

Grading Tumor Pasien Adenocarcinoma Colorectal di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2015

Farah Faza Aulia*, Meike Rachmawati, Amri Junus

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*farahfazaulia@gmail.com, meikerachmawati@gmail.com, aj.bedah@yahoo.com

Abstract. Colorectal adenocarcinoma is the third most common malignancy case in the world after lung and breast cancer with an incidence of 10.2%. In Asia, the incidence of colorectal adenocarcinoma was 957,896 cases (50.8%) with a very high mortality rate at 461,422 cases (52,4%) in 2018. Colorectal adenocarcinoma ranked third for the most common cancer in Indonesia. The pathological prognostic factors of colorectal adenocarcinoma consist of site, size, degree of penetration, lymph node and distant metastasis, histopathological variants, tumor differentiation grading, and lymphovascular invasion. This study aimed to determine the tumor differentiation grading characteristics of colorectal adenocarcinoma patients at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung. The method used in this study was a cross-sectional descriptive analysis using medical records of colorectal adenocarcinoma patients obtained from the Department of Pathology Anatomy of Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung. 64 cases that met the inclusion criteria were found. This study showed that the proportion of moderately differentiated tumor cases (54%) was slightly more significant than well-differentiated ones (46%) and there was no patient with poorly differentiated tumor. It may be caused by the most common molecular pathway of colorectal adenocarcinoma being chromosomal instability which tend to have better tumor grading than other pathways. This study has some similarities and differences with the previous studies. In conclusion, most colorectal adenocarcinoma patients have moderately differentiated tumor grading.

Keywords: *Colorectal Adenocarcinoma, Tumor Grading.*

Abstrak. *Adenocarcinoma colorectal* merupakan kasus keganasan ketiga terbanyak di dunia setelah kanker paru dan payudara dengan angka kejadian 10,2%. Di Asia, insidensi *adenocarcinoma colorectal* adalah 957.896 kasus (50,8%) dengan angka kematian yang sangat tinggi yaitu 461.422 kasus (52,4%) pada tahun 2018. *Adenocarcinoma colorectal* menempati urutan ketiga kanker terbanyak di Indonesia. Faktor prognostik patologis *adenocarcinoma colorectal* terdiri dari lokasi, ukuran, derajat penetrasi, metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, varian histopatologi, *grading* diferensiasi tumor, dan invasi limfovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran *grading* diferensiasi tumor pasien *adenocarcinoma colorectal* di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Metode penelitian ini adalah analisis deskriptif potong lintang menggunakan rekam medis pasien *adenocarcinoma colorectal* yang diperoleh dari Bagian Patologi Anatomi RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pada penelitian ini ditemukan 64 kasus yang memenuhi kriteria inklusi. Studi ini menunjukkan proporsi kasus tumor berdiferensiasi sedang (54%) sedikit lebih besar dibandingkan kasus tumor berdiferensiasi baik (46%) dan tidak ditemukan kasus dengan tumor diferensiasi buruk. Hal ini dapat dipengaruhi oleh jalur molekuler yang sering terjadi pada *adenocarcinoma colorectal* merupakan ketidakstabilan kromosom (CIN) yang cenderung memiliki derajat diferensiasi tumor yang lebih baik dibanding dengan jalur molekuler lain. Hasil penelitian ini memiliki hasil yang serupa dan berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Kesimpulannya, sebagian besar pasien *adenocarcinoma colorectal* memiliki *grading* tumor berdiferensiasi sedang.

Kata Kunci: *Adenocarcinoma Colorectal, Grading Tumor.*

A. Pendahuluan

Adenocarcinoma colorectal adalah tumor ganas yang tumbuh di jaringan epitel kolon dan rectum.¹ *Adenocarcinoma colorectal* merupakan kasus keganasan ketiga terbanyak di dunia setelah kanker paru dan payudara dengan insidensi sebanyak 10,2% pada tahun 2018. Insidensi *adenocarcinoma colorectal* di Asia cukup tinggi, yaitu mencapai 957.896 kasus (51,8%) pada tahun 2018.^{2,3} Di Indonesia, *adenocarcinoma colorectal* merupakan kasus keganasan ketiga terbanyak dengan prevalensi usia pasien lebih muda dibanding dengan negara maju, yaitu sekitar lebih dari 30% kasus pasien berusia kurang dari 40 tahun.⁴ *Adenocarcinoma colorectal* juga memiliki tingkat mortalitas sebesar 9,2% dan menjadi penyebab tertinggi kedua kematian akibat keganasan di dunia walaupun terdapat perbedaan di beberapa wilayah secara geografis.² Insidensi *adenocarcinoma colorectal* di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2017 sebanyak 212 kasus.⁵ Angka mortalitas *adenocarcinoma colorectal* di Indonesia masih cukup tinggi mencapai 9,5% kematian akibat adenokarsinoma pada tahun 2018.⁶ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan peningkatan insidensi sebesar 77% dan mortalitas sebesar 80% pada tahun 2030.⁷

Faktor prognosis *adenocarcinoma colorectal* yang dapat memengaruhi kelangsungan hidup pasien dapat dibagi menjadi faktor demografis serta faktor klinis dan patologis. Faktor klinis dan patologis merupakan faktor penting dalam penegakkan diagnosis dini, penentuan penatalaksanaan penyakit, dan penentuan luaran pasca-operasi pasien *adenocarcinoma colorectal*. Faktor tersebut meliputi lokasi tumor, ukuran tumor, derajat penetrasi dinding usus, metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, *grading* diferensiasi tumor, serta tipe histopatologis tumor.^{8,9}

Grading tumor adalah derajat diferensiasi sel tumor pada adenokarsinoma yang secara umum terbagi menjadi derajat rendah jika diferensiasi sel masih baik (berdiferensiasi baik dan sedang) dan derajat tinggi jika diferensiasi sel sudah buruk (berdiferensiasi buruk dan tidak berdiferensiasi). WHO menetapkan klasifikasi *grading* tumor berdasar atas derajat pembentukan kelenjar yang terbagi menjadi empat derajat, yaitu berdiferensiasi baik (derajat satu) yang ditandai dengan jumlah pembentukan kelenjar sebanyak >95%, berdiferensiasi sedang (derajat dua) yang ditandai dengan jumlah pembentukan kelenjar sekitar 50–95%, berdiferensiasi buruk (derajat tiga) yang ditandai dengan jumlah pembentukan kelenjar sekitar 5–50%, dan tidak berdiferensiasi (derajat empat) yang ditandai dengan jumlah pembentukan kelenjar pada tumor sebanyak <5%.^{10,11,12} Menurut penelitian Vasile dkk.¹³, *grading* diferensiasi tumor derajat satu memiliki sintasan atau tingkat ketahanan hidup terbaik (90%), sedangkan sintasan pasien derajat dua sebesar 64,62%, sintasan pasien derajat tiga hanya sebesar 36,84%, dan pasien derajat empat memiliki sintasan terburuk.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis gambaran *grading* tumor pasien *adenocarcinoma colorectal* di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan desain penelitian potong lintang (*cross-sectional*).¹⁴ Penelitian ini dilakukan di Bagian Patologi Anatomi RS Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Februari–November 2021. Populasi penelitian ini adalah seluruh rekam medis pasien yang terdiagnosis *adenocarcinoma colorectal* yang tercatat di Bagian Patologi Anatomi RS Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Januari sampai 31 Desember 2015. Penelitian diawali dengan persetujuan etik penelitian dan perizinan pengambilan data rekam medis pasien kepada Direktur RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, lalu dilakukan pengambilan data dan data dimasukkan (input) ke perangkat lunak untuk dilakukan analisis data.

Metode pengambilan data atau sampel yang digunakan adalah teknik total sampling dengan mengambil seluruh sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi dari rekam medis pasien pada periode 1 Januari–31 Desember 2015. Variabel yang diteliti adalah *grading* tumor menggunakan klasifikasi yang ditetapkan WHO, yaitu berdiferensiasi baik (derajat satu), berdiferensiasi sedang (derajat dua), dan berdiferensiasi buruk (derajat tiga). Uji analisis yang dilakukan berupa analisis univariat dengan menghitung jumlah, persentase (proporsi), dan 95% indeks kepercayaan (95% IK) dari karakteristik *grading*

tumor pasien *adenocarcinoma colorectal*. *Tools* atau alat yang digunakan untuk melakukan analisis data adalah *Microsoft Excel* 2019 versi 2110. Hasil penelitian ditampilkan dalam bentuk tabel dan diagram.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

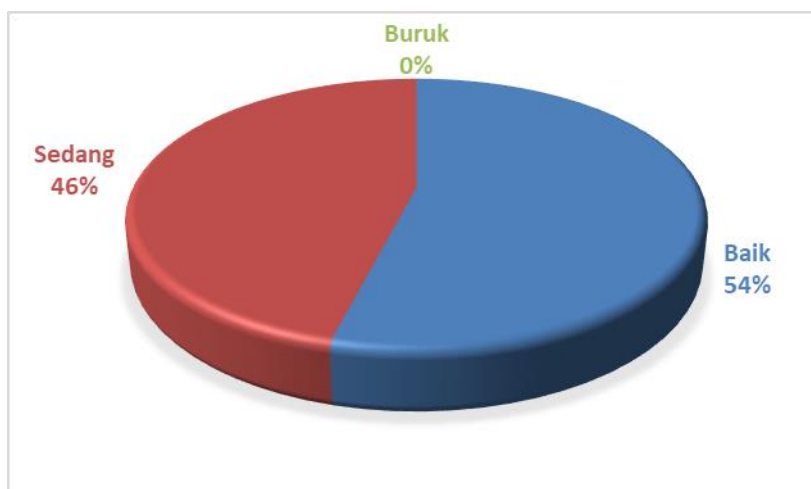
Pada penelitian ini didapatkan 243 rekam medis pasien yang terdiagnosis *adenocarcinoma colorectal* di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Januari–31 Desember 2015, namun hanya 46 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Penelitian ini menunjukkan *grading* diferensiasi tumor terbanyak adalah berdiferensiasi sedang (derajat dua) berjumlah 25 sampel dengan persentase sebesar 54% (95% IK 39,6–68,4%). *Grading* tumor berdiferensiasi baik (derajat satu) memiliki jumlah 21 sampel dengan persentase sebesar 46% (95% IK 31,6–60,4%) dan tidak terdapat sampel dengan *grading* tumor berdiferensiasi buruk (derajat tiga).

Tabel 1. Gambaran *Grading* Tumor Pasien *Adenocarcinoma Colorectal*

Karakteristik	Jumlah (n = 46)	Persentase (%)	95% IK (%)
<i>Grading</i> tumor			
Baik	21	46	31,6–60,4
Sedang	25	54	39,6–68,4
Buruk	0	0	0

Sumber: Data Penelitian.

Grading tumor merupakan derajat diferensiasi sel pada tumor. Metode cara menentukan *grading* tumor yang direkomendasikan WHO adalah dengan melihat derajat pembentukan kelenjar pada tumor secara mikroskopis. *Grading* diferensiasi tumor terbanyak pada penelitian ini adalah berdiferensiasi sedang (derajat dua) dengan persentase sebesar 54%, diikuti oleh *grading* berdiferensiasi baik (derajat satu) dengan persentase sebesar 46%. Derajat diferensiasi baik (derajat satu) ditentukan secara mikroskopis dengan melihat jumlah pembentukan kelenjar pada tumor sebanyak >95% atau terdapat susunan kelenjar sederhana dengan inti sel yang relatif seragam dengan tidak terdapat stratifikasi atau polaritas inti sel yang hilang. Derajat diferensiasi sedang (derajat dua) ditandai dengan jumlah pembentukan kelenjar pada tumor sebanyak 50–95% atau secara mikroskopis terlihat kelenjar ireguler sederhana atau kompleks dengan polaritas inti sel yang hilang atau tidak teratur.^{10,15,16}



Gambar 1. Bagan Gambaran *Grading* Tumor Pasien *Adenocarcinoma Colorectal*

Hasil ini sesuai dengan penelitian di Bali, Padang, Makassar, Guangdong, dan Jepang yang menunjukkan *grading* tumor terbanyak adalah derajat dua yang diikuti oleh derajat

17–21 Hal ini dapat dipengaruhi oleh jalur molekuler *adenocarcinoma colorectal* yang paling sering terjadi adalah ketidakstabilan kromosom (CIN; 85%) yang cenderung memiliki *grading* diferensiasi tumor baik dibanding dengan jalur ketidakstabilan mikrosatelit (MSI; 15%) yang cenderung memiliki derajat diferensiasi tumor yang buruk.²² Penelitian Shia dkk.²³ menunjukkan sebagian besar *adenocarcinoma colorectal* varian NOS yang merupakan varian mayoritas tumor tersebut memiliki status non-MSI-H sehingga memiliki derajat diferensiasi tumor yang cukup baik. Status MSI menjadi faktor prognostik yang penting sehingga dapat dilakukan pemeriksaan skrining MSI menggunakan *polymerase chain reaction* atau metode lainnya.²²

Hasil ini serupa dengan penelitian Vasile dkk.¹³ yang menunjukkan *grading* tumor terbanyak adalah diferensiasi sedang (derajat dua) yang memiliki tingkat ketahanan hidup yang cukup baik. Penelitian tersebut menyatakan pasien derajat satu memiliki sintasan atau tingkat ketahanan hidup sekitar 90 %, sedangkan pasien derajat dua memiliki sintasan sekitar 64,62%. Penelitian tersebut juga menunjukkan *grading* diferensiasi tumor berhubungan dengan *staging* TNM tumor dan keduanya menjadi faktor yang penting untuk pertimbangan prosedur operatif atau reseksi lokal. Penelitian oleh Akkoca dkk.²⁴ menunjukkan hasil yang hampir serupa, yaitu *grading* tumor terbanyak adalah diferensiasi sedang atau derajat dua, namun jumlah sampel derajat tersebut tidak jauh berbeda dengan diferensiasi baik atau derajat satu. Penelitian tersebut juga menyatakan terdapat hubungan signifikan antara *grading* tumor dan *staging* TNM, namun tidak terlihat hubungan dengan karakteristik klinis lain, seperti usia dan jenis kelamin.

Penelitian oleh Minhajat dkk.²¹ menunjukkan hubungan antara *grading* tumor dan *staging* TNM yang terlihat terdapat kecenderungan perburukan *grading* tumor seiring dengan perburukan *staging* TNM. Penelitian tersebut memiliki hasil yang sedikit berbeda yang menunjukkan *grading* tumor terbanyak adalah diferensiasi sedang, namun diikuti oleh diferensiasi buruk. Hal ini dapat dipengaruhi oleh sebagian besar sampel penelitian tersebut memiliki *staging* TNM lanjut (stadium IV) sehingga cenderung memiliki *grading* diferensiasi sedang dan buruk. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan penulis yang menunjukkan sebagian besar sampel memiliki *staging* TNM awal (stadium II) sehingga cenderung memiliki *grading* diferensiasi sedang dan baik.

D. Kesimpulan

Dalam kesimpulan, *grading* tumor adalah derajat diferensiasi tumor yang dapat menjadi faktor prognosis pasien *adenocarcinoma colorectal*.^{8,10–12} Penelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien *adenocarcinoma colorectal* memiliki *grading* berdiferensiasi sedang atau derajat dua (54%) yang dapat dipengaruhi oleh jalur biomolekuler ketidakstabilan kromosom (CIN).^{22,23} *Grading* berdiferensiasi sedang memiliki prognosis yang cukup baik dibanding dengan *grading* tumor yang lebih lanjut.¹³ *Grading* tumor berhubungan dengan *staging* TNM yang terlihat terdapat perburukan *grading* seiring dengan perburukan *staging* TNM sehingga kedua karakteristik tersebut menjadi faktor penting untuk pertimbangan penatalaksanaan operatif atau reseksi lokal pada pasien dengan *grading* dan stadium awal, serta penatalaksanaan kemoterapi adjuvan pada pasien dengan stadium lanjut.^{13,21,25}

Acknowledge

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Unit Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung (UPPM FK Unisba) yang telah memberikan izin untuk pelaksanaan penelitian ini. Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Islam Bandung (LPPM Unisba) yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini melalui pendanaan hibah penelitian Meike Rachmawati, dr., M.Kes, Sp.PA dengan nomor kontrak 099/B.04/LPPM/XII/2020.

Daftar Pustaka

- [1] Sayuti M, Nouva N. Kanker kolorektal. *AVERROUS J Kedokt Kesehat Malikussaleh*. 2019 Des 3;5(2):76–88.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics

- 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
- [3] Onyoh EF, Hsu WF, Chang LC, Lee YC, Wu MS, Chiu HM. The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Jul 10;21(8):1–10.
- [4] Yusmaidi, Rafie R, Nur M., Nabilah B. Derajat toksisitas hemoglobin pada penderita kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi CapeOX. *Arter J Ilmu Kesehat.* 2020 Jun;1(4):299–305.
- [5] Rachmawati M, Yulianti H, Hernowo BS, Suryanti S, Wijaya I, Rahadiani N, dkk. The correlation of KRAS gene expression and P53 immunoexpression in colorectal adenocarcinoma. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Jul 9;7(12):1940–5.
- [6] Brahmantya IBY, Satyarsa ABS, Martianus R, Putri RC, Adiputra PAT, Sudarsa IW. Hubungan pengetahuan dengan sikap siswa sekolah menengah atas di Kota Denpasar terkait pencegahan penyakit kanker kolorektal. *E Jurnal Medika.* 2018 Des;7(12):1–5.
- [7] Sari MI, Wahid I, Suchitra A. Kemoterapi adjuvan pada kanker kolorektal. *J Kesehat Andalas.* 2019;8 suppl 1:51–7.
- [8] Moghimi-Dehkordi B. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia. *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Apr 15;4(4):71–5.
- [9] Khosama Y. Faktor risiko kanker kolorektal. *CDK.* 2015;42(11):829–32.
- [10] Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. Dalam: *World Health Organization*, penyunting. WHO classification of tumours. Edisi ke-4. Geneva: IARC Publications; 2010. hlm. 131–81.
- [11] Hamilton S, Aaltonen L. *World Health Organization* classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC. 2005;34(8):544–6.
- [12] Cowherd SM. Tumor *staging* and *grading*: a primer. *Methods Mol Biol.* 2012;823:1–18.
- [13] Vasile L, Olaru A, Munteanu M, Pleșea IE, Șurlin V, Tudorașcu C. Prognosis of colorectal cancer: clinical, pathological and therapeutic correlation. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(2):383–91.
- [14] Garna H, Yulianto FA. Pedoman penyusunan karya ilmiah bidang kesehatan. Edisi ke-2. Bandung: CV. ADIA; 2020.
- [15] Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy (review). *Oncol Lett.* 2018;16(1):9–18.
- [16] Kalaitzis J, Filippou G, Zizi-Sermpetzoglou A, Marinis A, Hadjimarcou A, Paschalidis N, dkk. Case of a sigmoid colon cancer with metachronous metastases to the mesorectum and the abdominal wall. *World J Surg Oncol.* 2010 Mar;8(17):1–4.
- [17] Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Kajiwarra Y, Sato T, et al. Histological *grading* of colorectal cancer: a simple and objective method. *Ann Surg.* 2008;247(5):811–8.
- [18] Yang Z, Wang L, Kang L, Xiang J, Peng J, Cui J, dkk. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with obstructive colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011 Mei 17;15(7):1213–22.
- [19] Gunasekaran V, Ekawati NP, Sumadi IWJ. Karakteristik klinikopatologi karsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2013-2017. *Intisari Sains Medis.* 2019 Des 1;10(3):552–6.
- [20] Hamdi M, Zahari A, Asri A. Profil karsinoma kolorektal di laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Periode Januari 2009 sampai Desember 2011. *J Kesehat Andalas.* 2015 Mei 1;4(2):398–40.
- [21] Minhajat R, Benyamin AF, Miskad UA. The relationship between histopathological *grading* and metastasis in colorectal carcinoma patients. *Nusant Med Sci J.* 2020 Des;5(2):51–60.
- [22] Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in

- colorectal cancer. *Cancers*. 2011 Jun 23;3(2):2767–810.
- [23] Shia J, Schultz N, Kuk D, Vakiani E, Middha S, Segal NH, dkk. Morphological characterization of colorectal cancers in the Cancer Genome Atlas reveals distinct morphology-molecular associations: clinical and biological implications. *Mod Pathol*. 2017 Apr 1;30(4):599–609.
- [24] Akkoca AN, Yanık S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, dkk. TNM and modified Dukes *staging* along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Sep 30;7(9):2828–35.
- [25] Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, dkk. *Schwartz's principles of surgery*. Edisi ke-10. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- [26] Saputri, Yuyun, Damayanti (2021). *Karakteristik Pasien dengan Nodul Tiroid di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung*. 1(2). 71-79