan kelenjar menjadi baik (lebih dari 95%), sedang (lebih dari 50%) dan buruk (kurang dari 49%). Klasifikasi sel-sel cincin berlendir atau stempel juga menggambarkan bahwa lebih dari setengah dari sel-sel nodal memiliki karakteristik tertentu. Selain itu, diagnosis secara klinikopatologis diferensial



adalah neuroendokrin, hamartoma, *mesenchymal*, dan limfoma". (Fleming M, Ravula S *et al.*, 2012),

### 2.1.6 Stadium (*Staging*)

Klasifikasi pentahapan (*staging*) kanker digunakan untuk menentukan luas atau ekstensi kanker dan menilai prognostik pasien. Sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem TNM. Sistem ini dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *International Union for Cancer Control* (UICC). Sistem TNM mengklasifikasi ekstensi tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M), sehingga *staging* akan dinilai berdasarkan T, N dan M seperti pada tabel berikut. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016)

**Tabel 2.1. Tumor Primer (T).**

|     |                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------|
| TX  | Primary tumor cannot be assessed.                                        |
| T0  | No evidence of primary tumor.                                            |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial or invasion of lamina propria |
| T1  | Tumor invades submucosa.                                                 |
| T2  | Tumor invades muscularis propria.                                        |
| T3  | Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues.  |
| T4a | Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum.              |
| T4b | Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures.     |

**Tabel 2.2. Kelenjar Getah Bening (N).**

|     |                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NX  | Regional lymph nodes cannot be assessed.                                                                                              |
| N0  | No regional lymph node metastasis.                                                                                                    |
| N1  | Metastases in 1–3 regional lymph nodes.                                                                                               |
| N1a | Metastasis in 1 regional lymph node.                                                                                                  |
| N1b | Metastases in 2–3 regional lymph nodes.                                                                                               |
| N1c | Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastases. |
| N2  | Metastases in ≥4 regional lymph nodes.                                                                                                |
| N2a | Metastases in 4–6 regional lymph nodes.                                                                                               |
| N2b | Metastases in ≥7 regional lymph nodes.                                                                                                |

**Tabel 2.3. Metastasis (M).**

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| No distant metastasis.                                                               |
| Distant metastasis.                                                                  |
| Metastasis confined to 1 organ or site (e.g., liver, lung, ovary, nonregional node). |
| Metastases in >1 organ/site or the peritoneum.                                       |



**Tabel 2.4. Stadium Kanker Kolorektal.**

| Stage | 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 |
| IIIC  | T1-T2  | N2b    | M0  | C     | C1    |
|       | T4a    | N2a    | M0  | C     | C2    |
|       | T3-T4a | N2b    | M0  | C     | C2    |
|       | T4b    | N1-N2  | M0  | C     | C3    |
| IVA   | Any T  | Any N  | M1a | --    | --    |
| IVB   | Any T  | Any N  | M1b | --    | --    |

### 2.1.7 Tata Lakasana

Penetalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi/subspesialisasi, antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor, seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi dan preferensi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rektum. Saat ini, terapi biologis (*targeted therapy*) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional., 2016)

#### 1. Terapi Endoskopi

Teknik ini diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat direseksi (*sectable*) dan tidak ada metastasis jauh. Luas kolektomi sesuai lokasi tumor, jalan arteri yang berisi kelenjar getah bening (KGB), serta kelenjar limfatik yang berasal dari pembuluh darah yang ke arah tumor dengan prosedur sayatan yang bebas tumor (R0). Apabila terdapat kelenjar getah



bening yang mencurigakan diluar jalan vena yang terlibat sebaiknya direseksi. Reseksi harus lengkap untuk mencegah adanya KGB positif yang tertinggal (*incomplete resection* R1 dan R2). Adapun minimal ada 12 KGB yang harus diperiksa untuk menegakkan stadium N. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016)

## **2. Terapi Bedah: Reseksi Transabdominal**

Reseksi abdominoperineal dan *sphincter-saving* reseksi anterior atau anterior rendah merupakan tindakan bedah untuk kanker rektum. Adapun batas reseksi distal telah beberapa kali mengalami revisi, mulai dari 5 cm sampai 2 cm. Bila dihubungkan dengan kekambuhan lokal dan ketahanan hidup, tidak terdapat perbedaan mulai batas reseksi distal 2 cm atau lebih. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa 81%-95% dari karsinoma tidak menyebar atau ekstensi intramural melebihi 1 cm. Selain itu, pada penelitian ini juga disebutkan bahwa pada kanker rektum yang mengalami ekstensi lebih dari 1 cm selalu pada stadium lanjut (deferensiasi buruk) atau telah ada metastasis jauh. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016)

## **3. Terapi Bedah: Total Mesorectal Excision (TME)**

*Total mesorectal excision* (TME) untuk kanker rektum adalah suatu diseksi tajam pada batas ekstrasfasial (antara fascia propriarektum dan fascia presakral), dengan eksisi lengkap mulai dari mesorektum ke dasar pelvis termasuk batas lateralnya. Adapun angka kekambuhan pada TME untuk kanker rektum tengah dan rendah dilaporkan sebesar 2,6%. Selain itu, dari *Swedish Rectal Cancer Trials*, penurunan kekambuhan lokal didapatkan turun sebesar 50% setelah pelatihan teknik TME. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016)

## **4. Terapi Bedah: Bedah Laparoskopik**

Kolektomi laparoskopik merupakan pilihan penatalaksanaan bedah untuk kanker kolorektal. Bukti-bukti yang diperoleh dari beberapa uji acak terkontrol dan penelitian kohort memperlihatkan bahwa bedah laparoskopik untuk kanker kolorektal dapat dilakukan secara onkologis dan memiliki lebih banyak keuntungan dibandingkan dengan bedah konvensional, seperti berkurangnya nyeri pasca operasi, penggunaan analgetika, lama rawat di rumah sakit, dan perdarahan. Selain itu, angka kekambuhan dan ketahanan hidup sebanding



dengan *open surgery*. Adapun bedah laparoskopik sebaiknya hanya dilakukan oleh ahli bedah yang berpengalaman dalam melakukan teknik tersebut, dan eksplorasi abdomen harus dilakukan secara seksama. Pertimbangan lain untuk melakukan kolektomi laparoskopik, antara lain stadium tumor dan adanya obstruksi intraabdomen. Namun, penggunaan rutin prosedur laparoskopi tidak direkomendasikan pada: (1) tumor rektum stadium lanjut, (2) tumor dengan obstruksi akut/perforasi, (3) invasi tumor secara lokal ke struktur sekitar, dan (4) terdapat adanya perlengketan saat dilakukan laparoskopik eksplorasi. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016)

## 5. Terapi Sistemik: Kemoterapi

Kemoterapi untuk kanker kolorektal (KKR) dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, risiko kekambuhan dan *performance status*. Berdasarkan pertimbangan tersebut, kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvan, neoadjuvan atau paliatif. Terapi adjuvan direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi, yaitu jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vascular/limfatik/perineural, tumor dengan obstruksi atau perforasi, dan pT4. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016)

## 6. Terapi Radiasi

Modalitas radioterapi hanya berlaku untuk kanker rektum. Kekambuhan lokoregional pada kasus keganasan rektum terutama dipengaruhi oleh adanya keterlibatan tumor pada batas reseksi sirkumferensial, kelenjar getah bening positif, dan invasi pembuluh darah ektramural. Secara umum, radiasi pada karsinoma rekti dapat diberikan baik pada tumor yang *resectable* maupun yang *non-resectable*, dengan tujuan mengurangi risiko kekambuhan lokal, terutama pada pasien dengan hasil histopatologi yang berprognosis buruk; meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi; meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal jauh atau tidak resektabel; dan mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi. Angka kekambuhan dilaporkan



bervariasi mencapai 20-70% dan tersering terjadi dalam 2 tahun pertama. (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2016)

### 2.1.8 Prognosis

Stadium kanker kolorektal (KKR) merupakan salah satu faktor penentu prognosis sekaligus dasar pengambilan keputusan penanganan yang paling penting. Komponen T pada sistem stadium menurut TNM sangat penting menentukan prognosis, hal ini dikarenakan penelitian mendapatkan tumor T4N0 memiliki angka survival yang lebih rendah daripada tumor T1-2, N1-2. Selain itu, penelitian lain juga mendapatkan tumor T4aN0 memiliki *5-year survival rate* yang lebih tinggi (79,6%) dibandingkan dengan tumor T4bN0 (58,4%). Pada masing-masing stadium T, angka survival berbanding terbalik dengan stadium N. Tumordenganmetastasis peritoneum memiliki *progression free survival (PFS)* dan *overall survival (OS)* lebih pendek dibandingkan yang tidak. (NCCN, 2018)

## 2.2 Margin Reseksi Distal

Margin reseksi distal (MRD) merupakan salah satu aspek penting dalam pengelolaan kanker kolorektal, terutama pada kasus kanker rektum. MRD adalah jarak antara tepi distal tumor dengan garis reseksi usus. Evaluasi yang akurat terhadap MRD sangat penting karena berhubungan dengan tingkat kekambuhan lokal, kelangsungan hidup pasien, dan keberhasilan tindakan pembedahan. (Song SH, Park JS, et.al 2021)

Berdasarkan NCCN Untuk tumor rektum dengan invasif lokal, MRD minimal 1-2 cm dianggap cukup jika tidak ada invasi otot sfingter atau margin anal. Namun berdasarkan panduan dari Jepang, minial 2 cm pada stadium 0-III. (NCCN, 2018)

Untuk tumor yang lebih distal dan melibatkan sfingter atau margin anal, prosedur seperti abdominoperineal resection (APR) atau teknik preservasi sfingter dapat dipertimbangkan, bergantung Faktor yang Mempengaruhi MRD (NCCN, 2018)

1. Jenis tumor dan derajat diferensiasi: Tumor dengan diferensiasi buruk atau invasi vaskular memerlukan margin yang lebih luas.

2. Respon terhadap terapi neoadjuvan: Pada kanker rektum yang telah menerima adjuvan, MRD dapat dikurangi menjadi 1 cm karena pengurangan beban



mor: Tumor rektum bagian distal sering kali memerlukan pendekatan

n hati-hati karena keterbatasan ruang anatomi.

Pada KKR stadium T2-4 dijumpai rekurensi lokal pada MRD <1cm lebih tinggi daripada >1 cm, dan pada stadium T0-1 tingkat rekurensi MRD <1 cm dan> 1cm tidak jauh berbeda. (NCCN, 2018)

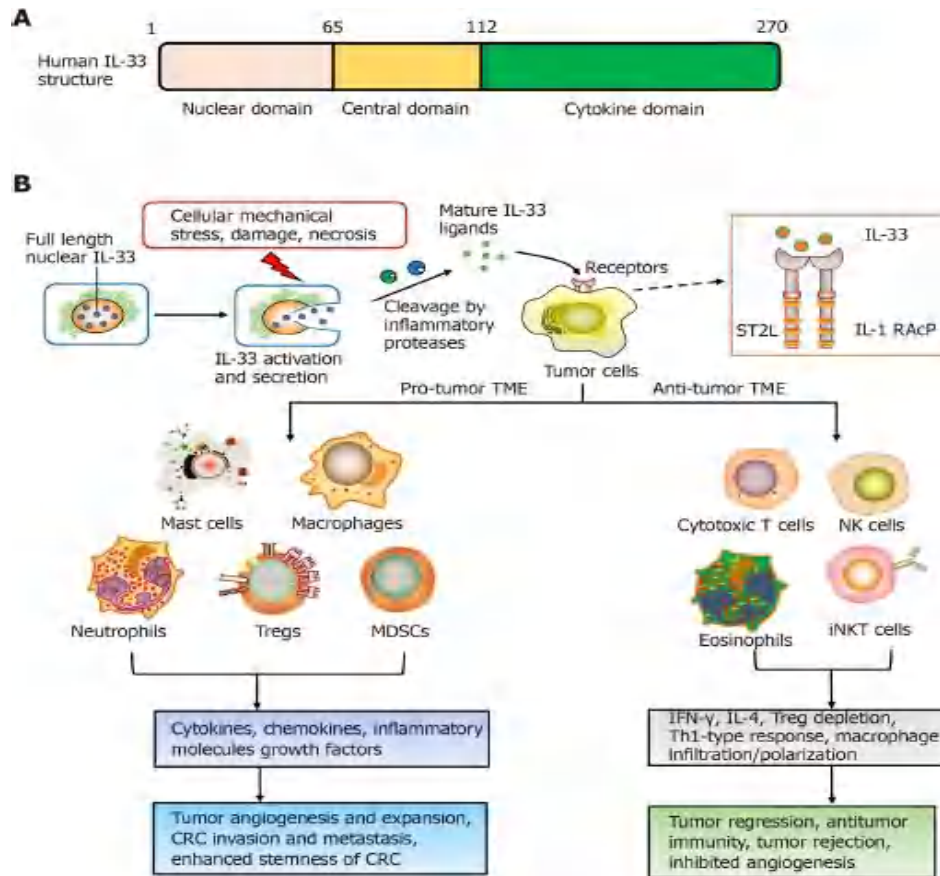
### 2.3 Interleukin (IL)-33

Interleukin-33 (IL-33) merupakan anggota keluarga IL-1, yang memiliki peran penting dalam homeostasis dan perbaikan jaringan, kekebalan tipe 2, peradangan, dan infeksi virus. IL-33 merupakan faktor penyumbang baru dalam tumorigenesis dan memainkan peran penting dalam mengatur angiogenesis dan perkembangan kanker dalam berbagai kanker pada manusia. Peran sinyal IL-33/ST2 yang belum terungkap sebagian dalam kanker saluran pencernaan sedang diteliti melalui analisis sampel pasien dan melalui penelitian pada hewan coba tikus. (Pisani et.al, 2023)

Sumbu IL-33/ST2 mempromosikan transformasi neoplastik dari adenoma kolorektal manusia menjadi KKR, yang berkorelasi erat dengan adanya peningkatan ekspresi IL-33 dalam jaringan KKR dibandingkan dengan jaringan nonkanker yang berdekatan. (Cui, et.al, 2018)

Studi lain menemukan bahwa IL-33 bertindak sebagai mediator poliposis usus dan pengatur aktivasi sel stroma tumor pada tikus  $Apc^{(min/+)}$ , model genetik tumorigenesis usus. Pada polip  $Apc^{(min/+)}$ , IL-33 diekspresikan dalam sel epitel tumor, dan ST2 terkait dengan dua jenis sel stroma, miofibroblas subepitel dan sel mast. Stimulasi IL-33 menginduksi sel stroma untuk mengekspresikan komponen matriks ekstraseluler dan faktor pertumbuhan yang mendorong perkembangan dan pertumbuhan tumor. Epitel IL-33 mempromosikan tumorigenesis usus pada tikus  $Apc^{(min/+)}$  dengan ekspresi transgenik IL-33 dalam sel epitel usus melalui perluasan sel  $ST2^+$  T regulator (Treg), produksi sitokin Th2 dan aktivasi alternatif makrofag. Sebaliknya, hilangnya IL-33 atau ST2 pada tikus  $Apc^{(min/+)}$  menghambat tumorigenesis dan angiogenesis tumor, dan menginduksi apoptosis pada polip adenomatosa. (Beltran CJ, et.al 2010) IL-33 mempromosikan transisi adenoma dan poliposis ke KKR melalui aktivasi sel stroma tumor dan pembentukan lingkungan mikro protumorigenik. (Huang F, et.al 2022)





Gambar 2. Struktur interleukin-33 (A), serta aktivasi dan peran IL- 33/penekan tumorigenesis 2 dalam kanker kolorektal (B). (Huang F, et.al 2022)

## 2.4 Carcinoembrionic Antigen (CEA)

Carcinoembrionic Antigen (CEA) merupakan produk dari sel kelenjar kolorektal yang merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul besar dan seharusnya tidak ditemukan pada mukosa kolon yang normal. Besarnya kadar CEA yang masuk kedalam sirkulasi sistemik tergantung dari berapa besar kerusakan membran basalis. Semakin besar kerusakan membran basalis, maka akan semakin besar kadar CEA dalam darah. Beberapa keadaan atau perlakuan yang dapat meningkatkan level CEA dalam darah, antara lain keganasan saluran cerna atas maupun bawah, hepato-bilier, gestasi, karsinoma paru, embrional dan mammae.



CEA juga biasanya seringkali meningkat pada penyakit yang bermetastasis tumor yang berukuran besar. (Duffy MJ., 2001). Pasien yang penyakitnya di mukosa atau submukosa usus, kadar CEA ditemukan meningkat sekitar 5 ng/ml. Hal ini yang mendasari bahwasanya marker ini tidak biasa digunakan

untuk skrining kanker kolon, tetapi pada pasien dengan karsinoma *localized* resektabel yang pre-operatif mengalami peningkatan CEA seharusnya mengalami penurunan kadar CEA pasca operasi. Apabila kadar CEA tersebut tidak mengalami penurunan mungkin ini merupakan indikasi untuk melakukan terapi adjuvant. (Li Y, Cao H, Jiao Z, *et.al* 2010)

Nilai CEA serial yang diperoleh pasca operasi merupakan cara yang berpotensi efektif untuk memantau respons terhadap terapi. Titer CEA pasca operasi berfungsi sebagai ukuran kelengkapan reseksi tumor. Namun, harus diingat bahwa waktu paruh CEA adalah 7 hingga 14 hari. Oleh karena itu, *baseline* pasca operasi paling baik ditetapkan beberapa minggu setelah reseksi. Jika nilai CEA yang meningkat sebelum operasi tidak turun menjadi normal dalam 2 sampai 3 minggu setelah operasi, kemungkinan reseksi tidak lengkap atau adanya metastasis tersembunyi. Adapun kecenderungan peningkatan nilai CEA serial dari *baseline* normal pasca operasi (<5 ng/mL) dapat mendahului bukti klinis atau laboratorium lain dari penyakit rekuren selama 6 sampai 9 bulan. Nilai CEA serial cenderung secara kasar paralel dengan regresi atau progresi tumor selama pengobatan untuk penyakit metastasis. Mayoritas pasien yang merespons pengobatan menunjukkan adanya penurunan dari kadar CEA. Kadar CEA yang meningkat biasanya tidak sesuai dengan regresi tumor. Namun, kegunaan sebenarnya dari pengukuran ini terbatas, karena keputusan untuk melanjutkan atau menghentikan rejimen kemoterapi jarang (jika pernah) dibuat berdasarkan peningkatan CEA saja. (Weiser MR, *et.al* 2013)

Menurut Duffy MJ, bahwa CEA berkontribusi pada tumorigenesis dengan cara menghambat diferensiasi sel dan anoikis (melalui integrin dan mensignal DR5). CEA juga terikat pada T $\beta$ R I sehingga menghambat TGF  $\beta$  *pathway*. (Duffy MJ., 2001) Beberapa hal yang mempengaruhi konsentrasi CEA pada penderita KKR, yaitu (Duffy MJ., 2001):

### 1. Stadium Tumor

Kadar CEA meningkat sesuai dengan meningkatnya stadium KKR. Sesuai studi awal peningkatan konsentrasi CEA (>2,5 ng/ml), sebagai berikut: Dukes A 28%, Dukes B 45%, Dukes C 75%, dan Dukes D 84%. Untuk nilai ambang CEA 5 ng/ml peningkatan kadar CEA pada Dukes A 3%, Dukes B 25%, Dukes C 45%, dan Dukes D 65%.



## 2. Derajat Histopatologi Tumor

Beberapa studi memperlihatkan bahwa KKR dengan diferensiasi yang baik ("*well differentiated colorectal cancers*") menghasilkan lebih tinggi kadar CEA per gram dari total protein dibandingkan dengan spesimen KKR yang berdiferensiasi buruk ("*poorly differentiated colorectal cancer*"). Sebagai contoh, dalam satu laporan kadar rata-rata CEA pada tumor dengan diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk secara berturut-turut menunjukkan yaitu 18,0-5,5 dan 2,2 µg/L. (Duffy MJ., 2001)

## 3. Letak Tumor

Pasien dengan tumor kolon kiri umumnya mengalami peningkatan CEA dibandingkan dengan tumor kolon kanan dengan nilai normal CEA <5 ng/ml dan abnormal >5 ng/ml didapatkan hasil bahwa kadar CEA abnormal pre operasi secara bermakna berhubungan dengan letak tumor di kolon, kedalaman invasi tumor dan status KGB yang terlibat. (Duffy MJ., 2001)

## 4. Status Ploidi Tumor

Penderita dengan aneuploid KKR menghasilkan kadar CEA lebih tinggi dibandingkan dengan penderita dengan pola tumor diploid. (Weiser MR, et.al 2013)

## 5. Riwayat Merokok

Melalui suatu studi dengan sampel >700 sukarelawan sehat didapati bahwa kadar CEA meningkat 2 kali lipat pada penderita yang merokok dibanding dengan penderita yang tidak merokok, baik laki-laki maupun perempuan. Kadar rata-rata CEA wanita perokok dan tidak merokok adalah 4,9 dan 2,2 ng/ml, sedangkan pada pria 6,2 dan 3,4 ng/ml. (Weiser MR, et.al 2013)

## 2.5 Neoadjuvant Chemotherapy

Kemoterapi neoadjuvant saat ini merupakan pengobatan standar untuk kanker kolorektal di mana kemoradiasi sebelum reseksi terbukti bermanfaat dan merupakan penanganan untuk penyakit KKR stadium lanjut lokal. Di bidang kanker rektal, selain dari kemoterapi sistemik neoadjuvant ditambahkan ke kemoradiasi standar saat ini telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup bebas tumor. Walaupun beberapa manfaat yang mendukung kemoterapi neoadjuvant, yaitu



downstaging dan downsizing. (Body A, Prenen H, *et.al* 2021)

Manfaat yang signifikan dari kemoterapi neoadjuvant adalah kemampuannya untuk menginduksi regresi tumor dengan pengurangan volume/bulk tumor. terlihat pada pencitraan serial dan pada pemeriksaan patologis. Hal ini mungkin penting secara prognostik, seperti pada kanker rektum, di mana penilaian regresi tumor patologis pada reseksi setelah kemoterapi praoperasi berkorelasi dengan risiko kekambuhan. Mengurangi jumlah dan viabilitas sel tumor yang tersedia untuk menginvasi limfe dan pembuluh darah atau menyebar secara lokal di dalam usus dan peritoneum yang berdekatan cenderung menurunkan tingkat mikro-metastatik. Bukti dari penelitian kanker rektum dan payudara mendukung gagasan pengurangan ctDNA selama terapi neoadjuvant, yang mungkin merupakan ukuran tidak langsung dari beban penyakit mikrometastatik. Selanjutnya, kemoterapi dalam pengaturan neoadjuvant dapat mengurangi risiko kambuh jauh dan meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan, mengingat bukti bahwa pembedahan menginduksi aktivitas faktor pertumbuhan, yang meningkatkan perkembangan mikrometastatik. *Downsizing* dapat membuat reseksi bedah lebih mudah, dan memungkinkan kemungkinan reseksi lengkap yang lebih baik. Ini dapat membantu memfasilitasi pendekatan laparoskopi reseksi tumor, menghasilkan hasil perioperatif yang lebih baik dan meminimalkan keterlambatan dalam memulai kemoterapi adjuvan jika diperlukan. (Body A, Prenen H, *et.al* 2021)

## 2.6 Patogenesis IL-33 Pada Kanker Kolorektal

### 1. *Promoting Efek IL-33 pada Perkembangan Tumorigenesis Kolorektal*

Peradangan kronis merupakan salah satu faktor risiko utama untuk pengembangan KKR, dan IL-33 adalah sitokin pro-inflamasi yang kuat yang memainkan peran penting dalam inisiasi peradangan mukosa kolorektal. Satu studi hewan coba yang berkaitan dengan IL-33 dan pembentukan adenoma premaligna dilakukan pada tikus. (Cui G, *et.al* 2018) Maywald, *et.al* menyebutkan bahwa meneliti efek peningkatan IL-33 dalam pembentukan polip (adenoma) pada tikus ApcMin/+ tradisional dengan latar belakang defisiensi IL-33. Mereka menemukan bahwa adanya IL-33 secara signifikan mengurangi pembentukan poliposis usus (adenoma) sel mast pada polip adenomatous, menekan ekspresi protease dan sel mast yang dikenal memicu poliposis pada tikus ApcMin/+. Dengan demikian mereka menunjukkan bahwa IL-33 mempromosikan terjadinya



pembentukan poliposis usus (adenoma) melalui koordinasi aktivasi sel stroma dan pembentukan lingkungan mikro pro-tumorigenik. (Maywald, *et.al* 2015)

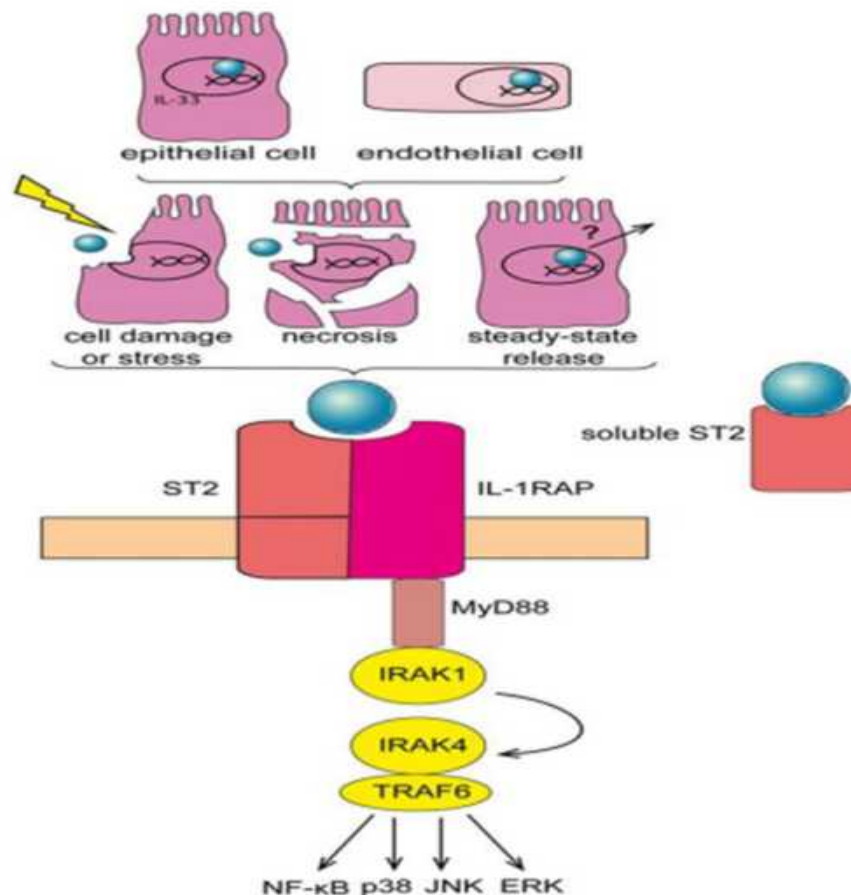
Cui G, *et.al* telah memeriksa profil ekspresi IL-33 pada adenoma manusia dan menemukan bahwa level ekspresi mRNA IL-33 secara nyata meningkat pada jaringan adenoma. Temuan ini mungkin menyiratkan bahwa IL-33 adalah elemen respons imun awal yang bereaksi terhadap inisiasi adenoma premaligna. Hasil imunohistokimia mengungkapkan bahwa IL-33-IR sangat diekspresikan dalam sel adenoma, limfosit, sel stroma (myofibroblas) dan pembuluh mikro, yang menunjukkan loop autokrin/parakrin dalam sel tersebut. Khususnya, kepadatan pembuluh mikro IL-33-positif meningkat secara signifikan pada stroma adenoma dibandingkan dengan kontrol normal. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan IL-33 dapat berperan dalam regulasi tumor terkait angiogenesis selama perkembangan adenoma. Memang, kami telah menemukan bahwa tingkat ekspresi mRNA IL-33 dikaitkan dengan derajat displastik pada adenoma. Temuan tersebut menunjukkan hipotesis bahwa IL-33 berperan dalam patogenesis adenoma premaligna. (Cui G, *et.al* 2018)

Mengenai peran IL-33 dalam patogenesis KKR, banyak penelitian telah dilakukan pada hewan dan manusia. Menggunakan tikus yang diberikan dengan bahan kimia karsinogen azoxymethane (AOM) dan dextran sodium sulfate (DSS) penginduksi inflamasi, faktor pertumbuhan epidermal adalah faktor pertumbuhan kunci dalam sel epitel usus yang diturunkan dari promosi tumorigenesis IL-33. Sebagian besar studi manusia saat ini dilakukan di KKR manusia dewasa. Hasilnya menunjukkan adanya peningkatan level ekspresi IL-33 pada level protein dan transkripsi di jaringan KKR manusia. Menariknya, peningkatan level ekspresi IL-33 dan ST2 lebih sering diamati pada adenokarsinoma derajat rendah dibandingkan dengan adenokarsinoma derajat tinggi. Analisis imunohistokimia kami telah menunjukkan bahwa banyak jenis sel dalam lingkungan mikro KKR dapat mengekspresikan IL-33 dan ST2. Seperti yang diilustrasikan dalam adenoma, kami juga menemukan bahwa IL-33- dan ST2-IR diekspresikan dalam sel KKR, limfosit positif CD3, myofibroblast positif SMA-alfa, dan pembuluh mikro positif CD34 dalam lingkungan mikro KKR.

Temuan kami menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi IL-33 dan ST2 dalam mungkin berasal dari sumber seluler campuran, dan IL-33 dapat memiliki yang luas pada beragam sel dalam lingkungan mikro KKR. Islam *et.al*,



stres atau kerusakan sel. IL-33 yang dilepaskan di ekstraseluler mengikat reseptornya IL-1RL1/ST2 dan protein aksesori reseptor IL-1 (IL1RAP). Pensinyalan IL-33/ST2 ditransduksi melalui perekrutan MyD88, IL-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK4) dan TRAF-6 yang mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B, p38, JNK, dan ERK. Jalur pensinyalan ini akan menstimulasi sekresi sitokin, proliferasi sel, ekspresi dari AREG, serta kelangsungan hidup sel. (Wasmer, M.H *et.al*, 2017)



Gambar 3. Patomekanisme IL-33 sebagai alarmin (Wasmer, M.H *et.al*, 2017)

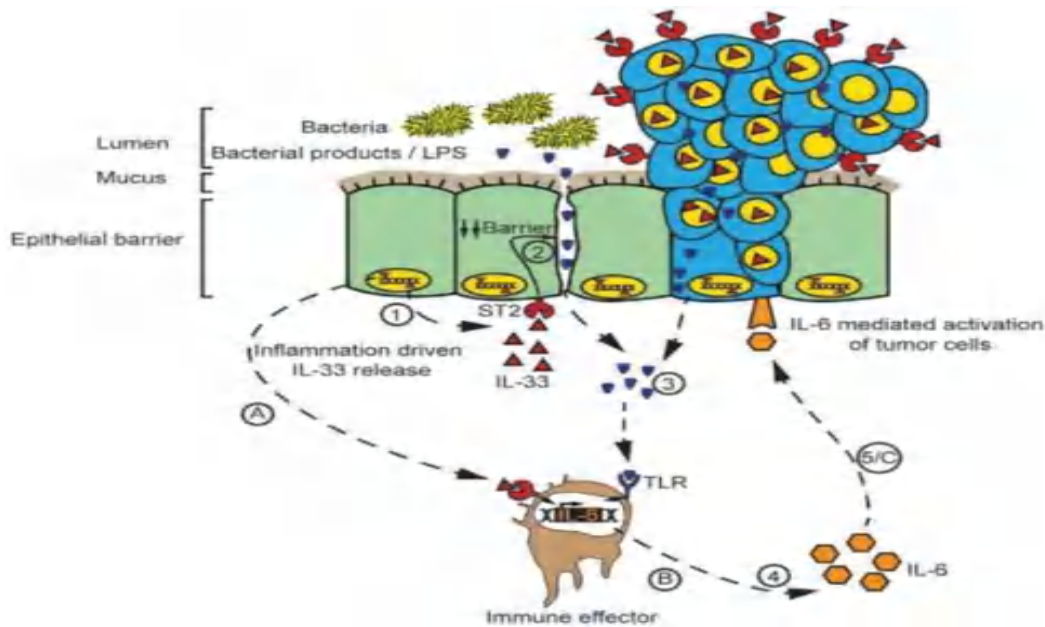
## 2. Kontribusi Berbagai Bentuk Reseptor IL-33 Terhadap Perkembangan Tumorigenesis Kolorektal



r IL-33 ada dalam dua bentuk berikut sebagai varian sambungan: (1) ut (sST2), yang bertindak sebagai reseptor pemikat, mengikat IL-33 idak memberi sinyal; dan (2) suatu bentuk terikat-membran (ST2), ktifkan pensinyalan MyD88/NF- $\kappa$ B untuk meningkatkan fungsi sel mast,

Th2, sel Treg, dan sel limfoid bawaan tipe 2. Oleh karena itu, fungsi kedua bentuk reseptor ini sangat berbeda. Telah dilaporkan bahwa tingkat ekspresi ST2 meningkat secara signifikan pada jaringan KKR hewan dan manusia. Selain itu, pemberian antibodi ST2 pada tikus ApcMin/+ menghasilkan penurunan jumlah dan ukuran tumor yang signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol, disertai dengan penghambatan proliferasi dan angiogenesis yang signifikan, dengan peningkatan apoptosis pada polip adenomatous. Mertz KD dan rekan meneliti peran ST2 dalam perkembangan tumorigenesis kolorektal pada model tikus defisien ST2<sup>-/-</sup>. Mereka menemukan bahwa adanya defisiensi ST2 pada tikus menghasilkan efek perlindungan terhadap KKR yang dipicu AOM/DSS, dengan beban tumor berkurang secara signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol. Selain itu, hasil mereka juga menyatakan bahwa efek peningkatan aksis IL-33/ST2 pada tumorigenesis kolon terjadi melalui produksi IL-6. Hasil mereka sangat menyarankan bahwa ST2 adalah mediator kunci untuk tumorigenesis kolorektal yang diinduksi IL-33. Kami kemudian memeriksa profil ekspresi ST2 pada adenoma manusia dan KKR. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi ST2 ditemukan di jaringan adenoma dan bertahan di jaringan KKR. ST2-IR sangat diekspresikan dalam sel adenoma/KKR, sel stroma, dan pembuluh mikro dalam lingkungan mikro tumor. Karena ST2 memainkan peran penting dalam pengaturan respon imun inang, akumulasi Treg, dan angiogenesis, temuan kami menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi ST2 berpartisipasi dalam perkembangan KKR. (Wasmer, M.H *et.al*, 2017)





Gambar 4: Model peran jalur IL-33/ST2 pada KKR (Wasmer, M.H *et.al*, 2017)

Fungsi sST2 berbeda dengan ST2, dan peran sST2 selama perkembangan KKR juga telah diteliti. Satu studi mengungkapkan bahwa tingkat ekspresi sST2 pada jaringan kanker lebih rendah daripada jaringan nontumor yang berdekatan. Selain itu, in stadium lanjut TNM memiliki ekspresi sST2 yang lebih rendah. Mereka menemukan perbedaan ST2, sST2 hanya diukur dalam plasma tanpa antara pasien vs. subyek sehat, yang menunjukkan bahwa varian ST2 memiliki peran anti-tumorigenik di KKR. Berbeda dengan hasil O'Donnell,



Akimoto *et.al* melaporkan bahwa sST2 adalah regulator negatif untuk pertumbuhan tumor dan metastasis. Mereka menemukan bahwa tingkat ekspresi sST2 berbanding terbalik terkait dengan pertumbuhan ganas KKR, dan sST2 diatur ke bawah dalam sel yang sangat metastatik dibandingkan dengan sel KKR manusia dan tikus yang bermetastasis rendah. Knockdown sST2 dalam sel SW480 metastatik rendah (garis sel KKR yang berasal dari situs tumor primer) dengan sST2 short hairpin RNA (shRNA) meningkatkan pertumbuhan sel tumor dan pembentukan tumor, sedangkan ekspresi berlebih pada sel SW620 yang sangat metastatik (garis sel KKR berasal dari situs metastatik dari pasien yang sama) menghambat proses ini. Sel SW480-shsST2 secara efisien membentuk tumor (7 dari 7 tikus), sedangkan sel SW480- shCont (kontrol yang mengekspresikan shRNA) jarang membentuk tumor (1 dari 7 tikus). Oleh karena itu, para penulis telah memeriksa rasio fosfo-Akt/total Akt dalam HUVEC yang diobati dengan rIL-33 saja atau dalam kombinasi dengan rsST2. Mereka menemukan bahwa rIL-33 mempromosikan fosforilasi Akt, dan fosforilasi menurun dengan pengobatan bersama dengan rsST2. Demikian pula, uji penggabungan timidin, uji migrasi dan uji pembentukan tabung menggunakan Matrigel dua dimensi mengungkapkan efek penghambatan rsST2 pada respons HUVECs yang diinduksi rIL-33. Dengan demikian, mereka menyimpulkan bahwa sST2 terlibat dalam regulasi IL-33 pada angiogenesis. Kedua laporan ini memberikan hasil yang berbeda. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai peran pasti sST2 dalam perkembangan KKR masih diperlukan. Adapun secara kolektif, hasil yang didapatkan dari penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa tumorigenesis kolorektal memunculkan respons IL-33 yang kuat, dan respons ini dapat berkontribusi pada proses perkembangan lesi pramaligna dan ganas. (Akimoto *et.al* 2016)

### 3. Mekanisme IL-33 Mempromosikan Pengembangan KKR

Mekanisme IL-33 mempromosikan pengembangan KKR masih belum jelas, meskipun beberapa mekanisme potensial telah dihipotesiskan dan dievaluasi. Efek langsung pada sel epitel kolorektal: Efek promosi langsung IL-33 pada transformasi sel telah diamati pada jenis kanker manusia lainnya. Namun, Mertz *et.al* menunjukkan bahwa efek promosi IL-33 pada perkembangan KKR pada tikus tidak langsung mempengaruhi proliferasi sel tumor pada model KKR hewan. Induksi tumorigenik lainnya: Cyclooxygenase-2 (COX-2), IL-6 dan IL-17A adalah tumorigenik kuat yang mendorong perkembangan KKR. Baru-baru ini, Mertz *et.al* menunjukkan bahwa efek stimulasi IL-33 pada proliferasi sel *in vitro* dengan sel KKR



primer, serta garis sel KKR, bergantung pada aktivasi jalur COX-2/PGE2. Penghambat selektif COX-2 dan antibodi penawar PGE2 secara signifikan melemahkan efek pemacu proliferasi yang diinduksi oleh pemberian IL-33. IL-17A adalah sitokin pro-inflamasi lain dengan kapasitas pro-tumorigenik yang kuat. Studi juga menunjukkan bahwa konsentrasi serum IL-33 dikaitkan dengan peningkatan regulasi level IL-17A pada pasien dengan hepatitis autoimun, sedangkan penghambatan spesifik IL-33 dengan pengobatan dengan antibodi penawar spesifik secara signifikan membalikkan level IL-17A dalam model murine dengan hepatitis autoimun. Selain itu, sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa IL-33 turunan IEC mengatur akumulasi sel Th17 (sumber seluler utama IL-17A) di usus kecil. Selain itu, IL-6 juga dilaporkan menjadi mediator penting bagi IL-33 dalam mendorong pembentukan KKR pada tikus defisien ST2. Karena IL-6 adalah stimulator hulu produksi IL-17A dari sel Th17, jalur IL-33-IL-6-IL-17A dapat memainkan peran penting dalam pengembangan KKR. Remodeling stroma tumor dan pro-angiogenesis: IL-33 secara nyata merangsang myofibroblast untuk menghasilkan beberapa jenis komponen matriks ekstraseluler termasuk MMP2, MMP9, dan faktor pertumbuhan yang terkait dengan pertumbuhan, perkembangan dan metastasis tumor KKR. Selain itu, efek remodeling stroma IL-33 seperti itu telah terbukti mendorong terjadinya pertumbuhan sel tumor dan metastasis hati pada tikus defisien IL-33 dengan garis sel KKR murine metastatik. (Mertz KD *et.al* 2016)

IL-33 adalah sitokin dengan kemampuan pro-angiogenik yang kuat, dan salah satu mekanisme potensial IL-33 dalam mempromosikan perkembangan KKR mungkin karena peningkatan angiogenesis. Kita tahu bahwa reseptor IL-33, ST2, sangat diekspresikan dalam sel endotel pembuluh mikro yang memediasi potensi efek proangiogenik IL-33. Choi, Y.S, *et.al* menunjukkan bahwa IL-33 meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel endotel manusia dan meningkatkan angiogenesis *in vivo*. Kami sebelumnya menunjukkan peningkatan kepadatan pembuluh mikro IL-33 positif dan ST2 positif dalam stroma adenoma/KKR, menunjukkan bahwa pembuluh mikro bukan hanya sumber seluler IL-33 dan ST2 juga dapat menjadi target autokrin atau parakrin untuk IL-33/ST2 dalam mengatur angiogenesis di lingkungan mikro

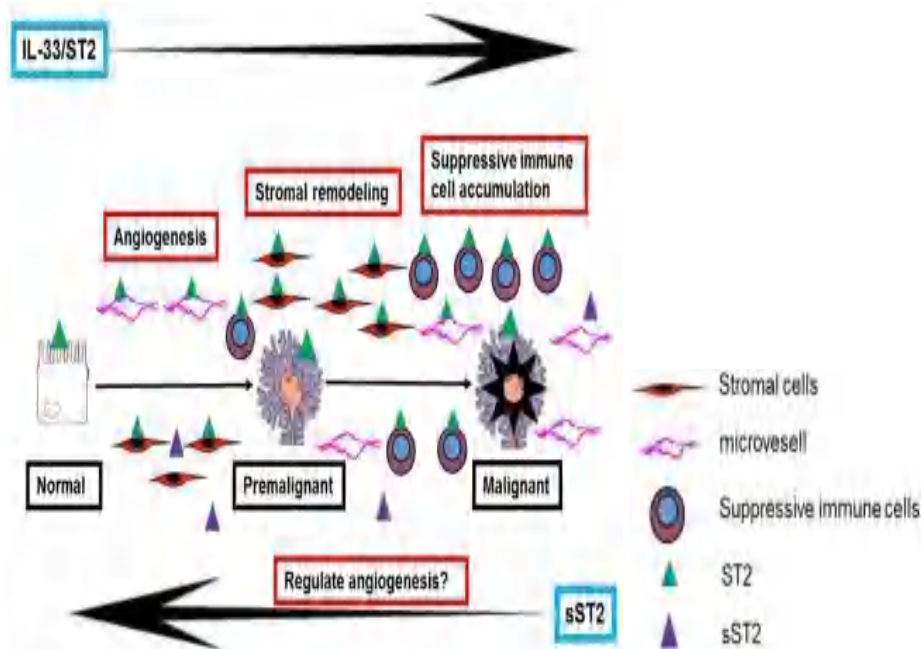
R. IL-33 dapat merangsang produksi faktor pro- angiogenik, faktor endotel vaskular (VEGF), dan IL-8, merupakan faktor pro-angiogenik al pada kanker manusia termasuk KKR. Ada bukti yang menunjukkan sangat merangsang produksi VEGF dan IL-8 *in vitro*. Kami dan lainnya



telah melaporkan peningkatan signifikan ekspresi IL-8 dan VEGF pada spesimen adenoma dan KKR manusia, yang mirip dengan profil ekspresi IL-33 pada spesimen adenoma dan KKR. Oleh karena itu, temuan ini mungkin menunjukkan kemungkinan efek pengaturan IL-33 pada induksi faktor pro- angiogenik selama tumorigenesis kolorektal. (Choi, Y.S, *et.al* 2009)

Akumulasi sel imun penekan yang diinduksi: Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa IL-33 dapat sangat memengaruhi berbagai sel imun selama diferensiasi, respons imun, dan homeostasis. Dengan demikian, salah satu mekanisme yang mungkin untuk IL-33 dalam mempromosikan perkembangan kanker manusia adalah melalui peningkatan akumulasi sel immunosupresif dalam lingkungan mikro tumor dan dengan mengurangi kekebalan anti tumor bawaan. Sumbu IL-33/ST2 memiliki peran potensial dalam ekspansi dan fungsi beragam sel imun. Akumulasi Treg dalam lingkungan mikro tumor merupakan fenomena umum pada lesi premaligna dan maligna kolorektal. IL-33 dapat menginduksi peningkatan rekrutmen sel imun supresif seperti CD11b+ GR1+ dan CD11b+ F4/80+ sel myeloid dan Treg ke dalam lokasi tumor, di mana sel-sel ini berdampak kuat pada remodeling lingkungan mikro imun. Tikus rekombinan IL-33 yang diberikan secara eksogen secara signifikan mempotensiasi beban tumor dan menginduksi Treg positif ST2 yang disusupi ke dalam massa tumor. Sebaliknya, menetralkan IL-33 atau ST2 dengan pemberian antibodi sangat menghambat ukuran tumor dan menurunkan kepadatan Treg positif ST2 di dalam massa tumor pada tikus yang mengandung tumor. Dengan demikian, akumulasi sel imun penekan dalam lingkungan mikro tumor mungkin berperan dalam regulasi respon imun inang selama pengembangan KKR. Oleh karena itu, meskipun mekanisme yang tepat dari promosi IL-33 terhadap perkembangan KKR masih belum diketahui, fungsi pro-tumornya pada mukosa kolorektal kemungkinan disebabkan oleh kombinasi dari beberapa mekanisme (Gambar 3). (Choi, Y.S, *et.al* 2009)





Gambar 5. Representasi skematik dari mekanisme potensial IL-33 dalam kontribusi pada perkembangan lesi premaligna dan maligna kolorektal. (Choi, Y.S, et.al 2009)

#### 4. Hubungan antara IL-33 dengan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Matrix Metalloproteinase 9 (MMP 9)



Byers DE, bahwa Sitokin IL-33 dapat menstimulasi produksi faktor pro nialnya VEGF dan IL-8. Sebagian besar penelitian mendapati ekspresi VEGF pada sampel manusia dengan adenoma dan KKR. Oleh dapat disimpulkan bahwa IL-33 dan VEGF berperan penting dalam

tumorigenesis KKR. (Minhajat *et al.*, 2021; Byers DE, 2019)

IL-33 juga berkaitan erat dengan MMP 9 dimana pada penelitian didapatkan bahwa IL-33 dapat memodulasi ekspresi dari MMP 9 dalam kasus KKR. MMP 9 merupakan salah satu faktor yang memengaruhi terjadinya metastasis dari KKR. Apabila terjadi penghambatan pada IL-33 maka dapat juga menurunkan MMP 9 pada manusia sehingga dapat menghambat terjadinya metastasis KKR yang dipicu oleh adanya IL-33 ini. (Liu X *et.al* 2014)

