

# **BAB I**

## **Pendahuluan**

### **1.1. Latar Belakang**

Karsinoma kolorektal adalah salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas terbesar di dunia. Jenis kanker ini menduduki peringkat ketiga sebagai kanker yang paling banyak ditemukan dan peringkat keempat sebagai penyebab kematian terkait kanker (Ferlay *et al.*, 2015). Di Indonesia, karsinoma kolorektal menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian terkait kanker (World Health Organization, 2014).

Prognosis karsinoma kolorektal dapat dinilai dengan melihat beberapa sifat klinikopatologinya. Prognosis dapat didasarkan pada sistem klasifikasi TNM yang dikeluarkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), karena pedoman ini adalah pedoman yang paling handal untuk menentukan prognosis dan penatalaksanaan karsinoma kolorektal. Klasifikasi ini menilai sifat invasif kanker primer (T), metastasis ke kelenjar limfatik lokal (N), dan metastasis ke organ lain (M). Kesintasan penderita karsinoma kolorektal sangat bergantung pada stadium kanker pada saat diagnosis ditentukan. Laju kesintasan 5 tahun bisa mencapai 90% jika pasien terdiagnosis pada saat stadium terlokalisasi, 70% jika pasien terdiagnosis pada saat stadium regional, dan 10% jika pasien terdiagnosis pada saat stadium metastasis jauh (Jemal *et al.*, 2004). Beberapa sifat histopatologi kanker juga dianggap memiliki nilai prognosis, seperti derajat diferensiasi, tipe histologi, invasi perineural, dan invasi pembuluh vaskular dan limfatik (Shia *et al.*, 2012). Sifat histopatologi ini belum terpadu ke dalam klasifikasi

TNM, namun di lapangan sering digunakan untuk menentukan kanker risiko tinggi yang membutuhkan kemoterapi adjuvan untuk karsinoma kolorektal stadium II.

Bukti histologis adanya penetrasi pembuluh kecil oleh sel kanker merupakan salah satu sifat histopatologi kanker yang dianggap sebagai pertanda buruk dalam prognosis. Hal tersebut dikarenakan invasi pembuluh kecil merupakan tahap awal dalam proses metastasis pada karsinoma kolorektal. Metastasis merupakan proses penyebaran kanker ke lokasi yang tidak bersentuhan secara fisik dengan lokasi primer kanker. Diseminasi sel-sel kanker dapat terjadi melalui pembuluh vaskular, pembuluh limfatik, dan rongga tubuh. Transportasi melalui pembuluh limfatik merupakan jalur diseminasi awal sel kanker yang paling sering dilalui dalam proses metastasis. Pola metastasis kelenjar limfatik biasanya mengikuti jalur alami dari drainase limfatik, namun kadang kelenjar limfatik lokal tidak dilewati sebagai akibat dari anastomosis pembuluh vaskular dan limfatik, obliterasi sebagai akibat inflamasi, dan obliterasi akibat radiasi. Transpor melalui pembuluh vaskular umumnya terjadi pada kanker jenis sarkoma, namun juga bisa terjadi pada jenis karsinoma. Arteri lebih sulit dipenetrasi oleh sel kanker dibanding vena karena arteri memiliki dinding yang tebal. Sel kanker di dalam darah akan mengikuti aliran vena dari lokasi primer kanker hingga sistem pembuluh kapiler terdekat. Hati dan paru merupakan lokasi metastasis yang paling sering terkena dalam proses metastasis hematogen (Kumar *et al.*, 2015).

Faktor penting lainnya adalah kemokin. Kemokin merupakan salah satu komponen lingkungan mikro kanker yang memiliki peran dalam proses metastasis. Kemokin merupakan keluarga sitokin kemotaksis dengan berat molekul rendah yang

terdiri dari sekitar 50 sitokin. Sitokin kemotaktik dapat dibedakan ke dalam kelompok kemokin homeostatik dan kelompok kemokin inflamatori. Kemokin dapat mengatur proses angiogenesis, interaksi kanker-leukosit, transformasi, kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan invasi. Produksinya dipengaruhi oleh sel kanker, sel stromal, dan sel imun terasosiasi kanker (Vandercappellen *et al.*, 2008). Kemokin *C-X-C chemokine receptor type 4* (CXCR4) perlu diperhatikan, karena ia merupakan salah satu jenis reseptor kemokin. CXCR4 ini mampu berinteraksi secara spesifik dengan *C-X-C motif chemokine ligand 12* (CXCL12). Interaksi spesifik antara CXCR4 dan CXCL12 diduga memiliki peran khusus dalam proses metastasis karsinoma kolorektal. Beberapa studi telah menemukan korelasi antara aksis CXCR4/CXCL12 dengan invasi ke pembuluh vaskular, metastasis ke kelenjar limfatik, dan beberapa sifat klinikopatologi lain (Li *et al.*, 2015). Akan tetapi, penelitian lain tidak menemukan korelasi bermakna antara aksis CXCR4/CXCL12 dengan sifat-sifat klinikopatologi tersebut (Du *et al.*, 2014). Mekanisme interaksi CXCR4 dengan CXCL12 juga masih kontroversial (Puchert *et al.*, 2014).

Tingkat ekspresi CXCR4 dapat dianalisis dengan menggunakan *real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction* (qRT-PCR). Jaringan dapat difiksasi dengan formalin lalu ditanam pada blok parafin untuk mencegah proses degradasi mRNA (Abrahamsen *et al.*, 2003).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji profil ekspresi mRNA CXCR4 dengan sifat invasi pembuluh vaskular dan limfatik pada karsinoma kolorektal.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian yang terdapat di latar belakang, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut.

- 1) Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi mRNA CXCR4 antara karsinoma kolorektal dengan adanya atau tanpa adanya invasi pembuluh vaskular dan/atau limfatik?
- 2) Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi mRNA CXCR4 antara karsinoma kolorektal dengan invasi pembuluh vaskular dibanding dengan invasi pembuluh limfatik?

## **1.3. Keaslian Penelitian**

Studi mengenai profil ekspresi CXCR4 dengan invasi pembuluh vaskular dan limfatik telah dilakukan oleh sejumlah peneliti lain, namun belum ada yang dilaksanakan di Indonesia. Rincian mengenai penelitian tersebut dapat dilihat di tabel 1.1.

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No	Peneliti	Tahun	Judul / Jurnal	Hasil
1.	Zhou <i>et al.</i>	2015	<i>SEMA3F prevents metastasis of colorectal cancer by PI3K-AKT-dependent down-regulation of the ASCL2-CXCR4 axis.</i> / The Journal of Pathology 2015, 236(4), hal. 467-478.	Pemberian AMD3100 menyebabkan <i>knockdown</i> SEMA3F yang menginduksi invasi dan metastasis karsinoma kolorektal secara <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> .
2.	Amara <i>et al.</i>	2015	<i>Stromal cell derived factor-1 and CXCR4 expression in colorectal cancer promote liver metastasis.</i> / Cancer Biomarkers 2015, 15 (6) hal. 869-879.	Tingkat ekspresi CXCR4 yang tinggi memiliki hubungan dengan derajat diferensiasi, stadium klinis, dan invasi pembuluh limfatik. Karsinoma kolorektal pada pasien dengan CXCR4 tipe nuklir lebih sering menunjukkan metastasis ke kelenjar limfatik, stadium klinis lanjut, dan invasi pembuluh limfatik dibanding dengan CXCR4 tipe sitoplasma. CXCR4 memiliki korelasi dengan prognosis buruk.
3.	Ottaiano <i>et al.</i>	2006	<i>Overexpression of both CXC chemokine receptor 4 and vascular endothelial growth factor proteins predicts early distant relapse in stage II-III colorectal cancer patients.</i> / Clinical Cancer Research 2006, 12(9), hal. 2795-2803	Tingkat ekspresi CXCR4 dan VEGF yang tinggi memiliki nilai prognosis dalam memprediksi metastasis dini pada karsinoma kolorektal, terutama yang diekspresikan di >50% sel kanker. Korelasi ditemukan antara ekspresi CXCR4 dan status metastasis kelenjar limfatik.

#### **1.4. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

- 1) Mengetahui perbedaan tingkat ekspresi mRNA CXCR4 antara karsinoma kolorektal dengan adanya atau tanpa adanya invasi pembuluh vaskular dan/atau limfatik.
- 2) Mengetahui perbedaan tingkat ekspresi mRNA CXCR4 antara karsinoma kolorektal dengan invasi pembuluh vaskular dibanding dengan invasi pembuluh limfatik.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai berikut.

- 1) Menambah informasi mengenai gambaran ekspresi mRNA CXCR4 pada karsinoma kolorektal di Indonesia.
- 2) Menambah informasi terhadap pengembangan terapi target terhadap CXCR4 pada karsinoma kolorektal.