

Hubungan Ekspresi *Protein Gene Product* (PGP9.5) dalam sel *Cancer Associated Fibroblasts* (CAFs) dengan Derajat Histopatologik Adenokarsinoma Kolorektal

Feby Yanti Harahap, Delyuzar, T. Ibnu Alferally

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
 Medan*

ABSTRAK

Latar belakang

Adenokarsinoma kolon merupakan keganasan yang paling sering dijumpai pada saluran cerna dan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. *Protein Gene Product* (PGP9.5) dikenal sebagai ubiquitin hidrolase L1 karboksil-terminal, mengkatalisis hidrolisis ester C-terminal ubiquitin dan amida, memiliki peran penting dalam degradasi protein melalui daur ulang ubiquitin bebas dengan membelah *ubiquitinated peptides*. Hubungan PGP9.5 dengan sel-sel kanker dapat ditunjukkan dalam berbagai tumor dan berbagai neoplasma mesenkim seperti tumor selubung saraf, tumor miofibroblastik, dan tumor pembuluh darah. Namun belum ada upaya untuk fokus pada ekspresi PGP9.5 khusus pada *cancer associated fibroblasts* (CAFs). Tujuan penelitian ini untuk melihat ekspresi PGP9.5 pada *cancer associated fibroblasts* (CAFs) pada penderita adenokarsinoma kolorektal dan dihubungkan dengan derajat histopatologiknya.

Metode

Penelitian ini merupakan deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional*. Sampel penelitian sebanyak 33 blok parafin adenokarsinoma kolorektal. Potongan jaringan kemudian diwarnai secara imunohistokimia dengan antibodi primer anti PGP9.5. Dilakukan analisis dengan statistik tentang ekspresi pada CAFs adenokarsinoma kolorektal dan hubungannya dengan derajat histopatologiknya.

Hasil

Sejumlah 33 pasien didiagnosis dengan adenokarsinoma kolorektal. Dalam penelitian ini diketahui rentang usia penderita adalah 17 hingga 72 tahun. Distribusi penderita berdasarkan ekspresi PGP9.5 pada CAFs dengan *low expression* pada *well differentiated* sebesar 33,33%, *moderately differentiated* 48,49% dan *poorly differentiated* 9,09%. Sedangkan distribusi penderita berdasarkan ekspresi PGP9.5 pada CAFs dengan *high expression* tidak ditemukan pada *well differentiated*, *moderately differentiated* 6,06% dan *poorly differentiated* 3,03%. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologi adenokarsinoma kolorektal dengan nilai $p=0,215$ ($p>0,05$).

Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan antara ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, *cancer associated fibroblasts* (CAFs), imunohistokimia, *protein gene product* (PGP9.5), derajat histopatologik.

ABSTRACT

Background

Colonic Adenocarcinoma is the most common malignancy of the GI tract and is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Protein gene product (PGP) 9.5 known as ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, catalyzes the hydrolysis of C-terminal ubiquitin esters and amides, has an important role in protein degradation through the recycling of free ubiquitin by cleaving ubiquitinated peptides. Relation of PGP9.5 to cancer cells, is demonstrated in various tumors and mesenchymal neoplasms such as nerve sheath tumors, (myo)fibroblastic tumors, and vascular tumors. However, there has been no attempt to focus on PGP9.5 expression specifically in cancer associated fibroblasts (CAFs). To investigate the expression of PGP9.5 in CAFs in colorectal adenocarcinoma and to analyze their correlations with histopathological grade.

Methods

This was an analytical descriptive study with cross sectional approach. The samples consist of 33 paraffin blocks of colorectal adenocarcinoma. The sections were immunostained with PGP9.5 primary antibody. The expressions and their correlations with histopathological grade was analyzed statistically.

Results

A total of 33 cases were diagnosed with colorectal adenocarcinoma. Their age ranged from 17 to 72 years. The expression of PGP9.5 in CAFs with low expression were found in well differentiated 33.33%, in moderately differentiated were 48.49%, and in poorly differentiated were 9.09%. High expression of PGP9.5 in CAFs were found in moderately differentiated 6.06%, and in poorly differentiated were 3.03%, and none in well differentiated. No correlation found between PGP9.5 expression with histopathological grading of colorectal adenocarcinoma ($p = 0.215$).

Conclusion

The results suggest that no correlation found between PGP9.5 expression in CAFs with histopathological grading of adenocarcinoma colorectal.

Key words : adenocarcinoma, cancer associated fibroblast, colorectal, Protein Gene Product (PGP9.5).

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan kanker terbanyak keempat pada pria dan terbanyak ketiga pada wanita diseluruh dunia. Hal ini diperkirakan menyumbang sekitar 1,2 juta kasus kanker baru dan lebih 630.000 kasus kematian akibat kanker per tahun, merupakan hampir 8% dari semua kematian akibat kanker. Insidens terjadinya kanker kolorektal adalah 9,4% pada pria dan 10,1% pada wanita diseluruh dunia di mana adenokarsinoma merupakan hampir 98% dari kanker usus besar. Hal ini menjadi tantangan untuk medis karena biasanya timbul sebagai polip dan menimbulkan gejala pada awalnya dan pada tahap tertentu bisa dilakukan reseksi.^{1,2}

Adenokarsinoma usus besar menurut WHO adalah tumor epitelial ganas di kolon dan rektum yang telah menembus muskularis mukosa hingga ke lapisan sub mukosa. Adenokarsinoma kolon merupakan keganasan yang paling sering ditemukan di saluran cerna dan hal ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.³

Kasus ini terbanyak ditemukan pada penderita dengan usia 60-70 tahun dan hanya 20% kasus ditemukan pada usia di bawah 50 tahun. Jika ditemukan kasus pada usia yang lebih muda, maka diduga sebagai faktor predisposisinya adalah kolitis ulseratif, *familial adenomatous polyposis* (FAP) atau *hereditary non polyposis colorectal carcinoma* (HNPCC). Karsinoma usus besar bisa berasal dari adenoma *tubular* atau *villous* yang telah ada atau bisa timbul *de novo*. *Familial adenomatous polyposis coli* yang merupakan gangguan autosomal dominan, merupakan keadaan pre-maligna yang sering menyebabkan kanker kolon.³

Terdapat sistem derajat histologi untuk kanker kolorektal yaitu: *grade I* atau *well differentiated* 10%-20% kasus, *grade II* atau *moderately differentiated* 70% kasus, *grade III* atau *poorly differentiated*, dan umumnya terdiri atas tumor solid yang terdiri dari sel yang kehilangan polaritas sel dan inti yang pleomorfik. Derajat histologi ini berhubungan dengan prognosis di mana semakin tinggi derajatnya maka semakin buruk diferensiasi selnya sehingga semakin buruk prognosisnya.^{4,5}

Kanker mempunyai *microenvironment* unik, terdiri dari sel kanker, *cancer-associated fibroblasts* (CAFs), sel endotel, sel inflamasi dan banyak matriks ekstraseluler, berperan pada

proses invasi dan metastasis. Komponen tersebut bisa meningkatkan kehidupan sel kanker dan menghasilkan *microenvironment* yang menguntungkan untuk sel kanker primer atau metastasis.⁶ Penelitian terkini memperhatikan pentingnya peranan *microenvironment* tumor dan interaksinya dengan sel kanker termasuk pengaruh dari CAFs. *Microenvironment* normal berperan membatasi penyebaran sel kanker. Pada kanker CAFs bisa merangsang pertumbuhan tumor dan ini berbeda dengan yang normal dalam kemampuan untuk meng-inhibisi proliferasi sel tumor.⁷ CAFs merupakan komponen stroma yang banyak ditemukan dan berhubungan dengan kanker kolon.⁶

Ada dua komponen utama dari kanker yang berhubungan dengan stroma yaitu sel endotel dan fibroblas. Sebagai sel yang berhubungan dengan kanker, fibroblas membutuhkan modifikasi fenotip dan berperan pada penyebaran kanker. Fibroblas di stroma kanker ini menunjukkan karakteristik miofibroblas disebut dengan *cancer-associated fibroblasts* (CAFs). CAFs menghasilkan sitokin, faktor pertumbuhan, dan degradasi matriks ekstraseluler dan berperan dalam mengatur pertumbuhan dan perkembangan kanker.^{6,8}

CAFs merupakan sel kanker berubah menjadi fibroblas yang terjadi karena proses perubahan sel epitel menjadi mesenkim (*Epithelial-Mesenchymal Transition*=EMT) dan bisa menyebabkan kanker. Proliferasi sel epitel berlebihan dan angiogenesis merupakan penanda mulainya awal pertumbuhan kanker epitel primer, kemudian terjadi proses invasif dan akhirnya menyebabkan penyebaran dan metastasis. Dalam banyak studi, aktivasi dari program EMT menjadi mekanisme penting terjadinya fenotip maligna oleh sel epitel kanker. Hal ini terjadi pada pertumbuhan dan perkembangan kanker, di mana sel kanker mengalami invasi berubah menjadi fenotip mesenkim, karena perubahan genomik sel kanker dan pertumbuhan sel dengan gambaran invasif, memungkinkan sel tersebut berpindah ke pembuluh darah dan menyebar ke organ lain.^{9,10}

Salah satu petanda imunohistokimia untuk CAFs adalah α -smooth muscle actin (α -SMA) telah digunakan untuk penelitian CAFs untuk beberapa kanker. Namun, ekspresinya di stroma kanker tidak hanya ditemukan pada CAFs tetapi juga pada otot polos di muskularis mukosa dan muskularis propria, maka eks-

presinya menjadi tidak spesifik. Ekspresi spesifik terhadap CAFs ditemukan dengan menggunakan PGP9.5 di mana PGP9.5 tidak ditemukan pada sel otot polos tetapi hanya ditemukan pada CAFs.^{6,8}

PGP9.5 diketahui sebagai *ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1*, yang mengkatalisir hidrolisis dari *C-terminal ubiquitin ester* dan *amide*, berperan penting dalam degradasi protein melalui daur ulang ubiquitin bebas dengan memotong *ubiquitinated peptide*. Ekspresi PGP9.5 ditemukan di fibroblas *in vivo* dan *in vitro*. Ekspresi PGP9.5 terdapat di fibroblas kulit yang dikultur, dan pada akhir perbaikan luka kulit manusia. Hubungan PGP9.5 dengan sel kanker, hal ini merupakan *up-regulation* yang ditunjukkan pada beberapa tumor, termasuk leukemia; beberapa jenis karsinoma seperti esofagus, kolorektal, pankreas, paru dan payudara; dan berbagai neoplasma mesenkim seperti serabut saraf, miofibroblas dan tumor pembuluh darah. Ekspresi PGP9.5 pada fibroblas normal yang dikultur akan meningkat dengan adanya stimulasi *transforming growth factor*, menunjukkan perubahan fenotip terhadap fibroblas yang teraktivasi. Akan tetapi, masih sangat sedikit studi yang meneliti ekspresi PGP9.5 khususnya pada CAFs.⁸

Pada studi sebelumnya oleh Yuri Akishima-Fukasawa *et al.* tahun 2010, dari 110 kasus terdapat 47 kasus (42,7%) menunjukkan ekspresi positif pada 30% atau lebih CAFs disebut dengan *high expression* mempunyai ketahanan hidup lebih singkat, dibandingkan dengan tumor yang menunjukkan ekspresi positif pada 30% atau kurang CAFs disebut dengan *low expression* mempunyai ketahanan hidup lebih lama.⁸

Penelitian ini akan menunjukkan ekspresi PGP9.5 pada CAFs sebagai petanda baru yang berguna untuk kanker kolorektal, menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi PGP9.5 pada CAFs menunjukkan kondisi fibroblas dengan karakteristik miofibroblas meningkat dan dihubungkan dengan derajat histologi, karena penelitian terdahulu biasanya hanya terfokus pada sel kanker. Semakin tinggi derajat histopatologinya, maka semakin banyak invasi sel kanker ke stroma dan *microenvironment* terganggu sehingga semakin banyak sel kanker yang berubah fenotip menjadi mesenkim yang disebut dengan CAFs dengan proses EMT, yang

dapat dipulas dengan PGP9.5.^{6,9,10}

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian berupa deskriptif analitik dengan pendekatan *crosssectional*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Jumlah sampel yang diperlukan adalah berdasarkan hasil perhitungan dengan melihat proporsi yang digunakan pada kasus ini berdasarkan penelitian sebelumnya adalah sebesar 42,7% yang menunjukkan positif pada >30% sel spindle stroma kanker.⁸ Dari hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel minimal 24 sampel dan pada penelitian ini didapatkan 33 sampel. Dilakukan pembacaan ulang oleh dua orang dokter spesialis patologi bersamaan dengan peneliti.

Blok parafin dari jaringan yang telah difiksasi dengan formalin 10% dilakukan pulasan imunohistokimia dengan teknik imunoperoxidase. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4 mikrometer, dilakukan deparafinisasi dan rehidrasi, slide diinkubasi dengan 0,5% hidrogen peroksidase selama 30 menit. Kemudian slide diinkubasi dengan anti bodi primer PGP9.5 (*mouse monoclonal antibody anti PGP9.5, Abcam*). Digunakan penilaian terhadap luas area dengan CAFs yang terpulas dengan PGP9.5 dibandingkan dengan luas area tumor seperti yang diuraikan oleh Fukusawa *et al.* Penilaian terhadap luas area dengan CAFs yang terpulas dengan PGP9.5 dibandingkan dengan luas area tumor dilakukan dengan menggunakan *imageanalysis software* DP2-BSW (Olympus, Jepang) yang dihubungkan dengan mikroskop Olympus BX51 dan kamera digital Olympus DP20. Kemudian dilakukan perhitungan luas area tumor (mm²) dan evaluasi seluruh hasil imunohistokimia dilakukan dengan pembesaran 40x pada daerah yang berdekatan tetapi tidak tumpang tindih dari kiri ke kanan dan dari atas ke bawah. Setiap lapangan pandang luasnya 0,66 mm. Dalam setiap lapangan pandang 40x, seluruh luas area CAFs yang mengekspresikan PGP9.5 dihitung dengan mengeksklusi luas area CAFs yang terpulas di bagian kanan atau bawah untuk menghindari luas area CAFs terpulas dua kali. Setelah penjumlahan hasil perhitungan luas area CAFs yang terpulas untuk seluruh area tumor, jumlah total luas area CAFs yang terpulas dibagi dengan keseluruhan area tumor yang diperiksa

untuk mendapatkan persentase luas area CAFs yang terpulas. Hasil dinyatakan dalam nilai persen (%).Tampilan pulasan dikatakan positif bila ditemukan warna coklat yang tertampil pada inti dan sitoplasma. *Low expression*: warna coklat tertampil pada inti dan sitoplasma CAFs <30% luas area tumor. *High expression*: warna coklat tertampil pada inti dan sitoplasma CAFs >30% luas area tumor.⁸

Untuk mengetahui adanya hubungan antara PGP9.5 dengan derajat histopatologi adenokarsinoma kolorektal digunakan uji *chi-square bivariate*.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan jumlah penderita adenokarsinoma kolorektal adalah sebanyak 33 kasus dengan rentang usia 17 tahun hingga 72 tahun, dengan nilai rerata mean $\pm$ SD 52,5 $\pm$ 14,8 tahun.

Tabel 1. Distribusi penderita adenokarsinoma kolorektal berdasarkan usia.

Usia (th)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
≤ 50	12	36,36
> 50	21	63,64
Jumlah	33	100.0

Tabel 2 menunjukkan distribusi penderita adenokarsinoma kolorektal lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki. Keterangan lain mengenai suku bangsa, stadium klinis, riwayat pengobatan serta riwayat penyakit sebelumnya, tidak tersedia.

Tabel 2. Distribusi penderita adenokarsinoma kolorektal berdasarkan jenis kelamin.

Jenis kelamin	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Laki-laki	13	39,40
Perempuan	20	60,60
Jumlah	33	100.0

Tabel 3 menunjukkan penderita adenokarsinoma kolorektal paling banyak ditemukan pada *moderately differentiated*, kemudian *well differentiated* dan paling sedikit pada *poorly differentiated*. Usia penderita paling banyak ditemukan pada usia diatas 50 tahun dibandingkan dibawah atau sama dengan 50 tahun, di mana pada usia diatas 50 tahun yang paling banyak adalah *moderately differentiated*, kemudian *well differentiated* dan paling sedikit pada *poorly differentiated*; sedangkan pada usia dibawah atau sama dengan 50 tahun yang paling banyak adalah *well differentiated*,

kemudian *moderately differentiated*, dan yang paling sedikit *poorly differentiated*. Pada laki-laki dan perempuan yang paling banyak adalah *moderately differentiated*, kemudian *well differentiated* dan paling sedikit pada *poorly differentiated*. Lokasi tumor sedikit lebih banyak ditemukan pada rektum dibandingkan kolon. Pengambilan sampel dengan biopsi maupun operasi mempunyai paling banyak ditemukan *moderately differentiated*, kemudian *well differentiated* dan paling sedikit pada *poorly differentiated*.

Tabel 3. Distribusi usia penderita, jenis kelamin, lokasi tumor dan pengambilan sampel berdasarkan derajat histopatologi.

Gambaran	Well diff (%)	Moderately diff (%)	Poorly diff (%)
Distribusi pasien (n=33)	11 (33,33)	18 (54,54)	4 (12,13)
Usia penderita (th)			
≤ 50 (n=12)	7 (21,21)	4 (12,13)	1 (3,03)
> 50 (n=21)	4 (12,13)	14 (42,42)	3 (9,10)
Jenis Kelamin			
Laki-laki (n=13)	4 (12,13)	7 (21,22)	2 (6,06)
Perempuan (n=20)	7 (21,21)	11 (33,33)	2 (6,06)
Lokasi Tumor			
Kolon (n=14)	6 (18,18)	6 (18,18)	2 (6,06)
Rektum (n=19)	5 (15,15)	12 (36,36)	2 (6,06)
Pengambilan sampel			
Biopsi (n=20)	5 (15,15)	11 (33,33)	4 (12,12)
Operasi (n=13)	6 (18,18)	7 (21,22)	0 (0)

Tabel 4. Hubungan ekspresi PGP9.5 dengan usia penderita, jenis kelamin, lokasi tumor, pengambilan sampel dan derajat histopatologi.

Variabel	Low (%)	Ekspresi PGP9.5 high (%)	p
Usia penderita :			
Mean $\pm$ SD	51,7 $\pm$ 14,7	60,3 $\pm$ 16,1	1
Jenis kelamin			
Laki-laki (n=13)	12 (36,36)	1 (3,03)	0,622
Perempuan (n=20)	18 (54,55)	2 (6,06)	
Lokasi tumor			
Kolon (n=14)	14 (42,42)	0 (0)	0,244
Rektum (n=19)	16 (48,49)	3 (9,09)	
Pengambilan sampel			
Biopsi (n=20)	18 (54,55)	2 (6,06)	0,622
Operasi (n=13)	12 (36,36)	1 (3,03)	
Derajat histopatologi			
Well Diff (n=11)	11 (33,33)	0 (0)	0,215
Moderately diff (n=18)	16 (48,49)	2 (6,06)	
Poorly diff (n=4)	3 (9,09)	1 (3,03)	

Tabel 4 menunjukkan nilai rerata (mean $\pm$ SD) ekspresi PGP9.5 lebih tinggi pada *high expression* dibandingkan *low expression*. Ekspresi PGP9.5 pada laki-laki dan perempuan sama-sama menunjukkan *low expression* yang lebih banyak dibandingkan dengan *high expression*. Pada lokasi kolon lebih banyak ditemukan ekspresi PGP9.5 *low expression* dibandingkan dengan *high expression*. Tidak

ditemukan perbedaan cara pengambilan sampel di mana baik biopsi dan operasi sama-sama menunjukkan *low expression* yang lebih banyak dibandingkan *high expression*. Ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* terdapat pada derajat histopatologi yang lebih rendah dibandingkan *high expression*.

DISKUSI

Karsinoma kolorektal mempunyai insidens tinggi pada populasi dengan diet tipe Barat (tinggi protein hewani dan kurang serat), ditambah dengan gaya hidup lebih banyak duduk. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi daging, merokok, alkohol dan *inflammatory bowel disease* (IBD) adalah faktor risiko yang berhubungan.^{6,11} Pada penelitian ini tidak terdapat keterangan klinis mengenai kebiasaan hidup penderita dan adanya faktor risiko misalnya *inflammatory bowel disease* (IBD). Oleh sebab itu, maka apakah terjadinya adenokarsinoma berhubungan dengan kebiasaan hidup dan faktor risiko tidak dapat dianalisis.

Adenokarsinoma kolorektal dapat terjadi pada berbagai usia tetapi biasanya terdapat pada usia tua. Pada penelitian Fukusawa *et al.*, ditemukan rentang usia penderita adalah 32 hingga 93 tahun dengan mean $\pm$ SD 61,6 $\pm$ 11,3 tahun.⁸ Berdasarkan kepustakaan, rerata usia terjadinya adenokarsinoma kolorektal pada negara berkembang adalah sekitar 50 tahun. Dalam penelitian ini, diketahui rentang usia penderita adalah 17 hingga 72 tahun dengan nilai rerata mean $\pm$ SD 52,5 $\pm$ 14,8 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan karena kita termasuk negara berkembang dengan risiko rendah, tetapi ada perbedaan rentang usia penderita dan nilai rerata (mean $\pm$ SD) dengan penelitian sebelumnya karena penelitian sebelumnya dilakukan di Jepang di mana Jepang sebelumnya mempunyai insidens rendah tetapi akhir-akhir ini meningkat signifikan mungkin karena telah terjadi perubahan diet dan gaya hidup.³

Dalam kepustakaan, adenokarsinoma kolorektal banyak ditemukan pada usia 60-70 tahun dan kurang dari 20% terdapat pada usia dibawah 50 tahun.³ Berdasarkan Tabel 1, usia penderita adenokarsinoma kolorektal paling banyak pada usia diatas 50 tahun yaitu sebanyak 63,64% kasus, sedangkan pada usia dibawah dan sama dengan 50 tahun sebanyak 36,36% kasus. Hal ini sesuai kepustakaan di

mana lebih banyak terdapat pada usia diatas 50 tahun.³

Riwayat keluarga penting diketahui untuk menilai risiko kanker kolorektal, khususnya pada pasien dengan usia dibawah 50 tahun. Faktor genetik juga berperan signifikan setidaknya 20% pasien dengan kanker kolorektal. Sekitar 1% total kanker disebabkan oleh FAP, 5% berhubungan dengan HNPCC dan 15% disebabkan oleh bentuk lain kanker familial. Pasien dengan HNPCC mempunyai kemungkinan kanker kolon proksimal, sedangkan pasien dengan FAP biasanya kanker di sebelah kiri.⁵ Pada penelitian ini, tidak dicantumkan riwayat keluarga dan pemeriksaan genetik.

Nyeri perut sering menjadi keluhan pada sekitar 50% pasien kanker kolon. Hal ini sering terjadi pada pasien kanker kolon dibandingkan tumor rektum. Perdarahan sering menjadi keluhan pada pasien dengan tumor rektum, begitu juga dengan perubahan kebiasaan saluran cerna (seperti diare yang bergantian dengan konstipasi), anemia akibat kehilangan darah kronik, dan nyeri abdomen. Perforasi jarang terjadi pada lokasi karsinoma atau pada sekum yang disebabkan obstruksi karsinoma rektosigmoid.^{4,12} Pada penelitian ini tidak dicantumkan keterangan klinis seperti nyeri perut, perdarahan dan anemia.

Dalam kepustakaan, laki-laki dan perempuan mempunyai kesempatan yang sama untuk menderita adenokarsinoma kolorektal atau 1:1.¹² Berdasarkan Tabel 2, penderita adenokarsinoma kolorektal pada laki-laki sebanyak 39,40% dan penderita adenokarsinoma kolorektal pada perempuan sebanyak 60,60% atau 1:1,5. Hal ini sedikit berbeda dengan kepustakaan.

Kanker kolon dapat terjadi di mana saja sepanjang kolon. Berdasarkan Tabel 2, adenokarsinoma pada kolon sebanyak 42% kasus sedangkan pada rektum sebanyak 58% kasus. Hal ini berbeda dengan kepustakaan, di mana adenokarsinoma pada kolon sekitar 70% kasus dan pada rektum sebanyak 28% kasus.¹²

Adenokarsinoma kolorektal mempunyai 3 sistem grading yaitu: 1. *Well differentiated adenocarcinoma* (grade I), yang terdapat pada 10%-20% kasus; 2. *Moderately differentiated adenocarcinoma* (grade II), yang terdapat pada sekitar 70% kasus; 3. *Poorly differentiated adenocarcinoma* (grade III).^{4,5} Berdasarkan Tabel 3, jumlah penderita adenokarsinoma

kolorektal dengan derajat histopatologi *well differentiated* sebanyak 33,33% kasus, *moderately differentiated* sebanyak 54,54% kasus, dan *poorly differentiated* sebanyak 12,13% kasus.

CAFs merupakan modifikasi fibroblas dengan perubahan fenotip menunjukkan karakteristik miofibroblas terjadi karena proses perubahan sel epitel menjadi mesenkim (*Epithelial-Mesenchymal Transition*=EMT) dan bisa terjadi pada kanker. Hal ini terjadi pada pertumbuhan tumor dan perkembangan kanker, di mana sel epitel kanker mengalami invasi dan berubah menjadi fenotip mesenkim yang disebut dengan CAFs, yang disebabkan karena perubahan genomik sel kanker, dan pertumbuhan sel dengan gambaran invasif memungkinkan sel tersebut berpindah ke pembuluh darah dan menyebar ke organ lain.^{9,10} CAFs bisa menghasilkan sitokin, *growth factor*, dan matriks ekstraseluler yang bisa menghancurkan protease dan mengatur pertumbuhan dan perkembangan sel kanker.⁸⁻¹⁰

Telah tersedia beberapa marker untuk CAFs, di mana yang paling dikenal adalah α -SMA. Ekspresi marker ini ditemukan di stroma kanker tetapi tidak hanya ditemukan pada CAFs tetapi juga pada sel otot polos dari muskularis mukosa dan muskularis propria. Ekspresi PGP9.5 tidak ditemukan pada sel otot polos tetapi ditemukan pada CAFs yang secara morfologi merupakan fibroblas yang teraktifasi. Mekanisme bagaimana bisa terjadi ekspresi PGP9.5 di CAFs masih belum jelas, tetapi ekspresinya bisa memprediksi agresivitas tumor.⁸

Penelitian ini adalah untuk menilai CAFs dengan pulasan imunohistokimia PGP9.5 terhadap sampel adenokarsinoma dari jaringan kolon dan jaringan rektum, di mana CAFs yang terpulas dengan PGP9.5 bentuknya besar dengan inti besar dan oval.

Pada penelitian Fukusawa *et al.*, rerata (mean $\pm$ SD) usia pada ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* adalah 61,475 $\pm$ 10,720 tahun dan *high expression* adalah 61,851 $\pm$ 12,110 tahun.⁸ Berdasarkan Tabel 4, rerata usia (mean $\pm$ SD) pada ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* adalah 51,7 $\pm$ 14,7 tahun dan *high expression* adalah 60,3 $\pm$ 16,1 tahun. Ada sedikit perbedaan usia dengan *low expression* pada penelitian ini dibanding dengan penelitian terdahulu.

Berdasarkan Tabel 4, pada laki-laki ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 36,36% kasus dan *high expression* sebanyak 3,03% kasus. Pada perempuan ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 54,55% kasus dan *high expression* sebanyak 6,06% kasus. Pada penelitian Fukusawa *et al.*, pada laki-laki ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 34,55% kasus dan *high expression* sebanyak 26,36% kasus. Pada perempuan ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 22,73% kasus dan *high expression* sebanyak 16,36% kasus.⁸

Pada penelitian Fukusawa *et al.*, pada area kolon ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 32,72% kasus, dan *high expression* sebanyak 24,55% kasus, sedangkan pada area rektum ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 24,55% kasus dan *high expression* sebanyak 18,18% kasus.⁸ Berdasarkan Tabel 4, pada area kolon ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 42,42% kasus dan tidak ditemukan kasus dengan *high expression*, sedangkan pada area rektum ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 48,49% kasus dan *high expression* sebanyak 9,09% kasus.

Pada pengambilan sampel biopsi ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 54,55% kasus dan *high expression* sebanyak 6,06% kasus. Pada pengambilan sampel operasi ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 36,36% kasus dan *high expression* sebanyak 3,03% kasus. Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan cara pengambilan sampel.

Pada *well differentiated* ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 33,33% kasus dan tidak ditemukan kasus dengan *high expression*. Pada *moderately differentiated* ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 48,49% kasus dan *high expression* sebanyak 6,06% kasus. Pada *poorly differentiated* ditemukan ekspresi PGP9.5 dengan *low expression* sebanyak 9,09% kasus dan *high expression* sebanyak 3,03% kasus. Dari data tersebut terlihat bahwa gambaran ekspresi CAFs yang terpulas PGP9.5 dengan *low expression* terdapat pada adenokarsinoma kolorektal dengan derajat histopatologi yang lebih rendah dibandingkan dengan

yang *high expression* yang terdapat pada derajat histopatologik yang lebih tinggi.

Lokasi yang paling sering mengalami metastasis adalah KGB dan hati. Penyebaran ke KGB lebih sering pada tumor yang *poorly differentiated* dan pola pertumbuhan yang infiltratif. Metastasis ke hati sering dijumpai pada tumor dengan invasi ke pembuluh darah. Daerah metastasis lain yang sering dijumpai termasuk peritoneum, paru dan ovarium. Jarang lokasi metastasis melibatkan sistem saraf pusat, tulang, testis, uterus dan rongga mulut.¹² Pada penelitian ini, tidak dicantumkan keterangan klinis yang mencakup metastasis seperti tersebut di atas.

Dari hasil uji statistik *chi-square bivariate*, ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal dengan $p=0,215$ ($p>0.05$) bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal.

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Fukusawa *et al.*, karena jumlah kasus yang tidak seimbang antara ketiga derajat histopatologik adenokarsinoma kolorektal. Gambaran ekspresi CAFs yang terpusat PGP9.5 dengan *low expression* terdapat pada adenokarsinoma kolorektal dengan derajat histopatologi lebih rendah dibandingkan dengan *high expression* terdapat pada derajat histopatologik lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia. *World J Gastrointest Oncol*. 2012; 4: 71-5.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology : Incidence, mortality, survival

and risk factor. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009; 22: 191-7.

3. Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease: Adenocarcinoma. 7th edition. Saunders. 2005. p859-869.
4. Weidner, Cote, Suster, Weiss. Modern Surgical Pathology: Colorectal carcinoma. 2nd edition. Saunders Elsevier. 2009. P762-773.
5. Fenoglio CM *et al.* An atlas and text Gastrointestinal Pathology: Adenocarcinoma. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p954-970.
6. Nakagawa H, Liyanarachchi S, Davuluri RV, Auer H, Martin EW Jr, de la Chapelle A, *et al.* Role of cancer associated stromal fibroblast in metastatic colon cancer to the liver and their expression profiles. *Oncogene*. 2004; 23: 7366-77.
7. Bozoky B, Savchenko A, Csermely P, Korcsmaros T, Dul Z, Ponten F, *et al.* Novel signature of cancer associated fibroblasts. *Int J Cancer*. 2013; 133: 286-94.
8. Fukasawa YA, Ino Y, Nakanishi Y, Miura A, Moriya Y, Kondo T, *et al.* Significance of PGP9.5 Expression in cancer-associated fibroblasts for prognosis of colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 71-9.
9. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009; 119: 1420-8.
10. Radisky DC. Cell Science as a Glance: Epithelial-Mesenchymal Transition. *J Cell Sci*. 2005; 118: 4325-6.
11. Alteri R, Bandi P, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenko M, Gansler T Alteri R, *et al.* Colorectal Cancer Fact and Figure 2011-2013. Atlanta: American Cancer Society. 2011; <http://www.cancer.org/acs/>
12. Rosai J. Rosai and Ackerman Surgical Pathology: Large Bowel Carcinoma. 10th edition. Mosby Elsevier. 2011. P810-821.