

HUBUNGAN DERAJAT DIFERENSIASI DENGAN JUMLAH SEL RADANGLIMFOSIT PADA HISTOPATOLOGI KANKER KOLOREKTAL

Penelitian di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022

Dina Wahyuni¹, Agung Ary Wibowo², Ika Kustiyah Oktaviyanti³,
Winardi Budiwinata², Lena Rosida⁴

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Divisi Bedah Digestif, Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

⁴Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email koresponden: 1910911120017@mhs.ulm.ac.id

Abstract: *Colorectal cancer is the third most common cause of death in the world. Colorectal cancer was ranked third in Indonesia. Colorectal cancer patients had a statistically significant difference in lymphocyte inflammatory cell values compared to healthy controls. Colorectal cancer patients had much higher lymphocyte inflammatory cell values than healthy controls. Lymphocyte infiltration can provide additional prognostic information for treatment options in some situations. Histopathology is an essential factor in determining the diagnosis, treatment management, and prognosis. Histopathological examination of the degree of differentiation can determine whether a neoplasm is malignant. The prognosis of colorectal cancer depends on the presence or absence of metastases and the degree of differentiation; with a histopathological examination, we can see the spread of inflammatory cell infiltration at the degree of differentiation which can be used to determine the prognosis of colorectal cancer. The normality test results of the p-value of inflammatory lymphocyte cells were <0.001 . Correlation data analysis using the rank-spearman test showed $p>0.05$ in colorectal cancer patients at Ulin Hospital Banjarmasin.*

Keywords: *colorectal cancer, degree of differentiation, lymphocyte cells*

Abstrak: **Kanker kolorektal merupakan keganasan penyebab kematian ketiga terbanyak di dunia.** Kanker kolorektal saat ini menduduki peringkat ketiga di Indonesia. Pasien kanker kolorektal memiliki perbedaan nilai sel radang limfosit yang sangat signifikan secara statistik dibandingkan dengan kontrol yang sehat yaitu, pasien kanker kolorektal memiliki nilai sel radang limfosit yang jauh lebih tinggi dibanding kontrol yang sehat. Infiltrasi limfosit dapat memberikan prognostik tambahan informasi, untuk pilihan pengobatan dalam beberapa situasi. Histopatologi merupakan faktor penting dalam penentu diagnosis, manajemen pengobatan dan prognosis. Pemeriksaan histopatologi derajat diferensiasi dapat menentukan ganas atau tidaknya suatu neoplasma. Prognosis pada kanker kolorektal tergantung dari ada atau tidaknya metastase dan derajat diferensiasi, dengan pemeriksaan histopatologi kita bisa melihat penyebaran sel radang pada derajat diferensiasi yang dapat digunakan untuk mengetahui prognosis kanker kolorektal. Hasil uji normalitas nilai p sel radang limfosit adalah $<0,001$. Analisis data korelasi menggunakan uji *rank-spearman* menunjukkan $p >0,05$ pada pasien kanker kolorektal RSUD Ulin Banjarmasin.

Kata-kata kunci: kanker kolorektal, derajat diferensiasi, sel radang limfosit

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal diketahui menjadi penyebab dari kasus kematian ketiga terbanyak di dunia serta data pada tahun 2014 oleh WHO menunjukkan penyakit ini menyumbang nama sebagai penyebab kematian terbanyak kedua di Amerika Serikat.¹ Kanker ini juga menempati urutan ketiga insidensi kanker paling tinggi berdasarkan *global cancer observatory* (Globocan) tahun 2020, hal ini menjadikannya posisi kedua dalam hal mortalitas.² Menurut Kementerian Kesehatan RI tahun 2014, kanker kolorektal saat ini menduduki peringkat ketiga di Indonesia.^{3,4} Penelitian yang dilakukan sebelumnya di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2014 didapatkan 39 sampel, prevalensi terjadinya kanker kolorektal di Kalimantan Timur sebesar 2.65% kemudian Kalimantan Tengah dengan persentase 10.25%, dan prevalensi tertinggi terjadi di Kalimantan Selatan sebesar 89,74%.⁵ Meningkatnya jumlah kasus kanker kolorektal selain disebabkan oleh pola makan yang tidak sehat, disebabkan juga oleh kesadaran kesehatan yang buruk.^{4,6}

Perkembangan kolorektal adenoma membalikkan perkembangan polip adenoma dari mukosa usus besar manusia. Akumulasi perubahan genetik memiliki keterlibatan dalam terjadinya remodelling mukosa usus. Adanya kontinuitas perubahan ini menyebabkan perkembangan polip, tiga jalur umumnya terlibat dalam patofisiologi kanker kolorektal: ketidakstabilan kromosom (CIN), ketidakstabilan mikrosatelit (CIN), dan ketidakstabilan kromosom (CIN). dan fenotipe metilator pulau CPG, jalur CIN, serta beberapa jalur lainnya. Salah satu jalur yang terlibat dalam CIN adalah jalur p53. Karsinogenesis kolorektal disebabkan oleh keterlibatan hilangnya fungsi P53.³ P53 yang diketahui menjadi gen penekan tumor memainkan peran eksklusif dalam aktivitas seluler seperti apoptosis, perbaikan DNA, maupun siklus sel. Mutasi yang terjadi pada

gen p53 memicu tingginya aktivitas proliferasi sel, mengakibatkan hilangnya kontrol siklus sel dan apoptosis. Tumor menghasilkan peradangan di dalam lingkungan mikro dan di dalam inang.⁴

Kanker kolorektal ditandai dengan peningkatan jumlah sel radang. Jika terdapat gangguan pada lapisan pelindung usus akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas. Hal ini memungkinkan akses langsung antigen ke sel-sel dendritik ke dalam lamina propria, menghasilkan respons imun yaitu inflamasi. Selain sitokin, terdapat juga banyak mediator inflamasi lain yang berperan selama perkembangan tumor, yang kemudian diekspresikan dalam lingkungan sirkulasi dan mikro dari tumor. Sebagai hasil dari interaksi kompleks antara mediator, inang dan tumor, rasio neutrofil terhadap limfosit Limfosit inflamasi (NLRs)/limfosit telah diamati meningkat pada beberapa kanker, termasuk kolorektal. Amplifikasi NLR mendorong proliferasi, migrasi, dan angiogenesis tumor. Produksi sitokin maupun aktivasi sitotoksik diketahui dapat meningkat akibat adanya limfosit inflamasi sehingga mampu menghambat terjadinya proliferasi maupun migrasi tumor.⁴

Oleh karena itu, peningkatan kadar NLR mengganggu respon imun antikanker dan dengan demikian memperburuk prognosis. Keseimbangan respon imun antikanker dan peradangan atau inflamasi tumor dapat dicerminkan dari rasio neutrofil-ke-limfosit (NLR). Beberapa limfosit jaringan ikat (limfosit B) berdiferensiasi menjadi sel plasma (plasmosit) ketika distimulasi oleh antigen spesifik dan menghasilkan antibodi melawan atau melawan organisme penyerang. Respon imun terhadap zat asing dengan cara menolak sel tubuh pembawa virus atau sel tubuh ganas.⁸

Pasien kanker kolorektal memiliki perbedaan nilai sel radang limfosit yang sangat signifikan secara statistik dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Pasien kanker kolorektal memiliki nilai sel radang limfosit yang jauh lebih tinggi

dibanding kontrol yang sehat.⁹ Infiltrasi limfosit dapat memberikan prognostik tambahan informasi, dan karenanya, menjadi nilai mengenai pilihan pengobatan dalam beberapa situasi.⁴ Penegakan diagnosis, tata laksana, maupun prognosis, histopatolog menjadi faktor penentu yang penting.¹⁰ Histopatologi mengevaluasi banyak hal, termasuk jenis dan derajat diferensiasi, yang dapat menentukan apakah suatu tumor bersifat ganas.¹¹ Prognosis pada kanker kolorektal tergantung dari ada atau tidaknya metastase dan bila disertai diferensiasi sel yang buruk, maka prognosinya sangat buruk.¹⁰

Berdasarkan sel dalam mitosis melalui evaluasi mikroskopis, tingkat diferensiasi dapat ditentukan. Kemiripan bentuk sel tumor dengan sel asal dan jumlah mitosis merupakan poin utama dalam sistem penilaian diferensiasi sel.¹² yang dianggap lebih buruk ketika deformasi menjadi tidak terkendali dan tidak mirip dengan sel asal, oleh karena itu ada kemungkinan lebih besar untuk kambuhnya kanker.¹² Prognosis berhubungan dengan derajat diferensiasi sel.¹¹ Derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit pada kanker kolorektal belum diketahui. Dengan alasan tersebut, penelitian ini diharapkan dapat menentukan hubungan derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit pada kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin, sehingga dapat bermanfaat untuk menilai aktivitas penyakit kanker kolorektal dan terapinya. Penelitian ini belum pernah diadakan, sehingga penelitian ini perlu dilakukan.

METODE PENELITIAN

Dengan menggunakan rancangan penelitian observasional analitik serta pendekatan *cross sectional*, populasi dari sediaan preparate/*slide* histopatologi kolorektal diambil dari di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022. Sampel penelitian ini akan diambil secara *total sampling*. Hal ini berarti jumlah sampel yang ditarik oleh

peneliti adalah sama dengan populasi atau dalam arti lain, peneliti akan menggunakan semua populasi sebagai sampel.

Instrumen penelitian ini adalah mikroskop cahaya yang akan digunakan untuk melihat slide preparat histopatologi kolorektal dengan pewarnaan *Hematoxylin eosin* serta menggunakan *form excel* dan *word* untuk pencatatan, data rekam medis dan data hasil pemeriksaan sediaan histopatologi kolorektal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang hubungan derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit pada gambaran histopatologi kanker kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin yang telah dilakukan pada bulan September-Oktober 2022 dan didapatkan sampel sebanyak 35 *slide/preparat*. Sampel dipilih dengan teknik *total sampling*, yang artinya peneliti menggunakan semua populasi sebagai sampel. Data yang diambil berupa data sekunder berupa hasil pemeriksaan histopatologi kanker kolorektal dengan pewarnaan *hematoxyline eosin* di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin dan data primer dari identifikasi derajat diferensiasi dan perhitungan jumlah sel radang limfosit yang terlihat pada *slide/preparat* hasil pemeriksaan histopatologi kanker kolorektal dari tahun 2021-2022. Penelitian dilakukan dengan mengidentifikasi sediaan histopatologi kolorektal pada pasien kanker kolorektal lalu dipilih sediaan yang memenuhi syarat dan diperiksa dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Derajat diferensiasi sel diidentifikasi dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 200x dan 400x, sedangkan jumlah sel radang limfosit dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x, kemudian dihitung jumlah sel radang limfosit dalam 10/LP, yang kemudian dirata-ratakan.

Dari hasil penelitian peneliti, peneliti

berencana memasukkan studi untuk memperluas pengetahuan tentang karakteristik pasien kanker kolorektal berdasarkan usia dan jenis kelamin. Karakteristik umur dan jenis kelamin ditunjukkan pada Tabel 1. dan Gambar 1.

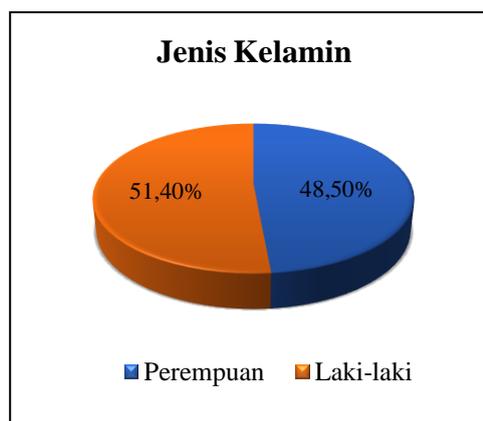
Tabel 1. Karakteristik Sampel Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

Usia (tahun)	Jumlah (%)
26-35	4 (11,4%)
36-45	3 (8,5%)
46-55	10 (28,5%)
56-65	9 (25,7%)
>65	9 (25,7 %)
Total	35 (100%)

Dalam penelitian ini, rentang usia pasien kanker kolorektal meningkat menjadi 46-55 tahun, disusul 56-65 hingga 65 tahun. Penelitian ini konsisten dengan penelitian sebelumnya. Sebuah studi oleh Muhajir et al tahun 2017 menemukan bahwa kanker usus besar biasanya terjadi antara usia 40 dan 70 tahun. Hal ini disebabkan mutasi pada DNA sel penyusun dinding usus besar dan rektum yang menumpuk seiring bertambahnya usia. Ini juga melemahkan daya tahan tubuh. Pengurangan ini diamati ketika produksi imunoglobulin berkurang. Profil limfosit dan respons terhadap infeksi. Kemampuan sistem kekebalan tubuh yang melemah untuk mengenali zat asing yang masuk. Menyebabkan gangguan metabolisme sehingga keadaan ini menyebabkan penyakit degeneratif dan terkait usia, seperti kanker usus besar.¹⁰

Studi ini konsisten dengan studi sebelumnya oleh Nikijuluw et al tahun 2018, sebuah penelitian menunjukkan bahwa kejadian tertinggi adalah dimulai dari usia dewasa hingga usia lanjut. Hal ini didukung oleh teori bahwa kanker usus besar metastatik meningkat setelah usia 50 tahun.¹³ Terjadinya kanker kolorektal dapat diakibatkan karena total dari banyak epigenetik serta perubahan genetic,

sehingga pembaharuan atau *remodelling* epitel normal tidak terjadi dan malah berkembang menjadi adenokarsinoma.¹⁰ Tidak jelas apa yang mempengaruhi terjadinya kanker usus. Namun beberapahal terkait dengan pola makan kurang baik seperti tingginya konsumsi lemak dengan rendah serat, atau pola hidup barat, serta lingkungan yang tidak sehat diduga meningkatkan kerentanan terhadap kanker kolorektal.⁶



Gambar 1. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan Jenis Kelamin di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

Dalam penelitian ini, jenis kelamin pasien kanker usus besar ditemukan lebih berpengaruh pada laki-laki daripada perempuan. Hal ini sejalan dengan studi tahun 2018 oleh Nikijuluw et al., yang menemukan bahwa kanker usus besar lebih banyak terjadi pada pria.¹⁴ Merokok adalah penyebabnya, terutama pada mereka yang berusia di atas 45 tahun. Karena lebih sering terjadi pada pria, hal itu dapat menyebabkan kanker usus besar.¹⁰ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Rahdi dkk pada tahun 2015 menunjukkan jenis kelamin pria yang paling banyak terkena kanker usus besar dibandingkan dengan wanita.⁵

Sebuah studi tahun 2015 oleh Arania dkk menyimpulkan bahwa insiden lebih rendah pada wanita karena efek protektif dari hormon wanita, reseptor estrogen/ER β , mengurangi risiko kanker usus besar pada

wanita. Reseptor estrogen ER β adalah faktor pelindung terhadap kanker usus besar. Peran ER β adalah meningkatkan proliferasi sel mukosa kolon dan menurunkan diferensiasi dan apoptosis.¹⁵

Penghambatan faktor peradangan IL-6 dapat dilakukan oleh hormon estrogen. Hormon ini mampu mengatur serta meminimalisir peradangan yang disebabkan oleh faktor IL-6. Peradangan usus merupakan faktor risiko yang cukup berbahaya untuk perkembangan karsinogenesis dari kolorektal, sehingga mampu mengarah ke prognosis buruk dalam perkembangannya.^{6,15} Studi yang juga dilakukan oleh Muhajir dkk tahun 2017 menyebutkan bahwa hormon endogen menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan wanita, mayoritas wanita terhindar dari menderita kanker kolorektal dibandingkan pria.¹⁰

Berbeda dengan perempuan, pada laki-laki, hormon estradiol-lah yang memiliki peran penting dalam pembentukan kanker kolorekta. Hormon ini secara normal memiliki peran dalam pembentukan sperma serta proses filtrasi, namun pada jumlah yang besar dapat menyebabkan penurunan hormon testosteron akibat sekresi protein gonadotropin yang terhambat.¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al* tahun 2013 menyatakan bahwa jumlah estradiol yang lebih tinggi dibandingkan testosteron, mencerminkan peningkatan aktivitas aromatase yang dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal.¹⁶

Peningkatan produksi estradiol dari konversi aromatase mengirimkan respon umpan balik negatif yang melarang sekresi protein gonadotropin seperti *luteinizing hormone* (LH) dan selanjutnya terjadi penurunan dalam sekresi testosteron. Dengan demikian, hal ini menunjukkan bahwa estradiol mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada pria melalui efek tidak langsung pada kadar testosteron.¹⁵ Hormon testosteron jika menurun maka akan mengurangi pencegahan dari kanker

kolorektal, karena hormone tersebut dapat mencegah terjadinya penyakit kanker kolorektal.¹⁰

Faktor risiko kanker kolorektal yang lain adalah berat badan. Penelitian yang dilakukan oleh Balatif dkk tahun 2021 mengatakan bahwa obesitas dapat menjadi faktor risiko kanker kolorektal dikarenakan obesitas memicu kanker melalui adanya proses inflamasi yang kronis sehingga memicu kerusakan DNA dan meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi sehingga kanker terjadi.¹³

Tabel 2. Karakteristik Jumlah Sel Radang Limfosit pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

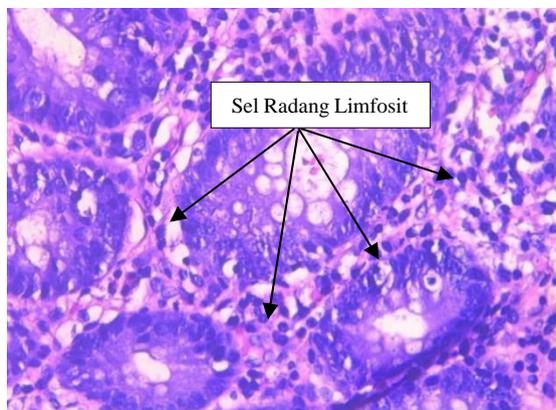
Rerata Jumlah Sel Radang Limfosit dalam 10xLapangan Pandang	
	Jumlah n (%)
47-100	19 (54,28%)
101-154	13 (37,14%)
155-208	2 (5,71%)
>208	1 (2,85%)
Total	35 (100%)

Berdasarkan tabel 2. data karakteristik jumlah sel radang limfosit pada pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022 dari jumlah 35 orang, persebaran sel limfosit diketahui rata-rata sebanyak 47 hingga 100 hingga setelahnya terjadi penurunan jumlah sampel. Rentang nilai penyebaran dari 47 sampai > 208. Berdasarkan data yang ada, jumlah sel radang limfosit terbanyak berkisar antara 47-100, dan paling sedikit ada pada nilai >208. Hasil pemeriksaan sel radang limfosit pada gambaran histopatologi

kanker kolorektal yang terlihat pada gambar 2.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Marzouq *et al* tahun 2011 yang menyatakan bahwa sel radang limfosit banyak dijumpai. Banyaknya sel radang limfosit ini dikarenakan adanya fenotipesitotoksik yang diaktifkan, sebagaimana dibuktikan dengan deteksi *granzyme* B+ butiran sitoplasma dalam limfosit yang ada didalam sarang sel

kanker. Sel radang limfosit tidak hanya berfungsi sebagai kekebalan secara lokal tetapi secara sistemik untuk menekan mikrometastasis setelah diaktifkannya kanker di jaringan.¹⁴



Gambar 2. Hasil Pemeriksaan Sel Radang Limfosit dengan Perbesaran 400x.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Zheng *et al* tahun 2016 yang menyatakan bahwa peningkatan jumlah sel radang limfosit yang bersirkulasi akan memproduksi dan mensekresi sebagian besar faktor pro-angiogenetik dan sitokin, seperti interleukin-6, faktor nekrosis tumor, *matriks metaloprotein ase* (MMP) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular, yang berkontribusi pada perkembangan keganasan dan menyebabkan prognosis yang buruk. Peningkatan sel radang limfosit yang memiliki efek lokal dan sistemik di lingkungan mikro, dapat mencerminkan respon inflamasi baru dan berhubungan dengan prognosis yang buruk

pada kanker.¹⁸

Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Eid *et al* tahun 2019 yang menyatakan bahwa sel radang limfosit dapat mengurangi infiltrasi tumor melalui sel T yang teraktivasi, dan sel pembunuh alami, yang telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker. Disfungsi T-limfosit, sebagai salah satu jenis tumor infiltrasi limfosit yang paling umum, sehingga dapat mengakibatkan pelepasan sel tumor secara imun. Peradangan mendorong akumulasi sel supresor yang diturunkan dari myeloid dan sel T regulator (Treg), yang keduanya mengatur pengawasan dan kekebalan antitumor.¹⁹

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Bai *et al* tahun 2021 yang menyatakan bahwa tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit, termasuk kanker kolorektal, mengakumulasi sisipan dan penghapusan dalam urutan pengulangan DNA. Beban mutasi DNA yang tinggi dan mutasi frameshift yang sering pada kanker kolorektal menyebabkan produksi banyak neoantigen yang dikenali oleh sistem kekebalan yang dapat memicu infiltrasi limfosit. Infiltrasi sel radang limfosit memainkan peran penting dalam kekebalan tumor.²⁰ Peradangan kronis telah terbukti memainkan peran dalam perkembangan kanker, hal ini sesuai dengan salah satu ciri kanker kolorektal yaitu adanya infiltrasi sel radang limfosit, dimana sel radang limfosit adalah sel radang kronis.⁴

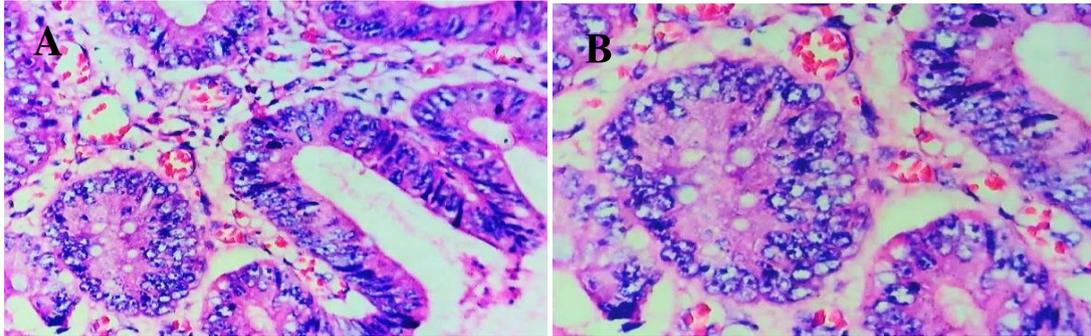
Tabel 3. Karakteristik Derajat Diferensiasi Sel pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

Derajat Diferensiasi Sel	Jumlah n (%)
Baik	22 (62,85%)
Sedang	10 (28,57%)
Buruk	3 (8,57%)
Total	35 (100%)

Berdasarkan data pada tabel 3. karakteristik derajat diferensiasi sel dari pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022, dari 35 sampel didapatkan hasil bahwa pasien kanker kolorektal yang berdiferensiasi baik yang paling banyak jumlahnya.

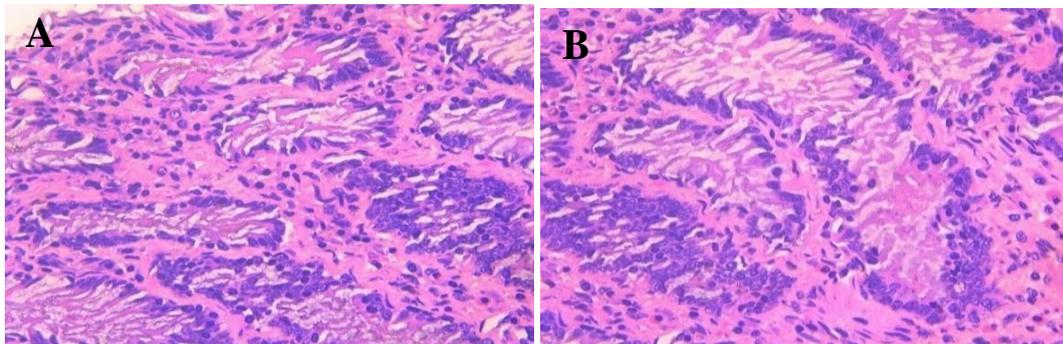
Penelitian ini sejalan dengan penelitian Muhajir dkk tahun 2017 yang mengatakan bahwa pasien yang

terdiagnosis kanker kolorektal berdiferensiasi baik, jumlahnya paling banyak dibandingkan pasien yang terdiagnosis diferensiasi sedang dan buruk.¹⁰ Penelitian Devianti dkk tahun 2019 juga mengatakan bahwa pasien kanker kolorektal yang terdiagnosis diferensiasi baik jumlahnya terbanyak dibandingkan dengan pasien yang terdiagnosis diferensiasi buruk.²¹



Keterangan: A. Perbesaran 200x, B. Perbesaran 400x.

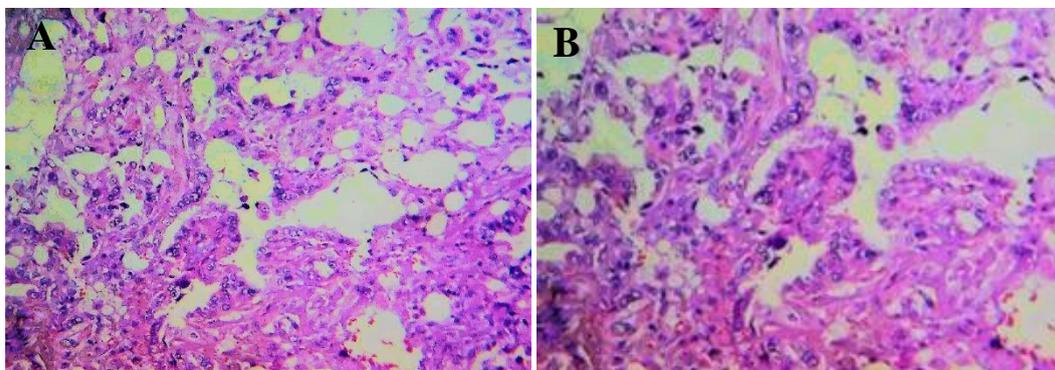
Gambar 3. Hasil Pemeriksaan Derajat Diferensiasi Sel Baik.



Keterangan:

A. Perbesaran 200x, B. Perbesaran 400x.

Gambar 4. Hasil Pemeriksaan Derajat Diferensiasi Sel Sedang.



Keterangan: A. Perbesaran 200x, B. Perbesaran 400x.

Gambar 5. Hasil Pemeriksaan Derajat Diferensiasi Sel Buruk.

Diferensiasi mengacu pada perubahan sel parenkim tumor menjadi menyerupai sel parenkim normal, baik secara morfologis maupun fisiologis. Hilangnya kapasitas diferensiasi dikaitkan dengan ciri-ciri keganasan yang terkait dengan banyak perubahan morfologis seperti pleomorfisme (perubahan bentuk dan ukuran sel), morfologi abnormal, peningkatan mitosis, dan hilangnya polaritas.¹⁰ Ini karena kanker usus besar sering dimulai sebagai polip adenoma dengan mutasi genetik. Polip ini dapat berkembang dan menyebar menjadi adenoma. Urutan ini kemudian dikenal sebagai urutan adenoma (*adenoma-carcinoma sequence*). Derajat diferensiasi histopatologi adalah faktor prognostik pada kanker kolorektal.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Marzouq *et al* tahun 2011 dalam penelitiannya mengatakan pada analisis multivariat faktor prognostik menunjukkan tingkat histologis memprediksi kelangsungan hidup. Tumor berdiferensiasi buruk dikaitkan dengan peningkatan invasi tumor ke kelenjar getah bening dan adanya metastasis ke organ lain, sehingga pada kanker kolorektal berdiferensiasi buruk prognosisnya lebih buruk.¹⁴ Penelitian yang juga dilakukan oleh Xiao *et al* tahun 2013 dalam penelitiannya juga mengatakan bahwa pasien dengan kanker kolorektal berdiferensiasi buruk memiliki tingkat kelangsungan hidup 4 tahun yang lebih buruk dibandingkan dengan kanker kolorektal berdiferensiasi baik. Hal ini dipengaruhi oleh pertumbuhan tumor infiltratif, metastasis kelenjar getah bening, dan invasi limfovaskular.²²

Penelitian yang dilakukan oleh Yamauchi *et al* tahun 2014 menjelaskan bahwa kanker kolorektal berdiferensiasi baik menunjukkan aktivitas proliferasi tumor yang rendah, pada saat tumor muncul aktivitas proliferasi yang rendah dianggap memiliki potensi keganasan tingkat rendah.²³ Penelitian yang dilakukan

Bonetti *et al* tahun 2016 menjelaskan bahwa kanker kolorektal berdiferensiasi buruk sebagai signifikan prediktor mikrometastasis tersembunyi, dimana hal ini didefinisikan sebagai deposit metastatik kecil berukuran kurang dari 2 mm dalam diameter tumor yang dapat dideteksi oleh imunohistokimia, hal ini menunjukkan bahwa derajat diferensiasi buruk secara signifikan terkait dengan adanya mikrometastasis kelenjar getah bening.²⁴

Penelitian yang juga dilakukan oleh Yolanda dkk tahun 2022 yang menyatakan bahwa kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi baik lebih banyak memproduksi *carcinoembryonic antigen* (CEA) per gram dibandingkan dengan kanker kolorektal yang berderajat diferensiasi buruk. CEA merupakan penanda tumor yang digunakan untuk pasien kanker kolorektal. Kadar CEA preoperatif memiliki nilai prognostik karena besarnya peningkatan kadar CEA berkorelasi dengan beban tumor terhadap tubuh.²⁵ Fenomena kadar CEA yang meningkat mampu mengganggu arsitektur jaringan epitel kolorektal sehingga dapat menghambat derajat diferensiasi sel tumor.²⁵ Terhambatnya derajat diferensiasi akan menekan mitosis dan menghambat invasi ke nodus limfa sehingga dapat memperlambat proses metastasis.²² Kadar CEA mengalami tren peningkatan pada pasien dengan derajat diferensiasi baik, dan dapat disimpulkan bahwa kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi baik memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan derajat diferensiasi buruk.²⁵

Tabel 4. Karakteristik Derajat Diferensiasi Sel dan Jumlah Sel Radang Limfosit pada Gambaran Histopatologi Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

Derajat Diferensiasi Sel	Jumlah Rata-Rata Sel Radang				Total
	Limfosit dalam 10/LP				
	47-100	101-154	155-208	>208	
Diferensiasi baik	13	9	0	0	22
Diferensiasi sedang	5	3	2	0	10
Diferensiasi buruk	1	1	0	1	3
Total	19	13	2	1	35

Berdasarkan tabel 4., hasil pemeriksaan rerata sel radang limfosit yang ditemukan pada pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin terbanyak yaitu derajat diferensiasi baik, berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi ditemukan 13 preparat kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi baik yang kemudian dilakukan perhitungan jumlah sel radang limfosit dan didapatkan jumlah rata-rata sel radang limfosit yaitu 47-100 sel dalam 10 lapang pandang.

Hasil ini sejalan dengan penelitian Muhajir dkk tahun 2017 bahwa pada pasien kanker kolorektal dengan diferensiasi terbanyak adalah derajat diferensiasi yang baik. Hal ini terkait dengan patofisiologi dari kanker kolorektal yaitu banyak dijumpai infiltrasi sel radang limfosit di dalam lapisan mukosa kolorektal. Alterasi sel epitel usus besar yang normal dapat terjadi pada kanker kolorektal akibat dari mutase gen p53. Hal ini dapat dilihat melalui histopatologi dari kejadian molekular.¹⁰

Penyebab lainnya adalah polip adenomatous, yang dapat berkembang menjadi kanker usus besar akibat karsinogen. Selama perkembangan tumor, banyak sitokin berbeda dan mediator inflamasi lainnya dilepaskan ke lingkungan mikro tumor dan aliran darah. Ini menyebabkan peradangan kronis pada lapisan usus besar dan rektum ditandai dengan leukosit inflamasi. Ini adalah sel prototipikal peradangan kronis.⁴

Tahun 2016, Zheng *et al* menunjukkan hasil studi yang serupa, yang mengatakan bahwa infiltrasi sel radang limfosit meningkat seiring dengan meningkatnya derajat diferensiasi sel.¹⁸ Penelitian ini dibuktikan pada tabel 5.4 pada derajat diferensiasi buruk terdapat 1 sampel dengan rata-rata sel radang limfosit >208. Penelitian lain yang mendukung hasil ini dilakukan oleh Mojarad *et al* tahun 2018 yang mengatakan bahwa infiltrasi sel radang limfosit meningkat seiring dengan meningkatnya derajat diferensiasi sel.²⁸ Hal ini dijelaskan pada penelitian Zheng *et al* tahun 2016 yang mengatakan bahwa peradangan kronis berpartisipasi dalam perkembangan tumor melalui beberapa mekanisme, termasuk inisiasi, konversi keganasan, angiogenesis, invasi, dan metastasis. Adanya respon inflamasi sistemik dapat menyebabkan hasil yang lebih buruk. Beberapa penelitian baru-baru ini difokuskan pada hubungan antara sel radang limfosit dengan kelangsungan hidup pasien kanker.¹⁸

Proses analisis data derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit langsung dilakukan uji korelasi *Rank Spearman* dikarenakan salah satu skala data pada penelitian ini adalah skala data ordinal, yaitu derajat diferensiasi sel, sehingga tidak dilakukan uji normalitas pada penelitian ini.

Tabel 5. Uji Korelasi *Rank Spearman* Derajat Diferensiasi Sel dengan Jumlah Sel Radang Limfosit pada Gambaran Histopatologi Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

Variabel Penelitian	Sig. (p value)	Koefisien Korelasi
Derajat Diferensiasi Sel	0,074	0,306
Jumlah Sel Radang Limfosit	0,074	0,306

Dari data tersebut, dua variabel uji untuk data yang diberikan adalah uji korelasi *Rank Spearman*. Studi ini berbicara tentang korelasi/hubungan yang signifikan jika nilai penanda $<0,05$. Disimpulkan pada penelitian ini bahwa tidak ada hubungan antara derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel limfosit inflamasi, karena sig kedua variabel adalah $0,074 > 0,05$.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Rozek *et al* tahun 2016 yang mengatakan bahwa ada hubungan karakteristik histopatologi dengan infiltrasi limfosit. Penelitian ini berbeda dikarenakan penelitian yang dilakukan oleh Rozek *et al* menggunakan sampel lebih banyak yaitu 2369 sampel, dibanding dengan penelitian ini yang hanya 35 sampel.²⁶

Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Novitasari dkk tahun 2017 yang mengatakan bahwa ada hubungan derajat histopatologi dengan infiltrasi limfosit dan kedalaman invasif tumor. Penelitian ini berbeda dikarenakan penelitian yang dilakukan oleh Novitasari dkk menggunakan sampel lebih banyak yaitu 37 sampel dibanding dengan penelitian ini yang hanya 35 sampel, selain itu penelitian Novitasari dkk dalam menghitung jumlah limfosit menggunakan preparat pewarnaan imunohistokimia, dan perhitungan sel radang limfosit dihitung pada daerah yang padat limfosit.²⁷ Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mojarad *et al* tahun 2018 yang mengatakan bahwa ada hubungan derajat histopatologi dengan infiltrasi limfosit. Penelitian ini berbeda dikarenakan penelitian yang dilakukan oleh Mojarad *et al* menggunakan sampel lebih banyak yaitu 281 sampel, dibanding dengan

penelitian ini yang hanya 35 sampel, selain itu penelitian Mojarad *et al* dalam menghitung jumlah limfosit menggunakan preparat pewarnaan imunohistokimia, dan perhitungan secara acak dalam seluruh lapang pandang.²⁸

Penelitian ini tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan oleh Sakti dkk tahun 2019 yang menyatakan bahwa kepadatan limfosit T CD8 tidak berhubungan dengan karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.²⁹ Hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan anatara derajat diferensiasi sel dan jumlah sel radang limfosit, tetapi dari data yang terlihat kecenderungan pada derajat diferensiasi baik memiliki rata-rata sel radang limfosit yang sedikit dibanding derajat diferensiasi yang buruk yang memiliki rata-rata sel radang yang lebih banyak.

Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu jumlah sampel; sampel penelitian yang lebih banyak (sampel multicenter) dapat membuktikan secara pasti apakah terdapat hubungan derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit, waktu penelitian yang terbatas dan jumlah lapang pandang yang digunakan pada penelitian ini, serta dalam penelitian ini jenis pewarnaan preparatnya hanya *hematoxyline eosin*, belum ada pewarnaan imunohistokimia yang ada pada slide/preparat kanker kolorektal di tempat RSUD Ulin Banjarmasin dan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat.

PENUTUP

Pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin dominan memiliki derajat diferensiasi sel baik sebanyak 22 sampel dengan pemeriksaan histopatologi. Jumlah

sel radang limfosit pada pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin rata-rata jumlahnya dominan berkisar antara 47-100/10LP. Tidak terdapat hubungan antara derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit pada gambaran histopatologi kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka diharapkan penelitian ini selanjutnya menjadi masukan untuk beberapa hal, yaitu: diharapkan untuk penelitian selanjutnya dapat menghubungkan derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel radang limfosit dengan besar sampel yang lebih banyak, sehingga dapat menentukan hasil yang bermakna. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya dapat menghubungkan derajat diferensiasi sel dengan jumlah sel lain yang terkait, contohnya sel goblet pada gambaran histopatologi kanker kolorektal. Diharapkan untuk kepentingan klinisi hasil penelitian ini bisa direkomendasikan lebih lanjut yang dapat dilakukan penelitian lanjutan tentang derajat diferensiasi suatu penyakit dengan jumlah sel yang terlibat dalam penyakit tersebut sehingga tidak terbatas hanya pada penyakit kanker kolorektal dan sel radang limfosit saja. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya dapat meneliti lebih lanjut mengenai faktor risiko lain dan lebih lengkap lagi seperti pengaruh berat badan pada pasien kanker kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suksmarini NMPW, Dewi NNA, Sumadi IWJ. Metilasi DNA dalam perkembangan kanker kolorektal. *Intisari Sains Medis*. 2018;124-30.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal For Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Rompis AY, Nyoman AD. Aspek genetik kanker kolorektal. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2020;2(3):236-45.
4. Widhyasih RM, Rahmadhanti SD, Fajrunni'mah R. Carcinoembryonic antigen (CEA) dan neutrofil-to-limfosit ratio (NLR) sebagai faktor prediktif kanker kolorektal. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan*. 2019;7(1):68-6.
5. Rahdi DR, Wibowo AA, Rosida L. Gambaran faktor risiko pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin periode April-September 2014. *Berkala Kedokteran*. 2015;11(2):221-32.
6. Auclin E, Zaanan A, Vernerey D, et al. Subgroups and prognostication in stage iii colon cancer: future perspectives for adjuvant therapy. *Ann Oncol*. 2017;28(5):958-68.
7. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic cancer and acromegaly. *Front Endocrinol Lausanne*. 2019;(10):1-9.
8. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology colon cancer. *National Comprehensive Cancer Network*. 2012;7(8):778-831.
9. Zhou X, Shang J, Liu X, et al. Clinical significance and oncogenic activity of grwd1 overexpression in the development of colon cancer. *Onco Targets Ther*. 2021;(14):1565-80.
10. Muhajir, Hanifah A, Ismet MN, Fajar AY. Gambaran karakteristik penderita kanker kolorektal di bagian patologi anatomi RSAI Bandung periode 2012-2016. *Prosiding Pendidikan Dokter*: 2017. p. 61-71.
11. Recio BA, Cagir B. Colon cancer. In *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
12. To'Bungan N, A'liyah SH, Wijayanti N, Fachiroh J. Epidemiologi, stadium, dan derajat diferensiasi kanker kepala dan leher. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*. 2015;3(1):47-52.
13. Balatif R, Lubis NDA, Yuni I. Obesitas dengan kanker kolorektal, bagaimana keterkaitan keduanya?. *Scientific Medical Journal*. 2021; 2(2):116-122.
14. Marzouq O, John S, Alex T. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer.

- Cancers. 2011;3(2):2767-2810.
15. Nikijuluw, Akyuwen G, Taihuttu YMJ. Hubungan antara faktor usia, jenis kelamin, dan obesitas dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr M. Haulussy Ambon periode 2013-2015. *Molucca Medica*.2018;11(1):61-69.
 16. Arania R, Ade UD. Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2012-2014. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*.2015;3(2):1-13.
 17. Lin JH, Zhang SM, Rexrode KM, et al. Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.2013;11(4):419-424.
 18. Zheng DC, Zheng C, Wu J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*.2016;9(1):78-90.
 19. Eid S, Hasan H, Aleem DA, et al. The impact of neutrophil to lymphocytic ratio (NLR) as a predictor of treatment outcomes in rectal cancers: a retrospective cohort study. *Journal of Cancer Therapy*.2019;10(9):755-777.
 20. Bai Z, Zhou Y, Ye Z, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy. *Frontiers in Immunology*.2021;12:1-14.
 21. Devianti L, Salmiah A. Hubungan antara beberapa faktor prognostik klinikopatologik kanker kolorektal di RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi tahun 2015-2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*.2019;8(2):269-274.
 22. Xiao H, Yoon YS, Hong SM, et al. Poorly differentiated colorectal cancers correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival. *American Journal of Clinical Pathology*.2013;140(3):341-347.
 23. Yamauchi H, Sakurai S, Tsukagoshi R, et al. A case of very well-differentiated adenocarcinoma with carcinoid tumor in the ascending colon. *International Surgery*.2014;99(2):132-136.
 24. Bonetti LR, Barresi V, Bettelli S, et al. Poorly differentiated clusters (PDC) in colorectal cancer what is and ought to be known. *Diagnostic Pathology*.2016;11(1): 1-4.
 25. Yolanda SC, Murti IS, Sawitri E. The association of age, gender, and carcinoembryonic antigen (CEA) levels with adenocarcinoma grading in patients with colorectal cancer. *Jurnal Medika Karya Ilmiah Kesehatan*. 2022;7(1): 55-61.
 26. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*.2016;108(8):1-8.
 27. Novitasari, Mulyadi K, Indrayani LPI. Hubungan derajat diferensiasi dan tingkat kedalaman invasi tumor terhadap densitas sel limfosit t cd3 dan limfosit b cd20 pada kanker kolorektal. *Majalah Patologi*.2017;26(2):48-55.
 28. Mojarad EN, Mohammadpuor S, Esafahani AT, et al. Intratumoral infiltrating lymphocytes correlate with improved survival in colorectal cancer patients: Independent of oncogenetic features. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(4): 4768-4777.
 29. Sakti A, Sulastri H, Auline S. Hubungan kepadatan limfosit t sitotoksik cd8 dengan karakteristik klinikopatologi kanker kolorektal. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 2019;2(3):149-158.