

Hubungan Kepadatan Limfosit T Sitotoksik CD8 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Adenokarsinoma Kolorektal

Adi Sakti*, Henny Sulastri, Suly Auline

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia
E-mail: aditangkari@gmail.com

ABSTRAK

Proses perkembangan tumor pada kanker kolorektal dikaitkan dengan pentingnya peranan sistem imun. Sel tumor memiliki kemampuan untuk bertahan dalam lingkungan mikrotumor, menghindari pengenalan sistem imun, dan menekan reaktivitas sistem imun. Sistem imun adaptif memiliki peranan penting khususnya limfosit T sitotoksik (CD8) yang memiliki peran dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan karakteristik klinikopatologi pada kanker kolorektal. Jenis penelitian deskriptif dengan desain serial kasus. Sampel penelitian berjumlah 41 kasus terdiri dari 19 kasus adenokarsinoma (AK), 12 kasus adenokarsinoma dengan komponen musin (ADKM), 6 kasus adenokarsinoma musinus (AM) dan 2 kasus *cribriform comedo type carcinoma* (CCTC). Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi CD8 dan dilanjutkan dengan penilaian kepadatan limfosit T CD8. Berdasarkan keempat tipe histopatologi mayoritas usia terbanyak ≥ 50 tahun, jenis kelamin laki-laki, tipe histopatologi adenokarsinoma, derajat differensiasi sedang, ukuran tumor ≥ 5 cm, lokasi tumor kolon kiri, kedalaman invasi T3 dan keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening N0 sama banyak dengan N1, tidak terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal ($p \geq 0,05$). Kepadatan limfosit T CD8 tidak berhubungan dengan karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: AK, ADKM, AM, CCTC, CD8

ABSTRACT

Association of cytotoxic CD8 T cell lymphocyte density and the clinicopathologic characteristic of colorectal cancer. Development of colorectal cancer is closely related to the role of the immune system. Cancer cells have the ability to survive in tumor microenvironment, evading immunological recognition and to suppress the reactivity of the immune system. Adaptive immune system, especially cytotoxic T Lymphocyte (CD8), plays an important role in controlling tumor development and metastasis. The objective of this study was to determine the relation between CD8 lymphocyte with the clinico-pathological characteristics in colorectal cancer patients. A descriptive analytic case series study was conducted. Forty one colorectal cancer patients included in this study. Comparison of the density of CD8 T lymphocyte among the clinico-pathological characteristics were analysed using chi square test, whereas the correlation between the two were analysed with Spearman rho correlation test. It was found that there were no difference in the CD8 expression of T lymphocytes either according to age ($p=0.131$), sex ($p=0.155$), histopathological type of the cancer cells ($p=0.069$), tumour size ($p=0.850$), tumour sites ($p=0.167$), T stadium of TNM ($p=0.508$) and the N stadium of TNM ($p=0.406$). There was no correlation between CD8 expression of the lymphocytes with the clinico-pathological characteristics of colorectal cancer patients.

Keywords: AC, AWMD, MA, CCTC, CD8

1. Pendahuluan

Kanker kolorektal merupakan penyumbang angka mortalitas dan morbiditas tinggi di seluruh dunia, hampir 10% dari seluruh angka kejadian kanker.¹⁻⁴ Data epidemiologi dunia mencatat bahwa kanker kolorektal merupakan urutan tertinggi ketiga diantara tumor ganas dan urutan keempat sebagai penyebab kematian dunia akibat kanker.⁵⁻⁸

Proses perkembangan tumor pada kanker kolorektal merupakan salah satu topik penelitian dan merupakan model terbaik dalam menggambarkan tumorigenesis sekarang ini. Sistem imun adaptif memiliki peranan penting khususnya limfosit T sitotoksik (CD8) yang memiliki peran dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis.⁹⁻¹¹

Menurut Nazelmalhosseini-Mojaradet *al* tahun 2014, infiltrasi limfosit T CD8 diperkirakan memiliki hubungan langsung dengan respon anti tumor sehingga dipercaya dapat menjadi factor prognostik pada pasien kanker kolorektal.¹² Dari penelitian-penelitian sebelumnya didapatkan bahwa adanya variasi hasil prognosis terkait hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Sebelumnya juga pernah dilakukan penelitian dari departemen kami (tidak dipublikasikan) oleh Calvin Lenawi tentang hubungan infiltrasi limfosit terhadap karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal, didapatkan hasil hanya terdapat hubungan signifikan pada tipe histopatologi dan derajat differensiasi, sedangkan pada ukuran tumor, lokasi tumor, kedalaman invasi tumor dan keterlibatan metastasis pada KGB tidak terdapat hubungan dengan kepadatan limfosit. Hal ini menjadi latar belakang untuk mempelajari hubungan tersebut melalui sebuah penelitian guna untuk menambah informasi dan referensi

mengenai hubungan tersebut yang dikaitkan dengan prognosis yang mempengaruhi *outcome* dari penyakit kanker kolorektal, khususnya di bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr.Mohammad Hoesin Palembang.

2. Metode

Penelitian dilakukan pada 41 sampel pasien terdiri dari adenokarsinoma 19 sampel (AK), adenokarsinoma dengan komponen musin 12 sampel (ADKM), adenokarsinoma musinus 6 sampel (AM) dan *cribriform comedo type carcinoma* 4 sampel (CCTC) di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2016 sampai 31 Agustus 2017. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*. Penelitian ini adalah deskriptif dengan desain serial kasus. Sampel penelitian adalah arsip preparat hematoksilin dan eosin dan blok parafin/ *formalin fixed paraffin embedded* (FFPE). Sampel penelitian kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi primer monoklonal CD8 klon 144B.

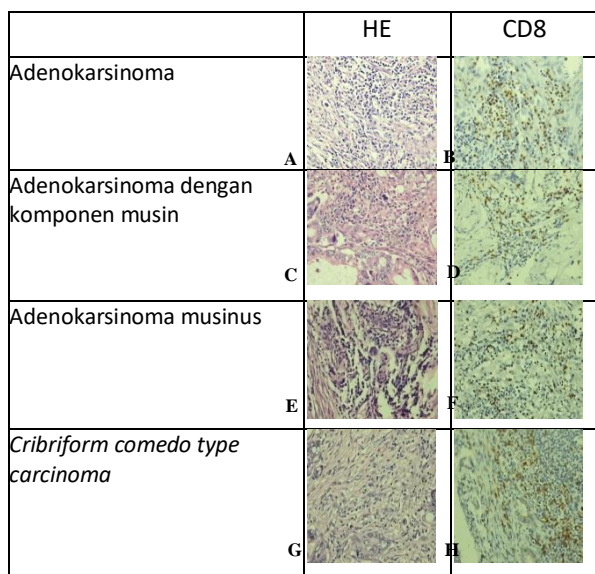
Evaluasi ekspresi CD8 dilakukan sebagai berikut: Pertama, ekspresi CD8 diamati menggunakan pembesaran lemah (40x) terlebih dahulu untuk melihat distribusi sel yang terpulas positif. Selanjutnya diamati dengan pembesaran kuat (400x) untuk melihat intensitas pewarnaan pada sel yang terpulas positif. Persentasi sel yang terpulas positif di-hitung pada 5 lapangan pandang pembesaran kuat dengan program *imageJ*. Kemudian dilakukan penilaian rerata kepadatan CD8 secara manual. Nilai rerata didapatkan dari jumlah sel yang terpulas positif dibagi jumlah area yang dihitung.

Selanjutnya data yang diperoleh dianalisa menggunakan SPSS versi 22.0 untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi, meliputi usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, derajat differensiasi,

ukuran tumor, lokasi tumor, kedalaman invasi (T pada stadium TNM) dan keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening (N pada stadium TNM).

3. Hasil

Karakteristik kepadatan limfosit T CD8 pada klinikopatologi subyek penelitian. Seperti yang dapat dilihat pada tabel 1, usia pasien terbanyak pada penelitian ini yaitu ≥ 50 tahun sebanyak 26 kasus (63,4%), jenis kelamin laki-laki 27 kasus (65,9%), tipe histopatologi adenokarsinoma 19 kasus (46,3%), derajat differensiasi sedang 24 kasus (58,5%), ukuran tumor ≥ 5 cm 27 kasus (65,9%), lokasi tumor kolon kiri 19 kasus (46,3%), kedalaman invasi T3 20 kasus (48,8%) dan keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening sama banyak antara N0 dan N1, masing-masing 16 kasus (39%).



Gambar 1 Gambaran mikroskopik HE dan ekspresi CD8 (pembesaran 400x)

Pada penelitian ini mayoritas kepadatan tinggi limfosit T CD8 usia ≥ 50 tahun, jenis kelamin laki-laki, tipe histo-patologi adenokarsinoma, dengan derajat differensiasi sedang, ukuran tumor ≥ 5 cm, lokasi tumor kolon kiri, dengan kedalaman invasi tumor T3, dan keterlibatan metastasis

pada kelenjar getah bening N0. Setelah dilakukan uji *chi square* hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna (p -value $> 0,05$) antara kepadatan limfosit T CD8 dengan klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Tabel 1. Karakteristik kepadatan limfosit T CD8 pada klinikopatologi subyek penelitian

Variabel	Frekuensi (%)	Kepadatan		P-value
		Tinggi (%)	Rendah (%)	
Usia				1,000*
- ≥ 50 tahun	26 (63,4)	13 (31,7)	13 (31,7)	
- < 50 tahun	15 (36,6)	7 (17,1)	8 (19,5)	
Jenis Kelamin				0,828*
- Laki-laki	27 (65,9)	14 (34,1)	13 (31,7)	
- Perempuan	14 (34,1)	6 (14,6)	8 (19,5)	
Tipe Histopatologi				0,828*
- AK	19 (46,3)	10 (24,4)	9 (21,9)	
- ADKM	12 (29,3)	7 (17,1)	5 (12,2)	
- AM	6 (14,6)	1 (2,44)	5 (12,2)	
- CCTC	4 (9,8)	2 (4,88)	2 (4,88)	
Derajat Differensiasi				0,127*
- Baik	3 (7,3)	3 (7,3)	0 (0)	
- Sedang	24 (58,5)	12 (29,2)	12 (12,2)	
- Buruk	14 (34,1)	5 (12,2)	9 (21,9)	
Ukuran Tumor				0,659*
- ≥ 5 cm	27 (65,9)	12 (29,2)	15 (36,6)	
- < 5 cm	14 (34,1)	8 (19,5)	6 (14,6)	
Lokasi Tumor				0,654*
- Kolon Kiri	19 (46,3)	8 (19,5)	11 (26,8)	
- Kolon Kanan	10 (24,2)	6 (14,6)	4 (9,7)	
- Rektum	12 (29,3)	6 (14,6)	6 (14,6)	
Kedalaman Invasi (TNM)				0,723*
- T2	2 (2,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	
- T3	20 (48,8)	11 (26,8)	9 (21,9)	
- T4	9 (22)	8 (19,5)	11 (26,8)	
Keterlibatan metastasis pada KGB (TNM)				0,352*
- N0	16 (39)	10 (24,4)	6 (14,6)	
- N1	16 (39)	6 (14,5)	10 (24,4)	
- N2	9 (22)	4 (9,7)	5 (12,2)	

Hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan klinikopatologi subyek penelitian. Kepadatan limfosit T CD8 pada subyek penelitian ini seluruhnya terdistribusi normal (*Shapiro-Wilk* $p > 0,007$). Nilai rerata (mean) dari kepadatan limfosit T CD8 pada seluruh subyek penelitian ini adalah $27,25 \pm 15,95$ dengan rentang 0,6 – 66,8, dan nilai 27 ini dijadikan *cut off point* dalam menentukan tinggi rendahnya kepadatan limfosit T CD8. Jika nilai rerata (mean) diatas 27 maka dikategorikan kepadatan tinggi, dan apabila nilai rerata (mean) dibawah 27 dikategorikan kepadatan rendah.

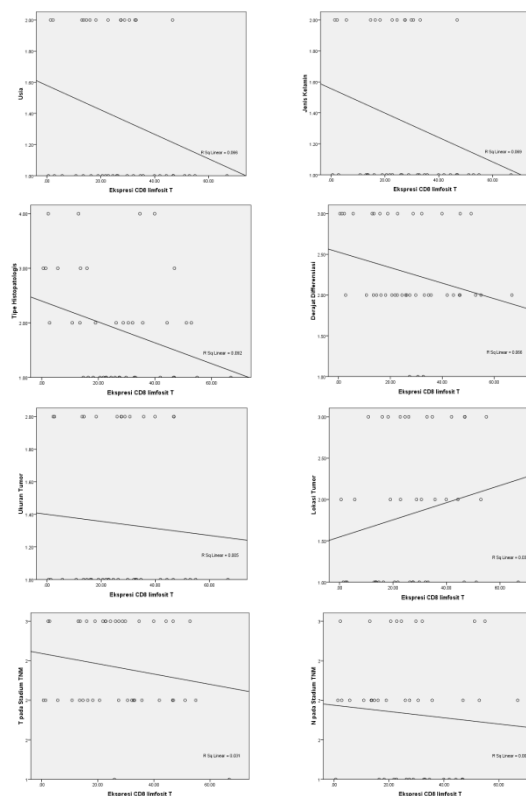
Uji *Spearman* dilakukan untuk menilai hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal. Pada penelitian ini didapati hasil (tabel 2) tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, derajat differensiasi, ukuran tumor, lokasi tumor, kedalaman invasi, keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening.

Tabel 2. Hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal

Variabel	Kepadatan		r*	P**
	Tinggi	Rendah		
Usia			-	0,131
- ≥50 tahun	13	13	0,240	
- <50 tahun	7	8		
Jumlah	20	21		
Jenis Kelamin			-	0,155
- Laki-laki	14	13	0,226	
- Perempuan	6	8		
Jumlah	20	21		
Tipe Histopatologi			-	0,069
- AK	10	9	0,287	
- ADKM	7	5		
- AM	1	5		
- CCTC	2	2		
Jumlah	20	21		
Derajat Diferensiasi			-	0,070
- Baik	3	0	0,286	
- Sedang	12	12		
- Buruk	5	9		
Jumlah	20	21		
Ukuran Tumor			-	0,850
- ≥5 cm	12	15	0,030	
- < 5 cm	8	6		
Jumlah	20	21		
Lokasi Tumor			0,220	0,167
- Kolon Kiri	8	11		
- Kolon Kanan	6	4		
- Rektum	6	6		
Jumlah	20	21		
Kedalaman Invasi			-	0,508
- T2	1	1	0,106	
- T3	11	9		
- T4	8	11		
Jumlah	20	21		
Keterlibatan Metastasis pada KGB			-	0,406
- N0	10	6	0,133	
- N1	6	10		
- N2	4	5		
Jumlah	20	21		

Sebaran pada diagram tebar (Gambar 2) menunjukkan tidak terdapat hubungan

antara kepadatan limfosit T CD8 dengan klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.



Gambar 2. Diagram tebar kepadatan limfosit T CD8 dengan klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal

4. Pembahasan

Usia merupakan factor risiko yang penting dalam perkembangan kanker kolorektal. Kasus kanker kolorektal masih didominasi oleh orang berusia lebih dari 65 tahun.⁷ Pada penelitian ini mayoritas kasus adenokarsinoma kolorektal terjadi pada kelompok usia ≥50 tahun pada 26 pasien (63,4%), dengan kepadatan limfosit T CD8 yang tinggi. Tetapi dari uji statistik menunjukkan hasil tidak terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan usia (*p-value* 0,131). Hal ini sesuai dengan penelitian Haggard tahun 2009 yang menyatakan pasien kanker kolorektal dengan usia >50 tahun lebih banyak dibandingkan pasien dengan usia <50 Tahun.⁴ Koelezer dkk tahun 2014 juga menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan

usia (*p-value* 0,876).¹³ Turner JR tahun 2014 menyatakan bahwa keganasan tumor meningkat seiring bertambahnya umur, dimana puncak insiden kanker kolorektal terjadi pada usia 60-70 tahun dan jarang dijumpai pada usia <40 tahun, kecuali pasien dengan predisposisi genetik atau dengan kondisi seperti peradangan usus kronik, colitis ulseratif dan sindroma polyposis.⁶ Pertambahan usia, gaya hidup yang tidak sehat dan obesitas merupakan factor risiko penyebab terjadinya kanker kolorektal, hal ini berhubungan dengan akumulasi zat karsinogenesis yang terserap dalam tubuh.¹⁴

Tahun 2012 kejadian kanker kolorektal di Indonesia sebanyak 17.000 kasus pada laki-laki, dan sekitar 12000 kasus pada wanita.¹⁵ Penelitian ini menemukan pasien adenokarsinoma kolorektal yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dari pada perempuan dengan mayoritas kepadatan limfosit T CD8 yang tinggi, dan dari uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan jenis kelamin (*p-value* 0,155). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Cai bin dkk, kanker kolorektal dijumpai (59,5%) yang berjenis kelamin laki-laki.¹⁶ Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Koelezer dkk tahun 2014 yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan jenis kelamin (*p-value* 1,0). Paparan factor risiko (contohnya perokok) dan hormone kelamin merupakan faktor yang mempengaruhi kejadian kanker kolorektal.¹⁷ Menurut penelitian Lin dkk tahun 2013, banyaknya kejadian kanker kolorektal pada laki-laki berhubungan dengan tingkat estradiol. Estradiol dalam jumlah normal berfungsi untuk spermatogenesis dan fertilitas. Namun jika jumlah estradiol berlebihan dapat menghambat sekresi protein *gonadotropin* yang selanjutnya akan mengurangi sekresi testosteron. Jumlah

testosteron yang rendah memiliki hubungan dengan meningkatnya risiko kanker kolorektal.¹⁸

Globocan pada tahun 2012 menyatakan 90% dari insiden kanker kolorektal merupakan tipe histopatologi adenokarsinoma.¹⁹ Tipe histopatologi adenokarsinoma paling banyak dijumpai pada penelitian ini, dengan mayoritas kepadatan limfosit T CD8 yang tinggi, dan dari uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan tipe histopatologi (*p-value* 0,069). Safeea dkk tahun 2012 dan Dolatkah dkk tahun 2015 juga mendapatkan hal yang sama, dimana gambaran tipe histopatologi terbanyak adalah adenokarsinoma sebanyak 50,3%.^{20,21} Penelitian ini juga tidak berbeda jauh dengan penelitian Hugen dkk tahun 2016 yang mendapatkan 85% pasien kanker kolorektal yang dijumpai merupakan adenokarsinoma sesuai juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Koelzer dkk tahun 2014 mendapatkan kesimpulan bahwa tidak ada hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan tipe histopatologi (*p-value* 0,112).^{13,22,23} Sedangkan pada penelitian Lenawi C tahun 2017 yang menggunakan sampel yang sama dengan penelitian ini mendapatkan kesimpulan berbeda, bahwa terdapat hubungan signifikan antara kepadatan limfosit dengan tipe histopatologi (*p-value* 0,004). Hasil yang berbeda itu karena pada penelitian ini menilai kepadatan limfosit T CD8 dari preparat yang telah diproses imunohistokimia menggunakan antibodi CD8, sementara penelitian Lenawi C menilai kepadatan limfosit secara keseluruhan dari preparat dengan pewarnaan hematoxilin eosin (HE). Seperti kita ketahui limfosit T CD8 merupakan salah satu dari subset limfosit secara keseluruhan. Jadi kemungkinan yang terlihat pada penelitian Lenawi C itu adalah subset lain dari limfosit selain limfosit T CD8. Perlu penelitian

lebih lanjut untuk mengambil kesimpulan pasti hal tersebut.

Meskipun dari hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan tipe histopatologi, tetapi dari data terlihat kecenderungan adenokarsinoma musinus memiliki gambaran kepadatan limfosit T CD8 yang mayoritas rendah. Seperti diketahui bahwa adenokarsinoma musinus memiliki prognosis yang buruk. Perlu sampel lebih banyak untuk membuktikan secara pasti apakah terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan prognosis pada pasien adenokarsinoma kolorektal.

Menurut *World Health Organization* (2010), derajat differensiasi adenokarsinoma kolorektal ditentukan berdasarkan morfologi kelenjar, dan dibagi menjadi differensiasi baik, sedang, dan buruk.²⁴ Pada penelitian ini terbanyak pada pasien dengan derajat differensiasi sedang, dengan mayoritas kepadatan limfosit T CD8 yang tinggi, dan dari uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan derajat differensiasi (*p-value* 0,070).

Sesuai dengan penelitian Fleming dkk tahun 2012 menyatakan bahwa adenokarsinoma kolorektal sekitar 70% didiagnosis dengan diferensiasi sedang²⁵, hasil yang tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan oleh Domingo dkk tahun 2013 dengan menggunakan sampel pasien sebanyak 906 pasien. Penelitian tersebut menunjukkan pasien karsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang sebanyak 725 pasien (82%), Sedangkan pada penelitian Lenawi C tahun 2017 mengatakan terdapat hubungan signifikan antara kepadatan limfosit dengan derajat differensiasi (*p-value* 0,0021).⁸ Seperti pada tipe histopatologi, perbedaan hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Lenawi C disebabkan karena pada penelitian ini menilai kepadatan

limfosit T CD8 sedangkan penelitian Lenawi C menilai kepadatan limfosit secara keseluruhan.

Meskipun dari hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan derajat differensiasi, tetapi dari data terlihat kecenderungan pada derajat differensiasi baik memiliki gambaran kepadatan limfosit T CD8 yang mayoritas tinggi, begitu juga sebaliknya pada derajat differensiasi buruk memiliki gambaran kepadatan limfosit T CD8 yang mayoritas rendah. Perlu sampel lebih banyak untuk membuktikan secara pasti apakah terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan prognosis pada pasien adenokarsinoma kolorektal.

Pada penelitian ini didapatkan ukuran tumor ≥ 5 cm adalah yang terbanyak dengan mayoritas kepadatan limfosit T CD8 yang rendah, dan dari hasil uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan ukuran tumor (*p-value* 0,850). Sesuai dengan hasil penelitian Lenawi C tahun 2017 yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit dengan ukuran tumor (*p-value* 1,000)⁸ dan penelitian Mohamed dkk tahun 2016, terdapat 35 dari 56 pasien memiliki ukuran tumor ≥ 5 cm (62,5%), serta penelitian Zhi-wei dan Jin tahun 2012, terdapat 176 pasien (51%) dengan ukuran tumor ≥ 5 cm dari total 345 pasien karsinoma kolorektal.^{26,27} Hal ini menunjukkan bahwa banyaknya pasien karsinoma kolorektal yang datang ke rumah sakit dengan ukuran tumor yang sudah besar, karena biasanya penderita kanker kolorektal tidak merasakan gejala atau dengan gejala yang tidak begitu jelas. Kebanyakan pasien-pasien yang terdiagnosis stadium awal karsinoma kolorektal ditemukan tidak sengaja melalui pemeriksaan fisik rutin. Gejala karsinoma kolorektal itu akan timbul jika pertumbuhan tumor sudah ke dalam

lumen atau metastasis ke organ terdekat. Gejala-gejala seperti konstipasi, perdarahan saluran cerna bawah, dan nyeri pada bagian perut merupakan gejala-gejala yang paling sering dikeluhkan pasien.²⁸

Meskipun dari hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan ukuran tumor, tetapi dari data terlihat pada ukuran tumor ≥ 5 cm kecenderungan memiliki gambaran kepadatan limfosit T CD8 yang mayoritas rendah. Perlu sampel lebih banyak untuk membuktikan secara pasti apakah terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan ukuran tumor.

Pada penelitian ini didapati mayoritas pasien adenokarsinoma kolorektal terjadi kolon kiri dengan kepadatan limfosit T CD8 yang rendah dan dari hasil uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan lokasi tumor (p -value 0,167). Sejalan dengan hasil penelitian Lenawi C tahun 2017 yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit dengan lokasi tumor (p -value 0,377).⁸ Sesuai juga dengan penelitian Märkl B tahun 2016 yang mendapatkan hasil terbanyak berada di lokasi kolon kiri sebesar 70%.²⁹ Tetapi penelitian Jakubowska dkk tahun 2017 menemukan bahwa lokasi tumor yang paling dominan berada pada rektum 51,25%, lalu kolon kiri sebesar 36,25% dan kolon kanan sebesar 12,5%.³⁰ Sementara pada penelitian Koelzer dkk tahun 2014 menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan lokasi tumor (p -value 0,733).¹³

Kedalaman invasi tumor merupakan suatu hal yang penting dalam menentukan prognostis pasien. Invasi tumor ke submukosa mengakibatkan infiltrasi ke pembuluh darah dan pembuluh limfe yang selanjutnya metastasis ke kelenjar getah bening dan organ sekitar. Penentuan

kedalaman invasi dan batas sayatan pasca tindakan operatif sangat penting dalam pencegahan resiko rekurensi karsinoma kolorektal.³¹ Dari penelitian ini didapatkan pasien dengan tumor yang telah menginvasi subserosa (T3) paling banyak ditemukan dengan kepadatan limfosit T CD8 yang tinggi. Dari hasil uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan kedalaman invasi tumor (p -value 0,508). Sesuai dengan hasil penelitian Lenawi C tahun 2017 yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit dengan kedalaman invasi tumor (p -value 0,232).⁸ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Koelzer dkk tahun 2014, menyatakan terdapat hubungan signifikan kepadatan limfosit T CD8 dengan kedalaman invasi tumor pada pemeriksaan di intra tumor (p -value $< 0,0001$), tetapi tidak terdapat hubungan pada pemeriksaan stroma tumor (p -value 0,297).¹³ Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Huh JW tahun 2012 yang menemukan 434 (79%) pasien kanker kolorektal dengan kategori T3 dan T4 dari 546 pasien, sama halnya seperti ukuran tumor kebanyakan pasien karsinoma kolorektal baru datang berobat setelah berada pada stadium lanjut, karena pada karsinoma kolorektal pada stadium awal tidak merasakan gejala.³²

Meskipun dari hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan kedalaman invasi tumor (T pada stadium TNM), tetapi dari data terlihat kecenderungan T4 memiliki gambaran kepadatan limfosit T CD8 yang mayoritas rendah. Seperti diketahui bahwa T4 pada stadium TNM memiliki prognosis yang buruk. Perlu sampel lebih banyak untuk membuktikan secara pasti apakah terdapat hubungan kepadatan limfosit T CD8 dengan prognosis pada pasien adenokarsinoma kolorektal.

Adanya keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening merupakan faktor penting yang berhubungan dengan prognostik pasien karsinoma kolorektal. Pada pasien karsinoma kolorektal tanpa keterlibatan metastasis di kelenjar getah bening memiliki angka *five-year survival* sekitar 70%-80%.⁶ Pada penelitian ini didapati banyaknya pasien dengan status keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening NO dan N1 sama banyak, dengan mayoritas kepadatan limfosit yang tinggi pada NO dan dari hasil uji statistik didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening (*p-value* 0,406). Sesuai dengan hasil penelitian Lenawi C tahun 2017 yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit dengan keterlibatan metastasis kelenjar getah bening (*p-value* 1,000).⁸ Penelitian Gulubova dkk tahun 2013 yang menyimpulkan bahwa kategori NO ditemukan paling banyak ditemukan, sebesar (62,4%).³³ Pada penelitian Koelzer dkk tahun 2014 mengungkapkan bahwa infiltrasi limfosit T CD8 di stroma tumor (CD8s) tidak memiliki hubungan dengan kategori keterlibatan metastasis pada KGB (*p-value*=0,8588), tetapi infiltrasi CD8 di intra tumor kolorektal (CD8i) memiliki hubungan yang signifikan dengan kategori keterlibatan metastasis pada KGB (*p-value*=0,0015).¹³

Meskipun dari hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara kepadatan limfosit T CD8 dengan keterlibatan metastasis pada kelenjar getah bening (N pada stadium TNM), tetapi dari data terlihat kecenderungan NO memiliki gambaran kepadatan limfosit T CD8 yang mayoritas tinggi. Seperti diketahui bahwa NO memiliki prognosis yang baik. Perlu sampel lebih banyak untuk membuktikan secara pasti apakah terdapat hubungan kepadatan

limfosit T CD8 dengan prognosis pada pasien adenokarsinoma kolorektal.

5. Kesimpulan

Kepadatan limfosit T CD8 tidak berhubungan dengan karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Daftar Pustaka

1. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016;7(3):105-14
2. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(3):195-203
3. Kolligs FT. Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visc Med* 2016;32(5):158-64
4. Hagggar, Fatimah A, Robin P, Boushley. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(4):191-7
5. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Brit Med J* 2017;66(24):683-91
6. Turner JR. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and cotran pathologic basic of disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.p810-14
7. Siegel, Rebecca L, Stacey A, Fedewa, Reinier G. Meester S, et al. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2017;65(3):177-93
8. Lenawi C. Hubungan kepadatan infiltrasi sel radang limfosit dengan klinikopatologi karsinoma kolorektal. Unpublished tesis type. Palembang: Unsri; 2017
9. Zeestraten ECM, Hoesel AQV, Speetjens FM, Menon AG, Putter H, Van de Velde CJH, et al. FoxP3- dan CD8-positive

- infiltrating immune cells together determine clinical outcome in colorectal cancer. *Cancer Microenviron* 2013;6(1):31-39
10. Turksma AW, Coupe VMH, Shamier MC, Lam KLH, Weger VA, Belien JAM, et al. Extent and location of tumor-infiltrating lymphocytes in microsatellite-stable colon cancer predict outcome to adjuvant active specific immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;22(2):346-56
 11. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Nakao S, Matsutani S, et al. The prognostic significance of the tumor-infiltrating programmed cell death-1⁺ to CD8⁺ lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2017;37(8):4165-72
 12. Nazemalhosseini E, Mojarad, Azimzadeh P, Kuppen PJ. Prognostic value of tumor infiltrating immune cells in patients with colorectal cancer. *Transl Gastrointest Cancer* 2014;3(4):141-3
 13. Koelzer VH, Lugli A, Dawson H, Hädrich M, Berger MD, Borner M, et al. CD8/CD45RO T-cell infiltration in endoscopic biopsies of colorectal cancer predicts nodal metastasis and survival. *J Transl Med* 2014;12(1):1-10
 14. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA surgery* 2015;150(1):17-22
 15. Dinas kesehatan provinsi sumatera selatan. 2015. Profil kesehatan provinsi sumatera selatan. Dinas kesehatan provinsi sumatera selatan, Palembang, p 55-56
 16. Bin Cai, Mu-Yong Wang, Kai Liao, Yan Song Xu. Distribution characteristic of 3.369 chinese colorectal cancer – gender, age, location and tumor size during colonoscopy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15 (20): 8951-55
 17. Oshima CT, Iriya K, Forones NM. Ki-67 as a prognostic marker in colorectal cancer but not in gastric cancer. *Neoplasma* 2005;52(5):420-24
 18. Lin JH, Zhang SM, Rexrode KM, Manson JE, Chan AT, Wu K, et al. Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):419-24
 19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dishit R, Eser S, Mathers C, et al. *Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. IARC cancer base 2012;136(5):359-86*
 20. Dolatkah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Kermani IA, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in Iran: molecular epidemiology and screening strategies. *J Cancer Epidemiol*;2015.p1-10
 21. Safaee A, Fatemi SR, Ashtari S, Vahedi M, Dehkordi BM, Zali MR. Four years incidence rate of colorectal cancer in Iran: a survey of national cancer registry data— implications for screening. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(6):2695–98
 22. Hugen N, Brown G, Jones RG, Johannes HW, Nagtegaal IG. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(6): 361-69
 23. Hugen N, Verhoeven RH, Lemmens VE, Elferink MA, Radema SA, Nagtegaal ID. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int. J Cancer* 2015;136(14):333–39
 24. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours

- of the digestive system. 4th ed. France: IARC; 2010.p131-64
25. Fleming, Matthew, Ravula S, Sergei F, Tatishchev, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):153
26. Mohamed H, Kamel W, Yossef T, Hammam M. Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Neovascularization with Colorectal Carcinoma: a Pilot Study. *J Clin Oncol* 2016;1(15):455-71
27. Zhi-wei Z, Jin G. Influence of Tumor Size on the Prognosis in Patients with Colon Cancer. *Chin J. Gastrointest Surg* 2012;15(5):620-33
28. Niederhuber, John E. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.p1285-6
29. Markl B, Wieberneit J, Kretsinger H, Mayr P, Anthuber M, Arnholdt HM, et al. Number of intratumoral T lymphocytes is associated with lymph node size, lymph node harvest, and outcome in node-negative colon cancer. *Am J Clin Pathol* 2016;145(6):826-36
30. Jakubowska, Kisielewski K, Kanczuga-Koda LW, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocyte in colorectal carcinoma. *Oncol Lett* 2017;14(6):6421-32
31. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *J Pathol* 2011;3(2): 2767-810
32. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 2012;147(4):366-72
33. Gulubova M., Ananiev J, Yovchev Y, Julianov A, Karashmalakov A, Vlaykova T. The Density of Macrophages in Colorectal Cancer is Inversely Correlated to TGF- β 1 Expression and Patients' Survival. *J Clin Oncol* 2013;44(6):679-92