

PERBANDINGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGIS ANTARA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL MUCINOUS DAN NON-MUCINOUS DI MAKASSAR TAHUN 2021-2023

Nur Rahmah Rasyid^{1,2*}, Upik Anderiani Miskad^{1,2}, Muhammad Husni Cangara^{1,2},
Syarifuddin Wahid^{1,2}, Djumadi Achmad^{1,2}, Suryani Tawali³, Mardiaty²

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Laboratorium Patologi Anatomi, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar

³Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

*Corresponding author: Telp: +6281144302727, email: rahmarasyidnur@gmail.com

ABSTRAK

Adenokarsinoma kolorektal terdiri dari dua subtipe utama, yaitu mucinous dan non-mucinous, dengan karakteristik klinikopatologis yang berbeda. Memahami perbedaan ini penting untuk menentukan prognosis dan pendekatan terapi yang tepat. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan klinikopatologis, termasuk grading Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs), antara adenokarsinoma mucinous dan non-mucinous. Studi cross-sectional ini melibatkan 24 pasien adenokarsinoma kolorektal di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar (2021-2023). Sebanyak 12 pasien dengan adenokarsinoma mucinous dan 12 pasien dengan adenokarsinoma non-mucinous dianalisis. Uji Chi-square digunakan untuk menilai perbedaan grading TILs dan variabel klinikopatologis lainnya, dengan $p < 0,05$ dianggap signifikan. Grading TILs secara signifikan lebih tinggi pada adenokarsinoma non-mucinous dibandingkan mucinous ($p = 0,002$). Tidak terdapat perbedaan signifikan pada usia ($p = 0,640$), jenis kelamin ($p = 0,667$), invasi limfovaskular ($p = 1,000$), metastasis nodus limfatik ($p = 0,372$), tumor budding ($p = 0,372$), pT ($p = 0,457$), dan lokasi tumor ($p = 0,148$). Grading TILs yang lebih tinggi pada adenokarsinoma non-mucinous menunjukkan respons imun yang lebih kuat. Hasil ini dapat membantu personalisasi strategi terapi pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata Kunci: Adenokarsinoma kolorektal, mucinous, non-mucinous, Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs), klinikopatologi.

ABSTRACT

Colorectal adenocarcinoma consists of two main subtypes: mucinous and non-mucinous, with distinct clinicopathological characteristics. Understanding these differences is important for determining prognosis and appropriate therapeutic approaches. This study aims to evaluate the clinicopathological differences, including Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) grading, between mucinous and non-mucinous colorectal adenocarcinoma. This cross-sectional study involved 24 colorectal adenocarcinoma patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar (2021-2023). Twelve patients with mucinous adenocarcinoma and 12 with non-mucinous adenocarcinoma were analyzed. Chi-square tests were used to assess differences in

TILs grading and other clinicopathological variables, with $p < 0.05$ considered significant. TILs grading was significantly higher in non-mucinous adenocarcinoma compared to mucinous ($p = 0.002$). No significant differences were found in age ($p = 0.640$), gender ($p = 0.667$), lymphovascular invasion ($p = 1.000$), lymph node metastasis ($p = 0.372$), tumor budding ($p = 0.372$), pT classification ($p = 0.457$), and tumor location ($p = 0.148$). Higher TILs grading in non-mucinous adenocarcinoma indicates a stronger immune response. These findings may assist in personalizing therapeutic strategies for colorectal adenocarcinoma patients.

Keywords: *Colorectal adenocarcinoma, mucinous, non-mucinous, Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs), clinicopathological analysis.*

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kematian tertinggi ketiga di dunia, dan menimbulkan beban yang signifikan bagi sistem kesehatan global.^{1,2} Subtipe adenokarsinoma kolorektal didominasi oleh adenokarsinoma non-mucinous yang mencakup sekitar 90% dari keseluruhan kasus, menjadikannya tipe yang paling umum.² Sebaliknya, adenokarsinoma mucinous, meskipun hanya mencakup sekitar 10-15% kasus, memiliki karakteristik klinis, molekuler dan prognosis yang berbeda.³⁻⁶ Adenokarsinoma mucinous dicirikan oleh produksi mukus berlebih dalam jaringan tumor, yang sering kali dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan adenokarsinoma non-mucinous.⁷ Perbedaan prognosis ini berhubungan dengan sifat agresif dari adenokarsinoma mucinous, yang lebih mungkin menyerang organ lain, meningkatkan risiko rekurensi lokal, dan menunjukkan resistensi terhadap beberapa bentuk terapi konvensional.⁸

Studi terbaru telah mengonfirmasi bahwa adenokarsinoma mucinous (MUC) menunjukkan fitur klinikopatologis dan genetik yang khas dibandingkan dengan tumor non-mucinous.⁹⁻¹⁰ Hasil-hasil ini mendukung hipotesis bahwa MUC sebenarnya terdiri dari dua subtipe yang memiliki jalur genetik dan perilaku biologis yang berbeda, yaitu jalur yang bergantung pada mutasi genetik tertentu seperti BRAF

atau KRAS, serta kecenderungan yang lebih tinggi terhadap metastasis dan respons yang berbeda terhadap terapi.^{4,9-11} Temuan ini semakin memperkuat pentingnya pengelompokan molekuler pada pasien adenokarsinoma kolorektal untuk mengoptimalkan pendekatan terapeutik yang lebih tepat sasaran, terutama pada pasien dengan subtipe mucinous yang mungkin memerlukan strategi pengobatan yang lebih agresif dan individual.^{8,12-13}

Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) merupakan penanda imunologis penting yang menggambarkan sejauh mana sistem imun tubuh mampu mengenali dan merespons keberadaan tumor.¹⁴ Kehadiran TILs di dalam mikrolingkungan tumor dianggap sebagai indikator kemampuan imun tubuh untuk melawan perkembangan kanker, sehingga menjadi fokus penelitian dalam konteks terapi kanker berbasis imunologi.¹⁵ Berbagai studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa infiltrasi TILs yang lebih tinggi sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, terutama karena peran TILs dalam memicu respons imun antitumor yang efektif.¹⁶ Kehadiran TILs dalam jumlah yang signifikan sering kali diasosiasikan dengan penurunan risiko metastasis dan peningkatan kelangsungan hidup pasien, khususnya pada berbagai jenis kanker seperti melanoma dan kanker kolorektal.¹⁷

Namun demikian, perbedaan grading TILs antara subtype adenokarsinoma mucinous dan non-mucinous masih menjadi area yang belum sepenuhnya dipahami.⁶ Adenokarsinoma mucinous, dengan ciri khas produksi mukus berlebih, mungkin memiliki interaksi yang berbeda dengan sistem imun dibandingkan adenokarsinoma non-mucinous, yang dapat memengaruhi tingkat infiltrasi TILs.^{6,18} Mukus yang dihasilkan dalam jumlah besar oleh tumor mucinous dapat berperan sebagai penghalang fisik yang menghambat migrasi sel imun ke lokasi tumor, sehingga mengurangi efektivitas respons imun lokal.^{2,6,8} Sebaliknya, adenokarsinoma non-mucinous, yang lebih umum, mungkin menunjukkan profil infiltrasi imun yang berbeda, yang memengaruhi peran prognostik TILs dalam subtype tersebut.^{2,8,19}

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara sistematis perbedaan grading TILs antara adenokarsinoma mucinous dan non-mucinous. Selain itu, studi ini juga berfokus pada bagaimana perbedaan ini berhubungan dengan variabel klinikopatologis lainnya, seperti usia, jenis kelamin, pertumbuhan tumor, lokasi, metastasis ke kelenjar getah bening, tumor budding dan invasi ke pembuluh limfe dan vaskular. Dengan mengeksplorasi perbedaan tersebut, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai mekanisme interaksi antara tumor dan sistem imun, serta implikasi klinisnya terhadap prognosis pasien dan pilihan terapi, terutama dalam konteks pengembangan strategi imunoterapi yang lebih personalisasi.

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan studi cross-sectional yang dilakukan di Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia,

pada tahun 2021-2023. Pengambilan sampel dilakukan secara purposive sampling. Sampel terdiri dari 24 pasien adenokarsinoma kolorektal, yang terbagi atas 12 pasien adenokarsinoma mucinous dan 12 pasien adenokarsinoma non-mucinous. Kriteria inklusi adalah blok paraffin pasien yang menjalani reseksi tumor dan memiliki data klinikopatologis lengkap. Pasien dengan blok paraffin yang telah tergerus habis dan diambil dari tindakan biopsi dikeluarkan dari penelitian ini. Variabel utama penelitian ini adalah grading TILs, yang dikategorikan sebagai rendah, sedang, dan tinggi berdasarkan jumlah limfosit dalam jaringan tumor. Variabel klinikopatologis lainnya meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, pertumbuhan tumor, limfovaskular invasi (LVSI), metastasis ke kelenjar getah bening (KGB), dan tumor budding. Analisis dengan uji Chi-square digunakan untuk menilai hubungan antara grading TILs dan variabel klinikopatologis lainnya. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Tabel 1 dibawah ini menunjukkan distribusi klinikopatologis dari 24 pasien adenokarsinoma kolorektal, baik mucinous maupun non-mucinous. Pada kelompok mucinous, sebanyak 66,7% pasien berusia lebih dari 50 tahun, dan pada kelompok non-mucinous, 83,3% pasien juga berada dalam kelompok usia tersebut. Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna dalam distribusi usia antara kedua kelompok ($p = 0,640$). Terdapat lebih banyak laki-laki (58,3%) dibandingkan perempuan (41,7%). Sebaliknya, pada kelompok non-mucinous, laki-laki mendominasi dengan 75% pasien. Meskipun demikian, tidak terdapat perbedaan signifikan terkait jenis kelamin antara kedua kelompok ($p = 0,667$). Terdapat separuh pasien (50%) memiliki TIL rendah dan 50%

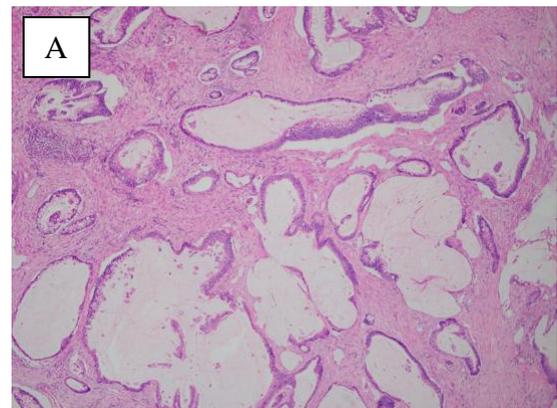
lainnya memiliki TIL sedang, sedangkan pada kelompok non-mucinous, seluruh pasien memiliki TIL tinggi. Perbedaan ini signifikan secara statistik ($p = 0,002$), menunjukkan adanya perbedaan bermakna dalam distribusi TIL antara adenokarsinoma mucinous dan non-mucinous. Pada kedua kelompok, 75% pasien tidak memiliki invasi limfovaskular, sementara 25% menunjukkan adanya invasi. Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p = 1,000$). Sekitar 33,3% pasien pada kedua kelompok memiliki metastasis pada nodus limfa. Tidak terdapat perbedaan bermakna terkait status metastasis nodus limfa antara kedua kelompok ($p =$

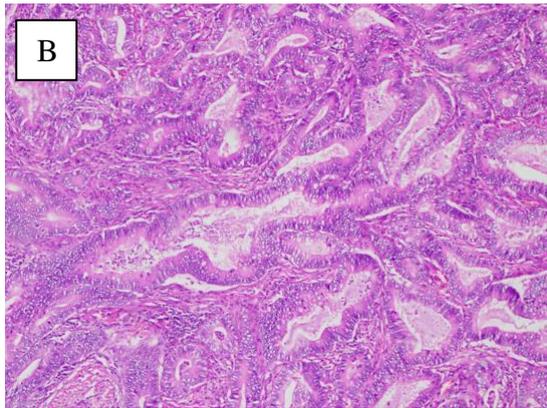
0,372). Sebagian besar pasien mucinous (66,7%) dan non-mucinous (41,7%) menunjukkan tumor budding tingkat tinggi. Namun, terkait tumor budding perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,372$). Sebagian besar pasien pada kedua kelompok berada pada stadium pT2. Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna dalam klasifikasi pT antara kedua kelompok ($p = 0,457$). Sebagian besar tumor mucinous dan non-mucinous terletak di kolon kiri (58,3% dan 33,3%, masing-masing), dengan distribusi yang relatif serupa di kolon kanan (41,7% pada kedua kelompok). Perbedaan dalam lokasi tumor juga tidak mencapai signifikansi statistik ($p = 0,148$). Hasil analisis klinikopatologi disajikan di tabel 1.

Variabel	Kategori Adenocarcinoma		Jumlah	p
	Mucinous N (%)	Non-Mucinous N (%)		
Age				
≤ 50 years	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (25.0)	0.640
>50 years	8 (66.7)	10 (83.3)	18 (75.0)	
Gender				
Male	7 (58.3)	9 (75.0)	16 (66.7)	0.667
Women	5 (41.7)	3 (25.0)	8 (33.3)	
Grading TILs				
Low	6 (50.0)	0 (0.0)	6 (25.0)	0.002*
Intermediate	6 (50.0)	0 (0.0)	12 (50.0)	
High	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (25.0)	
Invasi Limfovaskular				
No.	9 (75.0)	9 (75.0)	18 (75.0)	1.000
Yes.	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (25.0)	
Metastasis ke Nodus Limfatik				
No.	8 (66.7)	8 (66.7)	16 (66.7)	0.372
Yes.	4 (33.3)	4 (33.3)	8 (33.3)	
Tumor Budding				
Low	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)	0.372
Intermediate	2 (16.7)	5 (41.7)	7 (29.2)	
High	8 (66.7)	5 (41.7)	13 (54.2)	
Stratifikasi pT				
pTis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.457
pT1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
pT2	7 (58.3)	8 (66.7)	15 (62.5)	
pT3	5 (41.7)	3 (25.0)	8 (33.3)	
pT4	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)	
Lokasi				
Right (Proximal)	5 (41.7)	5 (41.7)	10 (41.7)	0.148
Left (Distal)	7 (58.3)	4 (33.3)	11 (45.8)	
Rectum	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (12.5)	

* $p < 0.05$

Tabel 1. Analisis klinikopatologi Pasien Adenokarsinoma Mucinous dan Adenokarsinoma Non-Mucinous Gambar 1. Gambar Histopatologi Adenokarsinoma Mucinous (A) dan Adenokarsinoma Non-Mucinous (B). Pembesaran 4x





PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hanya skor Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) yang memiliki hubungan signifikan dengan sub tipe adenokarsinoma kolorektal, sementara variabel klinikopatologis lainnya seperti jenis kelamin, lymphovascular space invasion (LVSI), metastasis kelenjar getah bening, tumor budding, lokasi tumor, usia, dan pT tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Temuan ini menggarisbawahi pentingnya peran TILs sebagai indikator imunologis dalam penilaian sub tipe adenokarsinoma kolorektal.

Skor TILs yang lebih tinggi secara signifikan ditemukan pada kelompok adenokarsinoma mucinous dibandingkan dengan non-mucinous (nilai $p = 0,002$).

Hal ini menunjukkan kecenderungan adenokarsinoma mucinous untuk memiliki infiltrasi limfosit yang lebih tinggi, yang mencerminkan adanya respons imun yang lebih aktif dalam mikroenvironment tumor tersebut.²⁰ Temuan ini relevan mengingat bahwa respons imun yang lebih tinggi mungkin berperan dalam memodulasi pertumbuhan tumor dan dapat mempengaruhi prognosis serta potensi respons terhadap imunoterapi.²¹

Sistem imun, yang diwakili oleh keberadaan TILs, memainkan peran yang semakin diakui dalam berbagai jenis kanker, termasuk adenokarsinoma kolorektal. Kehadiran limfosit yang lebih banyak di

dalam jaringan tumor menunjukkan bahwa tubuh berupaya melawan tumor melalui mekanisme imunologis.²² Dalam konteks adenokarsinoma mucinous, tingginya skor TILs dapat mencerminkan aktivitas imun yang lebih besar, yang berpotensi menghambat proliferasi sel tumor secara lebih efektif. Beberapa penelitian mendukung gagasan ini, dengan menyebutkan bahwa infiltrasi limfosit yang tinggi sering kali dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, terutama dalam konteks terapi imunologi.¹⁵ Oleh karena itu, TILs dapat dipertimbangkan sebagai biomarker prognostik yang penting, tidak hanya dalam mengidentifikasi karakteristik tumor, tetapi juga dalam merencanakan strategi terapi yang lebih spesifik dan personal untuk setiap pasien.²³

Selain itu, dalam praktik patologi klinis, pelaporan TILs sering kali dilakukan dalam bentuk persentase, yang dianggap lebih representatif untuk menggambarkan aktivitas imun dalam mikroenvironment tumor.¹⁶ Pada penelitian ini, TILs dikategorikan ke dalam tiga kelompok berdasarkan tingkat infiltrasi limfosit: rendah (0-10%), sedang (20-40%), dan tinggi (50-90%).²² Pendekatan ini membantu dalam menstandarisasi pelaporan dan interpretasi hasil, terutama mengingat bahwa variasi kecil dalam persentase infiltrasi dapat memberikan dampak yang signifikan terhadap penentuan prognosis dan perencanaan terapi pasien. Sebagai contoh, meskipun nilai infiltrasi TILs berada di antara kategori yang telah ditentukan, penilaian oleh observer sering kali dilakukan berdasarkan pengalaman klinis dan standar lokal. Oleh karena itu, penting untuk mengakui bahwa meskipun metode semi-kuantitatif digunakan dalam studi ini, variabilitas dalam penilaian TILs tetap ada dan harus diperhitungkan dalam interpretasi data.¹⁶

Peningkatan infiltrasi limfosit pada adenokarsinoma mucinous juga dapat memberikan implikasi penting dalam hal pengelolaan klinis pasien.⁴ Penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan

bahwa tingginya infiltrasi TILs dapat menjadi indikator prognosis yang lebih baik pada berbagai jenis kanker, termasuk adenokarsinoma kolorektal. Sebagai biomarker imunologis, TILs dapat membantu dalam menentukan apakah seorang pasien akan merespons dengan baik terhadap imunoterapi, yang merupakan salah satu pendekatan yang terus berkembang dalam pengobatan kanker.¹⁴ Pada pasien dengan adenokarsinoma mucinous, tingginya TILs bisa menunjukkan potensi respons positif terhadap terapi berbasis imun, yang dapat membantu meningkatkan hasil klinis pasien secara keseluruhan. Sebaliknya, pasien dengan infiltrasi limfosit yang rendah mungkin memerlukan pendekatan terapi yang lebih agresif untuk mengimbangi kurangnya respons imun alami terhadap tumor.⁶

Lebih jauh, temuan ini mendukung gagasan bahwa TILs dapat dijadikan biomarker yang penting dalam menilai prognosis serta merencanakan pendekatan terapeutik yang lebih tepat pada pasien adenokarsinoma kolorektal, khususnya mucinous.⁶ Dalam pengembangan terapi yang dipersonalisasi, pengukuran tingkat TILs dapat memberikan informasi tambahan yang sangat berharga, baik dalam hal prediksi respons terapi maupun dalam menentukan agresivitas pendekatan pengobatan.^{20,24} Dengan semakin meningkatnya pemahaman tentang peran TILs dalam kanker, diharapkan bahwa di masa depan, penilaian TILs akan menjadi bagian integral dari diagnosis dan manajemen klinis adenokarsinoma kolorektal.²⁵

Sementara itu, tidak adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dalam penelitian ini sesuai dengan temuan studi sebelumnya, di mana distribusi gender tidak mempengaruhi prevalensi adenokarsinoma mucinous dan non-mucinous. Sebagaimana dalam penelitian ini, didapatkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan dengan perbandingan 16 dan 8 sampel. Hal ini sejalan dengan penelitian Sawicki et al. yang

menyatakan bahwa pria memiliki risiko sekitar lebih tinggi untuk menderita CRC dibandingkan wanita.²⁶⁻²⁷ Pria dilaporkan lebih rentan terhadap pengaruh faktor lingkungan dan lebih banyak terpapar dengan gaya hidup yang berpotensi meningkatkan peluang CRC. Selain itu, diduga terdapat pengaruh dari perbedaan *sex hormone* antara pria dan wanita, berupa adanya faktor protektif dari estrogen yang menyebabkan risiko CRC pada wanita relatif lebih rendah dibandingkan dengan pria.²⁸

Berdasarkan lokasi tumor, adenokarsinoma kolorektal dalam penelitian ini paling sering ditemukan di kolon bagian distal (colon desendens dan sigmoid), diikuti oleh kolon bagian proksimal (colon ascendens dan transversum) serta rektum. Distribusi ini konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Lenda et al. dan Menon et al., yang menyatakan bahwa adenokarsinoma kolorektal lebih sering muncul di sisi kiri, atau lebih tepatnya kolon bagian distal, dibandingkan dengan rektum atau kolon proksimal. Temuan ini memberikan wawasan penting mengenai epidemiologi adenokarsinoma kolorektal, terutama terkait dengan faktor risiko dan implikasi klinis dalam diagnosis dan pengobatan.²⁹⁻³⁰

Secara fisiologis, kolon bagian distal memang lebih rentan terhadap perkembangan neoplasma dibandingkan bagian proksimal. Salah satu alasan utamanya adalah waktu transit yang lebih lambat dari isi usus di kolon distal, yang memberikan paparan yang lebih lama terhadap zat karsinogenik dalam tinja. Selain itu, kolon distal memiliki lingkungan yang lebih stagnan dan cenderung lebih berhubungan dengan pola diet, terutama diet rendah serat dan tinggi lemak, yang sering diasosiasikan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Faktor-faktor ini, bersama dengan variasi genetik dan molekuler, turut

berkontribusi pada tingginya prevalensi tumor di bagian distal usus besar.³¹

Perbedaan molekuler antara tumor kolon distal dan proksimal juga telah menjadi fokus penelitian yang semakin berkembang. Tumor di kolon distal sering kali dikaitkan dengan mutasi gen APC (adenomatous polyposis coli), yang merupakan mutasi umum dalam jalur karsinogenesis tradisional adenoma-karsinoma. Mutasi ini berkontribusi terhadap perkembangan adenokarsinoma melalui gangguan pada jalur sinyal Wnt, yang menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Sebaliknya, tumor di kolon proksimal lebih sering dikaitkan dengan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) dan mutasi gen BRAF, yang berperan dalam mekanisme karsinogenesis yang berbeda dan lebih terkait dengan respons terhadap imunoterapi.²

Implikasi klinis dari distribusi lokasi tumor ini sangat relevan dalam konteks skrining kanker kolorektal. Skrining menggunakan sigmoidoskopi sering difokuskan pada kolon distal, yang memungkinkan deteksi dini tumor di bagian ini dengan cara yang lebih terjangkau dan mudah diakses dibandingkan kolonoskopi penuh. Karena mayoritas adenokarsinoma kolorektal ditemukan di kolon distal, penggunaan sigmoidoskopi untuk skrining populasi bisa menjadi langkah efektif dalam mengurangi mortalitas akibat kanker ini, terutama di negara-negara dengan sumber daya medis yang terbatas. Namun, karena sigmoidoskopi hanya mencakup sebagian dari kolon, ada risiko bahwa tumor di kolon proksimal, yang mungkin lebih agresif, tidak akan terdeteksi sampai pada tahap yang lebih lanjut.^{2,32}

Selain itu, lokasi tumor juga mempengaruhi strategi pengobatan dan prognosis. Tumor yang muncul di kolon

proksimal cenderung memiliki infiltrasi limfosit yang lebih tinggi, yang mungkin berhubungan dengan respons imun yang lebih baik terhadap tumor tersebut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan tumor di kolon proksimal memiliki respons yang lebih baik terhadap imunoterapi, terutama jika tumor mereka menunjukkan ketidakstabilan mikrosatelit tinggi (MSI-H). Sebaliknya, tumor di kolon distal sering kali memiliki karakteristik yang lebih agresif dan mungkin memerlukan pendekatan pengobatan yang berbeda, seperti kemoterapi yang lebih intensif atau pendekatan bedah yang lebih radikal. Namun, dalam jangka panjang, tumor di kolon distal, meskipun lebih sering ditemukan, memiliki prognosis yang lebih baik jika dideteksi dini dan diobati secara agresif.^{2,32-33}

Penelitian lebih lanjut juga menunjukkan bahwa tumor di bagian proksimal kolon sering kali didiagnosis pada stadium yang lebih lanjut, yang dapat memengaruhi prognosis jangka panjang pasien. Hal ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa tumor di kolon proksimal sering kali tidak menimbulkan gejala klinis yang spesifik pada tahap awal, sehingga mereka lebih sulit dideteksi. Pada saat tumor ini menyebabkan gejala, seperti perdarahan atau perubahan kebiasaan buang air besar, mereka biasanya sudah tumbuh cukup besar atau sudah bermetastasis ke kelenjar getah bening atau organ lain. Sebaliknya, tumor di kolon distal lebih sering menyebabkan gejala yang lebih dini, seperti darah dalam tinja, yang memudahkan deteksi lebih awal.³²⁻³³

Dengan demikian, penting untuk memperhatikan perbedaan biologis dan klinis antara tumor di kolon proksimal dan distal ketika mempertimbangkan strategi skrining dan pengobatan. Meskipun distribusi tumor

lebih umum di kolon distal, perhatian khusus harus diberikan pada deteksi dini dan manajemen tumor di kolon proksimal, mengingat karakteristik molekuler dan prognosis yang berbeda.³¹ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami sepenuhnya perbedaan ini dan untuk mengembangkan pendekatan skrining dan terapi yang lebih dipersonalisasi berdasarkan lokasi tumor.

Usia juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam distribusi antara kedua sub tipe adenokarsinoma kolorektal. Sebagian besar pasien dalam penelitian ini berusia lebih dari 50 tahun, yang sesuai dengan data epidemiologi global tentang adenokarsinoma kolorektal. Insidensi penyakit ini memang cenderung meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 50 tahun, yang kemungkinan besar terkait dengan akumulasi mutasi genetik, penurunan efisiensi sistem imun, serta paparan faktor risiko seperti pola makan dan gaya hidup. Sebagaimana tercermin dalam penelitian-penelitian sebelumnya, faktor usia merupakan salah satu faktor risiko utama dalam perkembangan adenokarsinoma kolorektal.

Namun, dalam penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara usia pasien dengan sub tipe adenokarsinoma mucinous dan non-mucinous. Hal ini menunjukkan bahwa, meskipun usia berperan penting dalam perkembangan adenokarsinoma kolorektal secara umum, tidak ada bukti yang kuat bahwa usia mempengaruhi kecenderungan perkembangan ke arah sub tipe mucinous atau non-mucinous secara spesifik. Dengan demikian, sub tipe tumor ini mungkin lebih dipengaruhi oleh faktor-faktor biologis lain seperti mutasi genetik spesifik, lingkungan

mikro tumor, atau faktor genetik dan epigenetik yang belum teridentifikasi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami dengan lebih jelas hubungan antara usia dan sub tipe adenokarsinoma kolorektal.

Selanjutnya, kami juga menilai tumor budding, invasi ke pembuluh limfovaskular dan Metastasis ke kelenjar getah bening. Invasi limfovaskular merupakan faktor prognostik yang penting pada adenokarsinoma kolorektal yang mengindikasikan invasi sel-sel tumor melalui pembuluh darah dan pembuluh limfe. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan risiko metastasis dan hasil akhir pasien yang lebih buruk.²

Meski tidak ditemukan perbedaan signifikan, beberapa literatur menyatakan bahwa invasi limfovaskular lebih sering ditemukan pada adenokarsinoma mucinous, meskipun sub tipe ini memiliki kecenderungan untuk metastasis yang lebih lambat dibandingkan dengan adenokarsinoma non-mucinous. Namun, pada penelitian kami, insidensi invasi limfovaskular pada kedua sub tipe tampak serupa, yang dapat disebabkan oleh keterbatasan ukuran sampel atau variasi biologis yang berbeda di antara populasi pasien.^{2,34-35}

Pada pasien adenokarsinoma kolorektal, tumor budding didefinisikan sebagai sel tunggal atau berkelompok pada margin invasif tumor. Konsensus internasional berbasis bukti membuat metode penilaian tumor budding di International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) sehingga membuka jalan untuk pelaporan tumor budding di masa depan dalam praktek rutin. Pada penelitian ini grade tumor budding dibagi menjadi low grade (0-4 budding), intermediate grade (5-9 budding) dan high grade (10 budding) per 0,785 mm^{2,36}

Tumor budding yang lebih tinggi pada adenokarsinoma non-mucinous menunjukkan tingkat invasivitas yang lebih besar pada subtype ini, yang sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa tumor budding merupakan prediktor metastasis yang kuat. Tumor budding yang tinggi pada adenokarsinoma non-mucinous berhubungan dengan invasi lokal yang lebih agresif, yang meningkatkan risiko penyebaran metastasis. Sebaliknya, adenokarsinoma mucinous cenderung lebih terlokalisasi.^{2,4,8}

Lalu, kami juga menilai kedalaman invasi sel-sel tumor (pT) dimana pT terbagi atas 5 kategori yakni, pTis jika invasinya hingga ke lamina propria, pT1 apabila kedalaman invasi hingga ke lapisan submukosa. Jika kedalaman invasi hingga ke muskularis propria disebut pT2, pT3 jika kedalaman invasi hingga ke lapisan subserosa dan pT4 jika tumor secara langsung menyerang organ atau struktur lain dan atau melubangi peritoneum viseral², pT paling banyak pada penelitian ini adalah pT2 (kedalaman invasi hingga lapisan muskularis propria) yaitu sebanyak 86 sampel. Selain itu, distribusi status pT juga tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok adenokarsinoma besar pasien pada kedua kelompok berada pada stadium awal (pT2), yang mungkin mencerminkan karakteristik populasi dalam penelitian ini yang didominasi oleh kasus dengan stadium awal.³² Keterbatasan sampel dalam penelitian ini mungkin mempengaruhi signifikansi hasil pada variabel ini.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa tingginya infiltrasi limfosit pada adenokarsinoma mucinous dapat memberikan indikasi yang penting tentang respons imun dalam tumor tersebut, yang pada gilirannya dapat memengaruhi keputusan terapeutik dan hasil jangka panjang pasien. Meskipun variabel klinikopatologis lainnya tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan subtype adenokarsinoma, pentingnya TILs sebagai biomarker tetap

tidak bisa diabaikan. Penelitian lanjutan yang lebih mendalam diperlukan untuk memahami lebih lanjut bagaimana perbedaan dalam infiltrasi limfosit dapat berperan dalam modifikasi prognosis dan respon terhadap terapi pada subtype adenokarsinoma kolorektal yang berbeda.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa grading Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) lebih tinggi pada adenokarsinoma non-mucinous dibandingkan adenokarsinoma mucinous. Grading TILs yang lebih tinggi menunjukkan respons imun yang lebih kuat dan prognosis yang lebih baik pada adenokarsinoma non-mucinous. Grading TILs dapat digunakan sebagai biomarker penting dalam pengelolaan adenokarsinoma kolorektal dan dapat membantu dalam mempersonalisasi strategi pengobatan, khususnya imunoterapi. Penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk memperkuat temuan ini dan mengeksplorasi lebih dalam mengenai peran mikro lingkungan tumor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10). doi:10.1016/j.tranon.2021.101174
2. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975
3. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol.* 2012;65(5):381-388. doi:10.1136/jclinpath-2011-200340

4. Lan YT, Chang SC, Lin PC, et al. Clinicopathological and Molecular Features of Colorectal Cancer Patients With Mucinous and Non-Mucinous Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.620146
5. Nguyen B, Sanchez-Vega F, Fong CJ, et al. The genomic landscape of carcinomas with mucinous differentiation. *Sci Rep.* 2021;11(1):9478. doi:10.1038/s41598-021-89099-2
6. O'Connell E, Reynolds IS, McNamara DA, Burke JP, Prehn JHM. Resistance to Cell Death in Mucinous Colorectal Cancer—A Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1389. doi:10.3390/cancers13061389
7. Mekenkamp LJM, Heesterbeek KJ, Koopman M, et al. Mucinous adenocarcinomas: Poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):501-509. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.004
8. O'Connell E, Reynolds IS, Salvucci M, McNamara DA, Burke JP, Prehn JHM. Mucinous and non-mucinous colorectal cancers show differential expression of chemotherapy metabolism and resistance genes. *Pharmacogenomics J.* 2021;21(4):510-519. doi:10.1038/s41397-021-00229-5
9. Huang A, Yang Y, Shi JY, et al. Mucinous adenocarcinoma: A unique clinicopathological subtype in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(12):1567-1583. doi:10.4240/wjgs.v13.i12.1567
10. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, et al. Two Subtypes of Mucinous Adenocarcinoma of The Colorectum: Clinicopathological and Genetic Features. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1429-1439. doi:10.1245/s10434-007-9757-1
11. Huang A, Yang Y, Sun Z, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of colorectal mucinous adenocarcinoma: a retrospective analysis from China. *Front Oncol.* 2024;14. doi:10.3389/fonc.2024.1335678
12. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun.* 2019;39(1):1-13. doi:10.1186/s40880-019-0361-0
13. Hugen N, Brown G, Glynne-Jones R, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(6):361-369. doi:10.1038/nrclinonc.2015.140
14. Antohe M, Nedelcu RI, Nichita L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes: The regulator of melanoma evolution (Review). *Oncol Lett.* 2019;17(5):4155-4161. doi:10.3892/ol.2019.9940
15. Lei X, Lei Y, Li JK, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy. *Cancer Lett.* 2020;470:126-133. doi:10.1016/j.canlet.2019.11.009
16. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A, et al. Assessment of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System Is a Strong Predictor of Overall Survival in Colorectal Carcinoma A Study of 1034 Patients.; 2019. www.ajsp.com
17. Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, et al. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Mediates Innate Immune Recognition of Immunogenic Tumors. *Immunity.* 2014;41(5):830-842. doi:10.1016/j.immuni.2014.10.017
18. Reynolds IS, O'Connell E, Fichtner M, et al. Mucinous adenocarcinoma is a pharmacogenomically distinct subtype of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):524-532. doi:10.1038/s41397-019-0137-6

19. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun.* 2019;39(1):1-13. doi:10.1186/s40880-019-0361-0
20. Pilard C, Ancion M, Delvenne P, Jerusalem G, Hubert P, Herfs M. Cancer immunotherapy: it's time to better predict patients' response. *Br J Cancer.* 2021;125(7):927-938. doi:10.1038/s41416-021-01413-x
21. Gubin MM, Vesely MD. Cancer Immunoediting in the Era of Immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1671(1):1-12. doi:10.1111/nyas.14113
22. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. *Annals of Oncology.* 2015;26(2):259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450
23. Passardi A, Canale M, Valgiusti M, Ulivi P. Immune checkpoints as a target for colorectal cancer treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6). doi:10.3390/ijms18061324
24. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8509-8521. doi:10.1002/jcp.27782
25. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(5):1111-1122. doi:10.1080/21645515.2019.1571892
26. Giovannucci E. Molecular Biologic and Epidemiologic Insights for Preventability of Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(5):645-650. doi:10.1093/jnci/djab229
27. Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2025. doi:10.3390/cancers13092025
28. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol.* 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.607909
29. Gaghana L, Miskad U, Cangara MH, et al. The Relationship Between Expression of EpCAM Cancer Stem Cell Marker with Histopathological Grading, Lymphovascular Invasion, and Metastases in Colorectal Adenocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2023;24(3):929-934. doi:10.31557/APJCP.2023.24.3.929
30. Menon G, Recio-Boiles A, Lotfollahzadeh S, Cagir B. *Colon Cancer. StatPearls;* 2024.
31. Yuan Y. Spatial Heterogeneity in the Tumor Microenvironment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a026583. doi:10.1101/cshperspect.a026583
32. Triantafyllidis JK, Vagianos C, Malgarinos G. Colonoscopy in Colorectal Cancer Screening: Current Aspects. *Indian J Surg Oncol.* 2015;6(3):237-250. doi:10.1007/s13193-015-0410-3
33. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, et al. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(2):106-133. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.01.010
34. Wang X, Cao Y, Ding M, et al. Oncological and prognostic impact of lymphovascular invasion in Colorectal Cancer patients. *Int J Med Sci.* 2021;18(7):1721-1729. doi:10.7150/ijms.53555
35. Aktekin A, Özkara S, Gürleyik G, Odabaşı M, Müftüoğlu T, Sağlam A. The Factors Effecting Lymphovascular Invasion in Adenocarcinoma of the Colon and Rectum.

Indian Journal of Surgery. 2015;77:314-318.
doi:10.1007/s12262-013-0816-5

36. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*. 2017;30(9):1299-1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46