

## Hubungan Kepadatan Infiltrasi Sel Radang Limfosit dengan Klinikopatologi Karsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

<sup>1</sup>Calvin Ienawi, <sup>2</sup>Suly Auline Rusminan, <sup>3</sup>Zen Hafy

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, <sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi, <sup>3</sup>Bagian Biomedik  
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Mohammad Hoesin  
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Suly Auline Rusminan, SpPA.  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½  
Palembang 30126.

e-mail: suly.auline@gmail.com; aulinez@yahoo.com e-mail: vin.ienawi99@gmail.com

### ABSTRAK

#### Pendahuluan

Kanker Kolorektal merupakan salah satu masalah utama penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Keganasan ini menyumbang hampir lebih dari 9% seluruh angka kejadian kanker. Walaupun kepadatan infiltrasi limfosit (TILs) merupakan salah satu faktor prognosis terhadap evaluasi kanker kolorektal, namun beberapa penelitian menemukan adanya variasi hubungan antara kepadatan limfosit dan klinikopatologi karsinoma kolorektal terkait dengan penentuan prognosis pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menganalisis hubungan antara kepadatan limfosit dan klinikopatologi pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### Metode

Sebanyak 41 sediaan HE yang didiagnosis sebagai karsinoma kolorektal diamati di bawah mikroskop. Limfosit dihitung pada lima area tumor yang berbeda yang menunjukkan kepadatan limfosit tertinggi. Nilai rerata limfosit didapatkan dari lima area tumor tersebut. Penentuan nilai *cutoff point* diambil dari nilai median seluruh nilai rerata limfosit, kemudian diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu kepadatan limfosit tinggi dan kepadatan limfosit rendah.

#### Hasil

Dari 41 subjek penelitian, Sebagian pasien memiliki ukuran tumor yang lebih dari/sama dengan 5 cm (63,4%), sering dijumpai di kolon sinistra (39,0%), memiliki derajat diferensiasi sedang (65,9%), termasuk ke dalam kategori T<sub>3</sub> (48,8%), dan belum bermetastasis ke limfonodus (39,0%). Klasifikasi histopatologi paling banyak adalah adenokarsinoma (41,5%). Analisis bivariat menunjukkan bahwa kepadatan limfosit memiliki hubungan dengan derajat diferensiasi ( $p=0,021$ ) dan klasifikasi histopatologi tumor ( $p=0,004$ ).

#### Kesimpulan

Kepadatan infiltrasi limfosit memiliki hubungan dengan derajat diferensiasi dan klasifikasi histopatologi karsinoma kolorektal di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

**Kata kunci:** TILs, karsinoma kolorektal, karakteristik klinikopatologi, kepadatan limfosit, progresivitas sel, perilaku sel.

## The Relationship between Inflammatory Cell Infiltration Density and the Clinicopathology of Colorectal Carcinoma in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital-Palembang

### ABSTRACT

#### Background

Colorectal carcinoma has become one of primary problem that caused mortality and morbidity around the world. This malignancy has contributed almost more than 9% of all cancer incidence. Lymphocyte infiltration density (TILs) is one of prognostic factors to evaluate colorectal cancer. Although some studies have found that there still have variations in association lymphocyte density with clinicopathology of colorectal carcinoma which related to patient prognosis. This study was aimed to identify and analyze the association of lymphocyte density with clinicopathological colorectal carcinoma patients in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

#### Methods

A total of 41 HE stained slides which were diagnosed as colorectal carcinoma were observed under the light microscope. Lymphocytes were counted in five different areas that showed the highest lymphocytes density. The mean values of the lymphocyte were received from those five different areas. Determination of cutoff point was counted from the median of all mean value of the lymphocytes and being classified to become two categories, high-density lymphocytes and low-density lymphocytes.

#### Results

Out of 41 subjects, most patients have tumor size more than/or equal to 5 cm (63.4%), the tumors are often found in the left-sided of colon (39.0%), have moderate differentiated degree (65.9%), are included into T<sub>3</sub> in tumor staging (48.8%), and no regional lymph nodes metastasis (39.0%). The most histopathological classification is adenocarcinoma (41.5%). Bivariate analysis showed that lymphocyte density has correlation with tumor differentiation degree ( $p=0.021$ ) and histopathological classification ( $p=0.004$ ).

#### Conclusion

Lymphocyte infiltration density has correlation with degree differentiation and histopathological classification of colorectal carcinoma in Dr. Mohammad. Hoesin General Hospital-Palembang.

**Key words:** TILs, Colorectal carcinoma, clinicopathological characteristics, lymphocytes density, cell progressivity, cell behavior.

## PENDAHULUAN

Kanker Kolorektal merupakan keganasan yang timbul pada kolon dan rektum. Kanker kolorektal merupakan salah satu masalah utama penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Keganasan ini menyumbang hampir/lebih 9% dari semua angka kejadian kanker.<sup>1</sup> Kanker kolorektal merupakan keganasan urutan ketiga yang paling sering didiagnosis dan urutan keempat yang berujung penyebab kematian di seluruh dunia, tercatat sekitar 1,4 juta kasus baru dan hampir 700.000 kematian pada 2012.<sup>2</sup>

Insidensi kanker kolorektal masih sangat tinggi terutama di negara-negara maju seperti Australia, Selandia Baru, Eropa, dan Amerika Utara.<sup>3</sup> Kasus kanker kolorektal ini didominasi oleh orang-orang berusia lebih dari 65 tahun.<sup>4</sup> Sementara itu, insidensi kanker kolorektal ditemukan rendah di negara-negara Asia, Afrika, Amerika Latin, dan Karibia.<sup>3</sup> Namun, insidensi dan mortalitas kanker kolorektal di negara-negara Asia ditemukan semakin meningkat dan mencapai dua sampai tiga kali lipat khususnya di negara-negara Asia Timur, Taiwan, dan Singapura.<sup>5</sup>

Insidensi kanker kolorektal di Indonesia merupakan ke-lima se-Asia dan penyebab kematian ke-empat tertinggi pada tahun 2012.<sup>6</sup> Pada tahun 2014, kasus kanker kolorektal di provinsi Sumatera Selatan tercatat sebanyak 45 kasus.<sup>7</sup> Kanker kolorektal secara histopatologik memiliki beberapa tipe dan lebih dari 90% kasus kanker kolorektal merupakan tipe adenokarsinoma yang berasal dari sel epitelial mukosa kolorektal.<sup>8</sup>

Salah satu faktor prognostik dalam evaluasi kanker kolorektal adalah lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*). Salah satu komponennya adalah sel limfosit.<sup>9</sup> Infiltrasi limfosit-T pada tumor memberikan bukti sebagai prognosis yang baik pada evaluasi kanker kolorektal. Meskipun begitu, hasil klinik dapat bergantung pada komposisi dan arsitektur dari infiltrasi imun.<sup>10</sup>

Infiltrasi sel radang limfosit (TILs) terhadap penentuan progresivitas sel yang terkait derajat tingkat keparahan kanker kolorektal untuk mengetahui tingkat *survival* menyeluruh maupun tingkat *free-disease survival* terbukti memiliki hubungan kuat tetapi hanya pada tumor derajat tiga.<sup>11</sup> Infiltrasi limfosit T, khususnya sitotoksik limfosit T/sel T CD8+ diperkirakan memiliki hubungan langsung terhadap

respons antitumor sehingga diyakini dapat memberikan progresivitas sel untuk tingkat *survival* yang baik pada pasien kanker kolorektal.<sup>12</sup>

Pertumbuhan tumor primer dan penyebaran metastasis berhubungan dengan penurunan intratumoral imun sel T. Peningkatan densitas infiltrasi CD8+ limfosit T ditemukan pada tumor stadium Tis/T1.<sup>13</sup> Selain itu, densitas infiltrasi CD8+ masih menunjukkan progresivitas sel yang berbeda pada setiap stadium TNM. Hubungan infiltrasi limfosit T dengan prognosis ini juga berkaitan dengan jenis molekuler kanker kolorektal, lokasi infiltrasi CD8+, dan lokasi tumor.<sup>14</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan infiltrasi sel radang limfosit dengan klinikopatologi karsinoma kolorektal terkait dengan progresivitas sel kanker kolon. Hal ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pemantauan penderita kanker kolorektal khususnya di RSUP Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

## METODE PENELITIAN

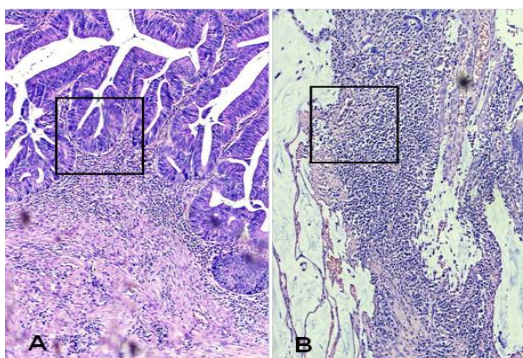
Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* untuk mengetahui hubungan kepadatan limfosit dengan karakteristik klinikopatologik karsinoma kolorektal yang meliputi ukuran dan lokasi tumor, tipe histopatologik, derajat diferensiasi histopatologik, dan stadium TNM. Penelitian ini dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK Unsri)/RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang pada bulan September sampai dengan bulan November 2017. Populasi penelitian ini adalah preparat HE yang didiagnosis secara histopatologik sebagai karsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK Unsri)/RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang periode 1 Juli 2016-31 Agustus 2017. Sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 40 sampel. Populasi penelitian ini adalah 83 penderita yang dipilih dengan metode *convenience sampling*, didapatkan 41 sampel penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Gambaran histopatologik pada preparat HE karsinoma kolorektal yang menunjukkan tanda-tanda kerusakan sel akibat fiksasi yang tidak adekuat dieksklusi dari penelitian ini.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data

sekunder berupa data rekam medik pasien karsinoma kolorektal (01 Juli 2016-31 Agustus 2017) di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK Unsri)/RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang yang meliputi keterangan mengenai usia, jenis kelamin, ukuran tumor, lokasi tumor, derajat diferensiasi, stadium TNM, dan tipe histologik karsinoma kolorektal.

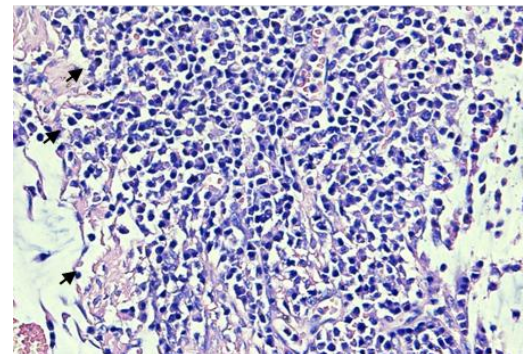
Sedangkan, data primer dalam penelitian ini yaitu data kepadatan infiltrasi limfosit pada karsinoma kolorektal. Penilaian kepadatan infiltrasi limfosit dilakukan dengan cara melihat morfologi limfosit dilanjutkan dengan menghitung jumlah limfosit (kuantitatif) yang diamati pada mikroskop CX31 (Olympus). Pemeriksaan pada mikroskop diawali dengan menggunakan perbesaran lemah (4x) untuk memilih lima area dengan kepadatan limfosit yang paling tinggi. Selanjutnya, masing-masing area tersebut diperiksa dengan perbesaran kuat (40x) dengan tujuan mengetahui jumlah sel limfosit yang menginfiltrasi tumor. Peneliti akan mencatat jumlah sel limfosit pada masing-masing area tumor yang telah diperiksa dan ditentukan nilai rerata sel limfosit. Nilai median atau nilai tengah dari seluruh nilai rerata sel limfosit yang telah didapat sebagai nilai *cut-off point*. Apabila nilai rerata sel limfosit dari lima area tumor lebih kecil atau sama dengan nilai *cut-off point* maka kepadatan limfosit disebut rendah. Sedangkan, jika nilai rerata sel limfosit dari lima area tumor lebih besar dari nilai *cut-off point* maka kepadatan limfosit disebut tinggi.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS 22.0. Dalam penelitian ini dilakukan analisis univariat dan analisis bivariat (Uji *chi-square*). Hasil analisis disajikan dalam bentuk diagram dan narasi.



Gambar 1. Kepadatan limfosit pada karsinoma kolorektal. (A) Area tumor dengan kepadatan limfosit

tinggi (kotak hitam). (B) Area tumor dengan kepadatan limfosit rendah (kotak hitam).

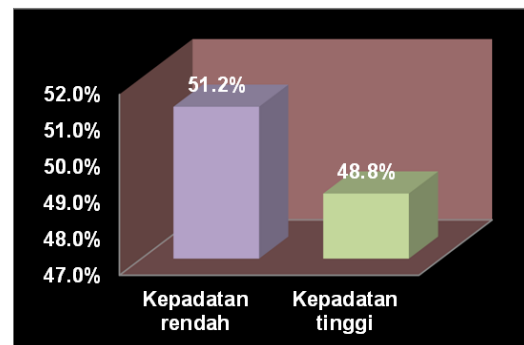


Gambar 2. Limfosit pada daerah peritumoral karsinoma kolorektal. Gambaran sel limfosit dengan ukuran sel kecil, basofilik, dan sitoplasma minimal (panah hitam).

**HASIL**

Nilai rerata limfosit dari 41 sampel bervariasi antara 25 sampai 79,6. Sebagai nilai *cut-off point*, digunakan nilai median yaitu 38,0. Kepadatan limfosit dikategorikan menjadi kepadatan limfosit rendah (nilai rerata limfosit  $\leq 38,0$ ) dan kepadatan limfosit tinggi (nilai rerata limfosit  $> 38,0$ ). Jumlah pasien yang didiagnosis sebagai karsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS. Dr. Moh. Hoesin Palembang periode 01 Juli 2016-31 Agustus 2017 adalah sebanyak 83 pasien.

Pada gambar 3 terlihat bahwa pasien karsinoma kolorektal dengan kepadatan limfosit rendah (nilai rerata limfosit  $\leq 38,0$ ) memiliki jumlah yang paling banyak, yaitu 21 orang (51,2%).



Gambar 3. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan kepadatan limfosit.

Pada penelitian ini (Gambar 4) didapatkan usia pasien yang paling tua adalah 79 tahun

## PENELITIAN

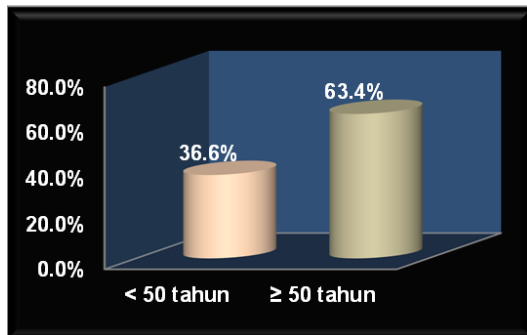
Hubungan Kepadatan Infiltrasi Sel Radang Limfosit dengan  
*Calvin Ienawi dkk*

P-ISSN 0215-7284

e-ISSN 25279106

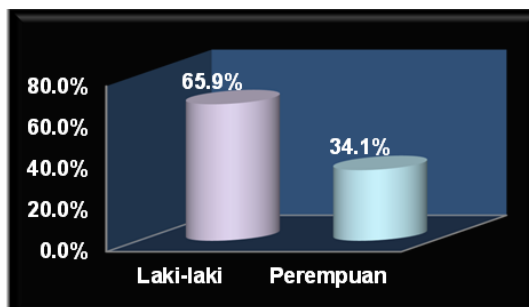
Terakreditasi KEMENRISTEKDIKTI/Sinta-3

dan yang paling muda adalah 24 tahun. Diketahui bahwa karsinoma kolorektal lebih banyak ditemukan pada kategori usia  $\geq 50$  tahun, yaitu 26 orang (63,4%).

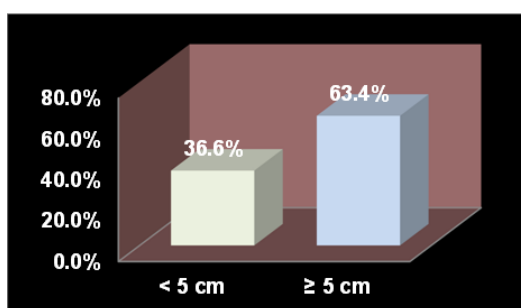


Gambar 4. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan kategori usia.

Selain itu, karsinoma kolorektal juga ditemukan lebih banyak pada laki-laki, yaitu 27 orang (65,9%) (Gambar 5). berdasarkan jenis kelamin.

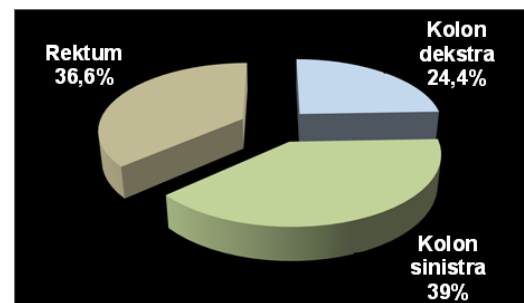


Ukuran tumor yang terkecil dari pasien karsinoma kolorektal adalah 1,5 cm dan ukuran tumor terbesar adalah 12,5 cm. Pada penelitian ini (Gambar 6), ukuran tumor dikategorikan menjadi  $< 5$  cm dan  $\geq 5$  cm. Pasien karsinoma kolorektal dengan ukuran tumor  $\geq 5$  cm ditemukan paling banyak, yaitu 26 orang (63,4%).



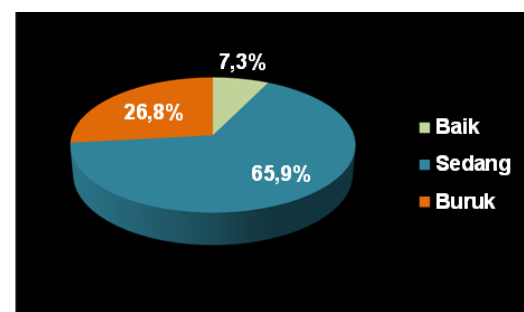
Gambar 6. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan kategori ukuran tumor.

Pasien karsinoma kolorektal dengan tumor berlokasi di kolon sinistra memiliki jumlah yang paling banyak, yaitu 16 orang (39%). Sedangkan yang paling sedikit ditemukan pada pasien dengan tumor berlokasi di kolon dekstra, yaitu 10 orang (24,4%) (Gambar 7).



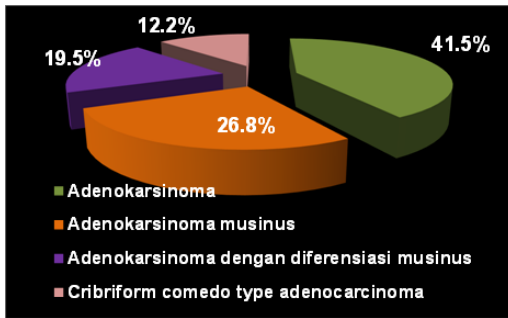
Gambar 7. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan kategori lokasi tumor.

Pada penelitian ini (Gambar 8), Pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang ditemukan memiliki jumlah paling banyak, yaitu 27 orang (65,9%). Sedangkan, jumlah paling sedikit ditemukan pada pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi baik, yaitu 3 orang (7,3%).



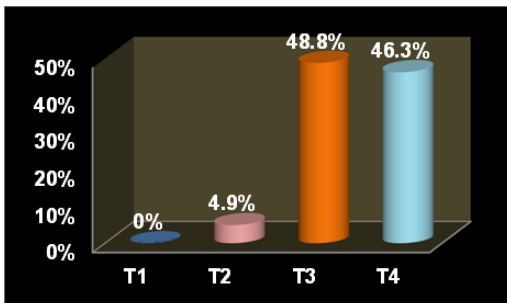
Gambar 8. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan derajat diferensiasi.

Pasien karsinoma kolorektal dalam penelitian ini (Gambar 9) ditemukan banyak yang termasuk ke dalam klasifikasi histopatologik adenokarsinoma, yaitu 17 orang (41,5%).



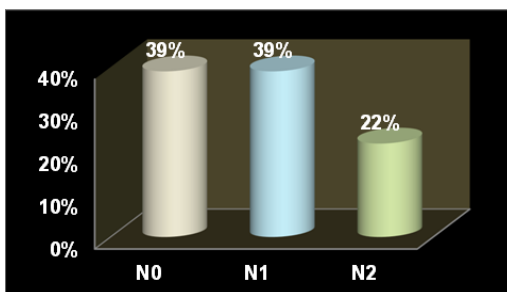
Gambar 9. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan klasifikasi histopatologi.

Hasil penelitian ini (Gambar 10) menunjukkan bahwa pasien karsinoma kolorektal dengan stadium T tumor masuk dalam kategori T<sub>3</sub> memiliki jumlah yang paling banyak, yaitu 20 orang (48,8%). Sementara itu, tidak dijumpai pasien karsinoma kolorektal dengan stadium T tumor masuk dalam kategori T<sub>1</sub>.



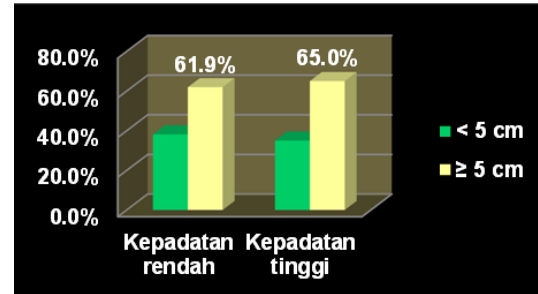
Gambar 10. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan invasi tumor (T) stadium TNM.

Pada gambar 11 tampak bahwa pasien karsinoma kolorektal dengan stadium N tumor yang masuk kategori N<sub>0</sub> dan N<sub>1</sub> memiliki jumlah yang sama banyak, yaitu 16 orang (39%). Sedangkan, pasien karsinoma kolorektal dengan stadium N tumor yang masuk kategori N<sub>2</sub> ditemukan sedikit, yaitu 9 orang (22%).



Gambar 11. Distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan metastasis ke limfonodus (N) stadium TNM.

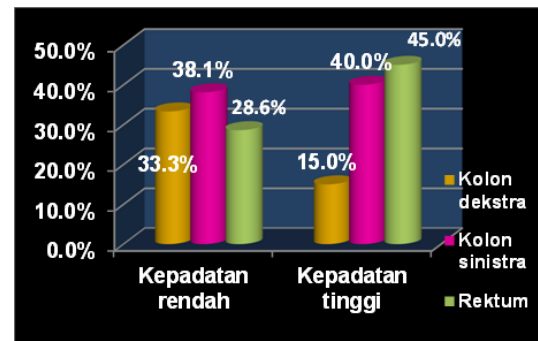
Penelitian ini (Gambar 12) menunjukkan bahwa kepadatan limfosit rendah maupun kepadatan limfosit tinggi sama-sama dijumpai pada pasien karsinoma kolorektal dengan ukuran tumor  $\geq 5$  cm (13 pasien {61,9%} dan 13 pasien (65,0%)). Berdasarkan hasil uji statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan ukuran tumor pasien karsinoma kolorektal ( $p$ -value=1,000).



Continuity Correction,  $p$ -value = 1,000

Gambar 12. Hubungan kepadatan limfosit dengan ukuran tumor.

Pada gambar 13, Kepadatan limfosit rendah ditemukan paling sedikit pada tumor di bagian rektum, yaitu 6 orang (28,6%). Sedangkan, kepadatan limfosit tinggi ditemukan paling sedikit pada tumor di bagian kolon dekstra, yaitu 3 orang (15,0%). Berdasarkan hasil uji statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan lokasi tumor pasien karsinoma kolorektal ( $p$ -value=0,337).



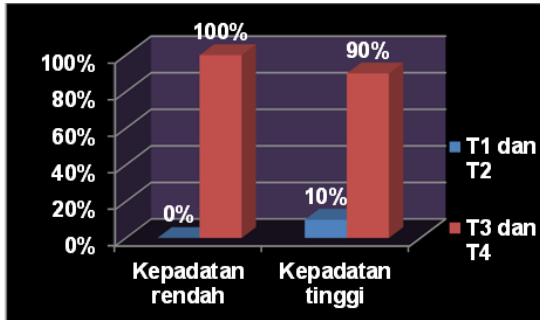
Pearson chi-square,  $p$ -value = 0,337

Gambar 13. Hubungan kepadatan limfosit dengan lokasi tumor

Kepadatan limfosit rendah maupun tinggi sama-sama lebih banyak pada stadium T tumor pada kelompok T<sub>3</sub> dan T<sub>4</sub> (21 orang (100%) dan 18 orang (90%)). Kepadatan limfosit



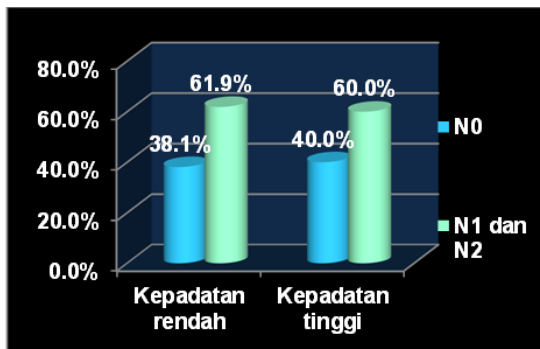
rendah tidak ditemukan pada stadium T tumor pada kelompok T<sub>1</sub> dan T<sub>2</sub>. Berdasarkan hasil uji statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan kategori T pasien karsinoma kolorektal (*p-value*=0,232) (Gambar 14).



Fisher exact test, *p-value* = 0,232

Gambar 14. Hubungan kepadatan limfosit dengan kategori T pada stadium TNM.

Pada penelitian ini (Gambar 15), Kepadatan limfosit rendah dan tinggi sama-sama ditemukan lebih banyak pada kategori N<sub>1</sub> dan N<sub>2</sub>, yaitu 13 orang (61,9%) dan 12 orang (60,0%). Berdasarkan hasil uji statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan kategori N pasien karsinoma kolorektal (*p-value*=1,000).

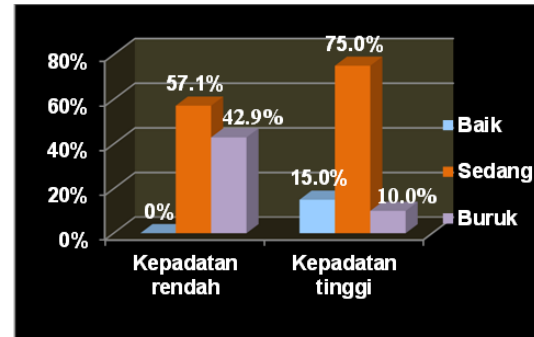


Continuity Correction, *p-value* = 1,000

Gambar 15. Hubungan kepadatan limfosit dengan kategori N pada stadium TNM.

Pada Gambar 16 terlihat bahwa pada kepadatan limfosit rendah maupun kepadatan limfosit tinggi terlihat banyak pada pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang {12 orang (57,1%) dan 15 orang (75%)}. Pada kepadatan limfosit rendah tidak ditemukan pada pasien karsinoma kolorektal dengan

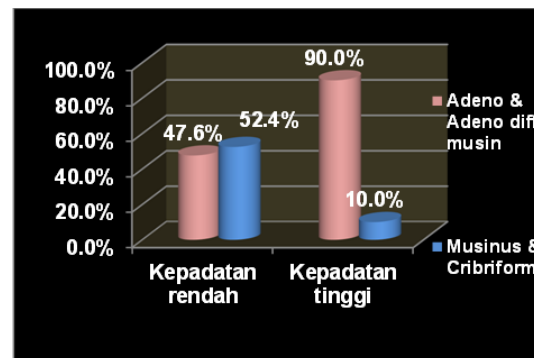
derajat diferensiasi baik. Sementara itu, pada kepadatan limfosit tinggi ditemukan lebih banyak pada pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi baik dibandingkan dengan derajat diferensiasi buruk {3 orang (15%) vs. 2 orang (10%)}. Berdasarkan hasil uji statistik, terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan derajat diferensiasi pasien karsinoma kolorektal (*p-value*=0,021).



Pearson chi-square, *p-value* = 0,021

Gambar 16. Hubungan kepadatan limfosit dengan derajat diferensiasi.

Selain itu, pada Gambar 17 terlihat bahwa pada kepadatan limfosit rendah banyak ditemukan pada pasien karsinoma kolorektal dengan tipe histopatologi adenokarsinoma musinus dan *cribriform comedo type adenocarcinoma* (11 orang (52,4%). Sedangkan, pada kepadatan limfosit tinggi banyak ditemukan pada pasien karsinoma kolorektal dengan tipe adenokarsinoma dan adenokarsinoma diferensiasi musinus (18 orang (90%)). Berdasarkan hasil uji statistik, terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan klasifikasi histopatologi pasien karsinoma kolorektal (*p-value*=0,010)



Continuity Correction, *p-value* = 0,010

Gambar 17. Hubungan kepadatan limfosit dengan klasifikasi histopatologik.

**DISKUSI**

Sitotoksik limfosit T (CTLs), secara klasik dikenal sel T CD8 dapat dipandang sebagai simbol dari respons sistemik imun antitumor. Infiltrasi limfosit T secara langsung berkontak dengan sel-sel tumor sering disebut dengan *tumor-infiltrating lymphocyte* (TILs). TILs diyakini memiliki keterkaitan langsung terhadap respons imun antitumor.<sup>12</sup> Penelitian yang membandingkan kepadatan infiltrasi sel inflamasi tumor yang tinggi dan rendah pada pasien karsinoma kolorektal menemukan bahwa infiltrasi sel inflamasi tumor yang tinggi dapat secara relatif menekankan pada penanda prediktif dengan hubungannya pada *outcome* yang lebih baik dibandingkan infiltrasi sel inflamasi tumor yang rendah.<sup>15</sup>

Kepadatan limfosit yang rendah maupun kepadatan limfosit yang tinggi memiliki proporsi yang sama pada pasien karsinoma kolorektal pada kategori ukuran tumor  $\geq 5$  cm (13 pasien (61,9%) dan 13 pasien (65,0%)). Hasil uji statistik ditemukan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan ukuran tumor pada pasien karsinoma kolorektal ( $p$ -value=1,000). Pada penelitian Lee *et al.* yang dengan spesifik menilai hubungan ukuran tumor terhadap sub tipe limfosit, yaitu CD45RO+, CD3+, CD25+, FOXP3 menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kepadatan keempat tipe infiltrasi limfosit dengan ukuran tumor<sup>16</sup>. Ukuran tumor bukan merupakan faktor prognostik independen untuk *overall survival*, tetapi merupakan faktor prognostik independen untuk *disease-free survival*.<sup>11</sup> Hal ini masih kontroversial terhadap fungsi sel limfosit yang menginfiltrasi guna menekan dan mengeliminasi sel kanker kolon atau dengan kata lain menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis.<sup>17</sup>

Selain itu, pada pasien dengan tumor yang berlokasi di bagian dekstra kolon cenderung memiliki kepadatan limfosit yang rendah dengan perbandingan persentase 33,3% banding 15,0%. Sedangkan, pada pasien dengan lokasi tumor di bagian rektum memiliki kecenderungan mengarah ke kepadatan limfosit yang tinggi dengan perbandingan 45,0% banding 28,6%. Dari hasil uji statistik didapatkan tidak ada hubungan signifikan antara kepadatan limfosit dan lokasi tumor ( $p$ -value=0.337). Penelitian oleh Braha *et al.* juga menemukan bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan

antara lokasi tumor secara Anatomik dan kepadatan infiltrasi limfosit ( $p$ -value=0,376).<sup>18</sup>

Menurut Bertsson *et al.*, infiltrasi CD3+ dan CD8+ merupakan faktor prognostik independen pada tumor kolon dekstra. Infiltrasi CD8+ terlihat lebih padat pada lokasi kolon sinistra dan rektum dibanding kolon dekstra. Hal ini menjadi salah satu alasan mengapa umumnya tumor di kolon dekstra memiliki prognosis lebih buruk.<sup>19</sup>

Kepadatan limfosit yang rendah lebih banyak (21 pasien (100%)) dibandingkan pada kepadatan limfosit tinggi (18 pasien (90%)) di kelompok tumor dengan kategori T3 dan T4. Sedangkan pada tumor kategori T1 dan T2 ditemukan kepadatan limfosit yang tinggi lebih banyak (2 pasien (10%)) dan tidak dijumpai kepadatan limfosit yang rendah pada kategori tersebut. Secara sebaran data sampel, terlihat pasien dengan kategori tumor T3 dan T4 sangat banyak dibandingkan pasien dengan kategori tumor T1 dan T2 (39 pasien (95%) vs. 2 pasien (5%)). Dari hasil uji statistik didapatkan tidak ada hubungan signifikan antara kepadatan limfosit dan kategori T tumor ( $p$ -value=0.232).

Penelitian oleh Huh *et al.* dan Braha *et al.* menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara kategori T tumor dengan kepadatan infiltrasi limfosit ( $p$ -value=0,530 dan  $p$ -value=0.098).<sup>11,18</sup> Menurut Koelzer *et al.*, infiltrasi CD8+ di intraepitelial (CD8i) dalam biopsi umumnya disertai dengan tumor dengan stadium lanjut pada waktu reseksi ( $p < 0,0001$ ) dan 85% pasien dengan CD8i yang rendah pada biopsi preoperasi didiagnosis dengan tumor pT<sub>3</sub> dan pT<sub>4</sub>. Sehingga, penelitian tersebut menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara infiltrasi limfosit CD8i dengan stadium T tumor.<sup>20</sup>

Terdapat korelasi terbalik antara keberadaan infiltrasi limfosit (TILs) dan stadium tumor, dimana TILs cenderung lebih banyak ditemukan pada stadium tumor awal. Selain itu, ditemukan jumlah infiltrasi CD8+ limfosit yang sangat rendah pada stadium 4 kanker kolon. Hal ini bisa dikarenakan oleh penekanan imun sistemik pada pasien dengan stadium lanjut. Selain itu, kemungkinan, insufisiensi infiltrasi sel-sel ini bisa oleh karena metastasis.<sup>21</sup>

Kepadatan limfosit rendah lebih banyak dijumpai pada pasien karsinoma kolorektal dengan kategori N<sub>1</sub> dan N<sub>2</sub>, yaitu 13 pasien (61,9%). Sementara itu, pada kepadatan limfosit

yang tinggi juga ditemukan lebih banyak pada pasien karsinoma kolorektal dengan kategori N<sub>1</sub> dan N<sub>2</sub>, yaitu 12 pasien (60,0%). Dari hasil uji statistik didapatkan tidak ada hubungan signifikan antara kepadatan limfosit dan kategori N tumor ( $p\text{-value}=1,000$ ).

Penelitian Huh *et al.* menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara kepadatan limfosit dan kategori N tumor ( $p\text{-value}=0,300$ ), tetapi pada analisis multivariat didapatkan bahwa kategori N memiliki hubungan signifikan terhadap angka *overall survival* ( $p\text{-value}=0,036$ ) dan angka *disease-free survival* ( $p\text{-value}<0,001$ ).<sup>11</sup> Hal yang berbeda yang dikemukakan oleh Daster *et al.* dimana CD8+ memiliki hubungan signifikan terhadap kategori N tumor dan infiltrasi CD8+ yang tinggi juga menjadi faktor prediksi ketidakterlibatan nodus limfoid pada stadium awal karsinoma kolorektal.<sup>22</sup>

Selain itu, kepadatan limfosit rendah maupun kepadatan limfosit tinggi terlihat banyak pada pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang {12 orang (57,1%) dan 15 orang (75%)}. Pada kepadatan limfosit rendah tidak ditemukan pada pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi baik. Berdasarkan hasil uji statistik, terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit dan derajat diferensiasi pasien karsinoma kolorektal ( $p\text{-value}=0,021$ ).

Penelitian yang dilakukan oleh Rozek *et al.* dan Huh *et al.* menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat diferensiasi tumor dan kepadatan infiltrasi limfosit ( $p\text{-value}<0,001$  dan  $p\text{-value}=0,002$ ).<sup>23,11</sup> Semakin tingginya kepadatan infiltrasi limfosit pada karsinoma kolorektal diharapkan dapat menjadi faktor prediktor dalam menentukan derajat diferensiasi ke arah diferensiasi baik sampai sedang.

Kecenderungan pasien karsinoma kolorektal dengan tipe histopatologik adenokarsinoma musinus dan *cribriform type adenocarcinoma* memiliki kepadatan limfosit yang rendah (11 pasien (52,4%)). Sementara itu, pada pasien dengan tipe histopatologik adenokarsinoma dan adenokarsinoma dengan diferensiasi musinus cenderung memiliki kepadatan limfosit yang tinggi (18 pasien (90%)). Dari hasil uji statistik didapatkan adanya hubungan signifikan antara kepadatan limfosit

dan klasifikasi histopatologik tumor ( $p\text{-value}=0,004$ ).

Penelitian yang dilakukan oleh Millar *et al.* menyimpulkan bahwa diferensiasi musinus berhubungan dengan penurunan signifikan terhadap kepadatan infiltrasi limfosit dibandingkan adenokarsinoma NOS ( $p\text{-value}=0,0016$ ).<sup>24</sup> Penelitian tersebut diperkuat oleh Huh *et al.* yang menemukan adanya hubungan signifikan antara kepadatan infiltrasi limfosit dan tipe adenokarsinoma musinus ( $p\text{-value}=0,002$ ).<sup>11</sup> *Cribriform comedo type adenocarcinoma* dengan angka *survival* menyimpulkan bahwa adenokarsinoma tipe ini memiliki faktor prognosis yang buruk yang tercermin dari angka *five-years survival* yang rendah dan stadium tumor dibandingkan dengan adenokarsinoma tipe konvensional yang lain. Selain itu, *cribriform comedo type adenocarcinoma* dominan invasif limfovaskular dan metastasis limfonodus yang meluas. Sehingga, hal itu menjadi indikator kuat penyakit agresif.<sup>25</sup> Hal ini juga menjadi pertimbangan bahwa ada keterkaitan antara rendahnya infiltrasi limfosit dengan adenokarsinoma tipe tersebut.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa infiltrasi limfosit memiliki hubungan secara signifikan dengan karakteristik klinikopatologik karsinoma kolorektal, yaitu derajat diferensiasi dan klasifikasi histopatologik. Kepadatan limfosit yang tinggi berhubungan signifikan dengan derajat diferensiasi baik sampai sedang dan mayoritas termasuk ke dalam klasifikasi adenokarsinoma dan adenokarsinoma diferensiasi musinus. Hal ini mengindikasikan bahwa kepadatan limfosit yang tinggi memberikan perilaku progresivitas sel ke arah yang lebih baik.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Suly Auline Rusminan, SpPA dan Dr. dr. Zen Hafy, S.Ag, M.Biomed atas bimbingan dan saran yang telah diberikan sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik. Peneliti juga mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. Krisna Murti, SpPA, M.Biotech, STUD, PhD. dan dr. Swanny, MSc. sebagai penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan.



**DAFTAR PUSTAKA**

1. Hagggar FA, Boushley RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22(4):191-7.
2. Melina Arnold, Mónica S Sierra, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Melina Arnold, Mónica S Sierra, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. *Gut* 2017;66683-69-2015.
3. Torre La LA, Siegel RI, Ward EM. Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 25:16-27.
4. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Stacey A. Fedewa, Dennis J. Ahnen, Reinier G.S. Meester, Afsaneh Barz. Colorectal cancer statistics. *American Cancer Society* 2017; 65(3):177-93.
5. Pourhoseingholi MA, Epidemiology and burden of colorectal cancer in Asia-Pacific Region: What shall we do now? *Translat Gastrointest Cancer.* 2014; 3(4):169-73.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012.* IARC, Lyon; 2016.
7. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan. *Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan, Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan.* Palembang 2015. Hal 55-6.
8. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HI. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3):153-73.
9. Kim J, Bae JS. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor micro-environment. *Mediator of Inflammation:* 6058147; 2016. [homepage on the Internet]. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6058147>. [cited 2017 Jul 14]
10. Rahir G, Moser M. Tumor microenvironment and lymphocyte infiltration. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61(6):751-59.
11. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 2012; 147(4):366-72.
12. Nazemalhosseini-mojarad E, Azimzadeh P, Kuppen PJK. Prognostic value of tumor infiltrating immune cells in patients with colorectal cancer. *Translat Gastrointest Cancer* 2014; 3(4):141-43.
13. Bernhard Mlecnik, Marie Tosolini, Amos Kirilovsky, Anne Berger, Gabriela Bindea, Tchao Meatchi et al. Histopathologic based prognostic factor of colorectal cancer are associated with the state of local immune reaction. *J Clin Oncol.* 2011; 29(6):610-18.
14. Deschoolmeester V, Baay M, Van Marck E, Weyler J, Vermeulen P, Lardon F. Tumor infiltrating lymphocytes: An intriguing player in the survival of colorectal cancer patients. *BMC Immunol* 2010; 11:19.
15. Mei Z, Liu Y, Liu C. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *British J Cancer* 2014; 110:1595-605.
16. Lee WS, Park S, Lee WY, Yun SH, Chun HK. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocyte for survival in stage II colon cancer. *Cancer* 2010; 116:5188-99.
17. Sun X, Liu S, Wang D. Colorectal cancer cells suppress CD4+ T cells immunity through canonical wnt signaling. *Oncotarget* 2017; 8(9):15168-81.
18. Braha M, Chikman B, Habler L. Lymphocytic infiltration as a prognostic factor in patients with colon cancer. *Int J Surg Pathol.* 2016; 24(1):16-23.
19. Jonna Berntsson, Maria C Svensson, Karin Leandersson, Björn Nodin, Patrick Micke, Anna H Larsson. The clinical impact of tumour-infiltrating lymphocyte in colorectal cancer differs by anatomical subsite\_A cohort study. *Int J Cancer* 2017; 14(8):1654-66.
20. Viktor H Koelzer, Alessandro Lugli, Heather Dawson, Marion Hädrich, Martin D Berger, Markus Borner, et al. *J Transl Med* 2014; 12:81
21. Moritz Koch, Philipp Beckhove, Jan op den Winkel, Daniel Autenrieth, Philipp Wagner, Daniel Nummer, et al. Tumor infiltrating T-lymphocyte in colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244(6):986-93

22. Silvio Däster, Serenella Eppenberger-Castori, Christian Hirt, Inti Zlobec, Tarik Delko, Christian A. Nebiker, *et al.* A. High Frequency of CD8 Positive Lymphocyte Infiltration correlates with lack of lymph node involvement in early rectal cancer. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers volume 2014, Article ID 792183.
23. Laura S. Rozek, Stephanie L. Schmit, Joel K. Greenson, Lynn P. Tomsho. Hedy S. Rennert *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte, crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer. JNCI J Natl Cancer Inst 2016; 108(8):djw027.
24. Millar EKA, Beretov J, Sarris M Lee CS Mucinous differentiation in colonic adenocarcinoma is associated with a reduction in tumour-infiltrating lymphocytes. Eur J Surg Oncol 2001; 27(3):273-77.
25. Leonardo Saul LS, RA Salcedo-Hernández, A Herrera-Gómez, AP-Rosciano, MR Jaramillo, RE. Herrera-Goepfert, *et al.* Colonic cribiform carcinoma, a morphologic pattern associated with low survival. Int J Surg Pathol 2015; 23(1):13-9.