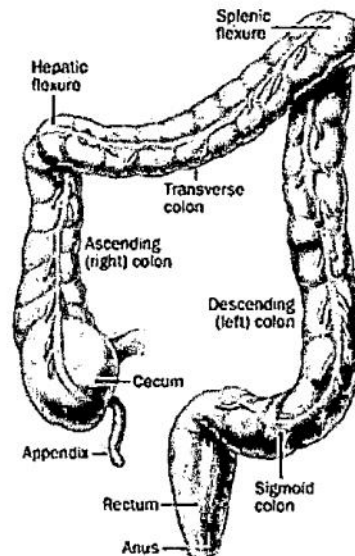


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Anatomi Colon dan Rektum

Usus besar atau *colon* berbentuk tabung muskular berongga dengan panjang sekitar 1,5 m (5 kaki) yang terbentang dari *caecum* hingga *canalis ani*. Diameter usus besar sudah pasti lebih besar daripada usus kecil, yaitu sekitar 6,5 cm (2,5 inci), tetapi makin dekat anus diameternya semakin kecil (Lindseth, 2006 ).



Gambar 1. Colon Anatomy (Monash University, 2010)

Usus besar terdiri dari 6 bagian, yaitu *caecum*, *colon ascenden*, *colon transversum*, *colon descenden*, *colon sigmoid* dan *rectum* (Lihat Gambar. 1). Berbeda dengan mukosa usus halus, pada mukosa *colon* tidak dijumpai vili dan kelenjar biasanya lurus-lurus dan teratur. Permukaan mukosa terdiri dari

pelapis epitel tipe absorptif diselang-seling dengan sel goblet (Tambunan, 2004).

Kolon dan rektum merupakan bagian dari saluran pencernaan atau saluran gastrointestinal dimana fungsinya adalah untuk menghasilkan energi bagi tubuh dan membuang zat – zat yang tidak berguna (Pezolli, A. *et al.*, 2007).

## **B. Kanker Kolorektal**

### **1. Definisi Kanker Kolorektal**

Kanker adalah pertumbuhan baru (atau tumor) massa yang tidak normal akibat proliferasi sel-sel yang tidak terkontrol. Neoplasma terbagi atas jinak dan ganas (Sylvia, 2005). Kanker kolon adalah suatu bentuk keganasan dari masa abnormal/neoplasma yang muncul dari jaringan epitelial colon (Hussain, 2000).

### **2. Etiologi**

Secara umum, kanker kolorektal dihubungkan dengan faktor genetik dan lingkungan (Dorundi, *et al.*, 2006). Kanker kolorektal juga dapat dihubungkan dengan faktor predisposisi diet rendah serat, kenaikan berat badan, dan intake alkohol (Dorundi, *et al.*, 2006).

Tabel 1. Faktor Risiko Kanker Kolorektal (Siregar, 2007)

<i>Sporadic Colorectal Cancer (88-94%)</i>
Usia Tua
Laki-laki
Kolesistektomi
Anastomosis Utero kolik
Faktor Hormonal: nullipara, usia tua kehamilan pertama, menopause dini
Faktor Lingkungan
Diet tinggi lemak, miskin serat, folat dan kalsium
Obesitas
Diabetes mellitus
Merokok
Konsumsi tinggi alcohol
Riwayat polip kolorektal
Riwayat kanker kolorektal, kanker usus halus, endometrium, payudara dan kanker ovarium.
Kanker kolon familial (20%)
<i>Colorectal cancer in inflammatory bowel disease (1-2%)</i>
Kolitis ulseratif
Kolitis Crohn's
<i>Hereditary Colorectal Cancer (5-10%)</i>

### 3. Patofisiologi

#### a. Histopatogenesis

Secara histologi, polip kolorektal berpotensi untuk berubah menjadi ganas (Cappel, 2005). Pada kebanyakan kasus, kanker kolorektal berkembang perlahan – lahan selama beberapa tahun. Sebelum menjadi kanker murni, biasanya perkembangan dimulai dari polip non-karsinomatous yang selanjutnya dapat berubah menjadi kanker. Polip merupakan jaringan yang tumbuh pada kolon atau rektum (Cappell, 2005). Kanker terbentuk dari polip yang akan tumbuh dari mukosa dinding kolon atau rektum, yang kemudian menembus dinding dan sel kanker serta menyebar

melalui aliran darah dan limfe yang akan menyebar keseluruh tubuh, hal tersebut disebut sebagai metastase (Hamilton, 2001; Cappel, 2005). Beberapa jenis polip yang paling sering menjadi kanker disebut sebagai polip adenomatous atau adenoma. Selain itu, juga terdapat jenis polip lain yang disebut sebagai polip hiperplastik atau polip inflamasi. Polip hiperplastik tumbuh pada kolon ascenden atau sisi sebelah kanan kolon yang kemudian dapat berubah menjadi kanker (Hamilton, 2001). Polip hiperplasi mengandung lebih banyak sel kelenjar dengan mukus sitoplasma namun sedikit inti hiperkromatis, berlapis, atau atipik. Sedangkan polip adenomatososa memiliki inti yang hiperkromatis, membesar, *cigar-shaped*, dan padat dalam susunan yang berbentuk pagar (Cappel, 2005).

b. Patogenesis Molekuler

Pada keadaan normal pergantian dan peremajaan sel terjadi sesuai kebutuhan melalui proliferasi sel dan apoptosis di bawah pengaruh proto-onkogen dan gen supresor tumor (Silalahi, 2006). Namun, bila terjadi gangguan oleh bahan karsinogen maka akan terjadi proliferasi sel abnormal yang tidak terkendali, dimana proto-onkogen berubah menjadi onkogen (gen yang meningkatkan pertumbuhan otonom sel kanker) (Tjandra, 2010). Gen-gen yang dapat mengalami mutasi genetik dan berpengaruh pada patogenesis terjadinya kanker kolorektal antara lain APC

(*Adenomatous Polyposis Coli*), *K-ras family*, *p53*, *DCC (Deleted in Colon Cancer)*, dan *Mismatch Repair Genes* (Arnold,*et al.*, 2005). Akumulasi mutasi dari gen-gen tersebut menimbulkan manifestasi klinis kanker kolorektal (Arnold,*et al.*, 2005).

Menurut Vogelstein *et al* (2010) model genetik dari proses karsinogenesis kolorektal umumnya mulai dari penampilan point mutation *K-ras* dan kehilangan allel berturut - turut pada kromosome 5q (pada kasus kelainan *APC*), 18 q (*DCC*), dan 17 p (*p53*). Beberapa kelainan gen yang sekuensial menunjukkan peran yang penting dalam perkembangan kanker kolorektal (Kanazama,*et al.*, 2002).

*APC* dan mutasi pada *p53* telah dihubungkan dengan prognosis yang buruk maka reaksi fenotip dapat meramalkan prognosis atau menentukan terapi (Siregar, 2007).

#### 4. Patologi

Kanker kolorektal diklasifikasikan menjadi kanker diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk (Kanazawa, *et al.*, 2002). Penilaian diferensiasi ini berdasarkan derajat kemiripan dengan susunan sel kelenjar normal dan karakteristik sitologi (Kanazawa, *et al.*, 2002). Sebanyak 20% kanker kolorektal termasuk dalam diferensiasi buruk. Sebanyak 15% kanker termasuk dalam bentuk *colloid (mucinous)* karena

akumulasi *mucin* yang prominen di intraselular dan jenis kanker ini lebih agresif (jenis *signet ring cell*) (Kanazawa, *et al.*, 2002).

## 5. Stadium

Setelah melakukan biopsi-endoskopi dan bedah, kanker dapat diklasifikasikan. Staging secara umum sangat penting sebagai indikator prognostik. Penentuan staging kanker kolorektal berdasarkan sistem TNM diperlihatkan pada tabel berikut :

Tabel 2. Penentuan Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Sistem TNM (Greene, *et al.*, 2002).

Category	Definition
Primary tumor(T)	TX Primary tumor cannot be assessed
	TO No evidence of primary tumor
	Tis Carcinoma in situ (intraepithelial or intramucosal carcinoma)
	T1 Tumor invades the submucosa
	T2 Tumor invades the muscularis propria
	T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into the nonperitonealized pericolic or perirectal tissues
	Optional expansions of T3: <sup>†</sup> pT3a-minimal invasion: <1 mm beyond the border of the muscularis propria pT3b-slight invasion: 1–5 mm beyond the border of the muscularis propria pT3c-moderate invasion: >5–15 mm beyond the border of the muscularis propria pT3d-extensive invasion: >15 mm beyond the border of the muscularis propria
	T4 Tumor directly invades other organs or structures (T4a) or perforates the visceral peritoneum (T4b)
Regional lymph nodes (N)	NX Regional lymph nodes cannot be assessed
	N0 No regional lymph nodes metastasis
	N1 Metastasis in one to three lymph nodes
	N2 Metastasis in four or more lymph nodes

## Lanjutan

Distant metastasis (M)	MX Presence of distant metastasis cannot be assessed
	M0 No distant metastasis
	M1 Distant metastasis

---

### C. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 $\alpha$

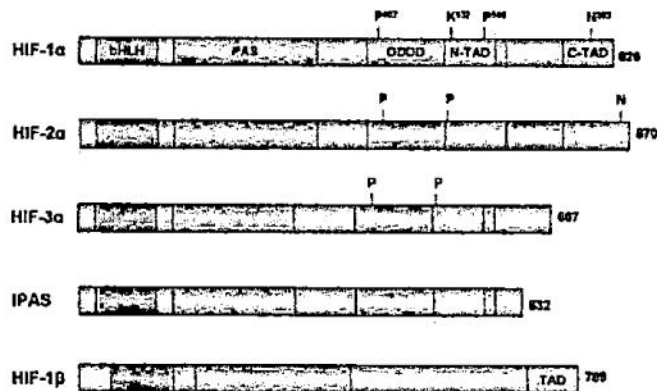
#### 1. Definisi HIF-1 $\alpha$

*Hypoxia-Inducible Factor* (HIF)1- $\alpha$  adalah protein yang berasal dari keluarga protein dasar helix loop -heliks-Per-Arnt-Sim (bHLH-PAS). HIF 1- $\alpha$  mengandung suatu *Oxygen-Dependent Degradation Domain* (ODDD) yang menengahi stabilitas oksigen melalui hidroksilasi dua *prolin* (P) residu dan *asetilasi* dari *lisin* (Ke & Costa, 2006). HIF terdiri dari Subunit HIF1- $\beta$  dan subunit HIF 1- $\alpha$ . Ekspresi HIF 1- $\alpha$  ditentukan oleh tingkat sintesis protein dan degradasi protein. HIF 1- $\alpha$  disintesis dan diatur melalui O<sub>2</sub> - independen sedangkan mekanisme degradasi diatur terutama melalui mekanisme O<sub>2</sub>-dependent. *Faktor hypoxia-inducible* 1- $\alpha$  mengaktifkan transkripsi gen penyandi protein yang berfungsi untuk meningkatkan O<sub>2</sub> pengiriman erythropoietin, faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), memungkinkan adaptasi metabolik (*glucose transporter*, *enzim glikolitik*), atau mempromosikan kelangsungan hidup sel (pertumbuhan seperti insulin Faktor 2) di bawah kondisi hipoksia atau iskemik (Sutter, 2000) .

## 2. Struktur HIF 1- $\alpha$

Pada tingkat molekuler, sebuah kompleks HIF berisi  $\alpha$  dan subunit  $\beta$ , yang keduanya dapat dipilih dari beberapa alternatif. Mereka adalah anggota dari keluarga besar faktor transkripsi yang berisi dasar heliks loop- wilayah helix dan domain PAS (dinamai Per, Arnt/HIF-  $1\beta$  dan Sim) (Ke & Costa, 2006). Subunit HIF  $\beta$  sangat konstitutif dan juga terlibat dalam respon *xenobiotik*. Sedangkan, subunit HIF  $\alpha$  berperan dalam pengaturan dan respon keadaan hipoksia (Ke & Costa, 2006). Tiga gen yang berbeda pada pengkodean subunit HIF  $\alpha$  ditemukan di mamalia : HIF 1- $\alpha$ , HIF 2- $\alpha$  dan HIF 3- $\alpha$ /IPAS (IPAS adalah penghambatan protein PAS). Sampai sekarang, peran HIF 3- $\alpha$  masih belum jelas secara pasti, akan tetapi cenderung menjadi kompleks karena gen tersebut menghasilkan enam transkrip yang berbeda, beberapa di antaranya mengkode protein yang diperkirakan akan responsif terhadap oksigen sementara yang lain tidak (Maxwell, 2005). HIF-1 $\alpha$  juga mengandung suatu *Oksigen Dependen Degradation Domain* (ODDD) yang diketahui sebagai mediasi stabilitas regulasi oksigen (Ke & Costa, 2006).





Gambar 2. Domain struktur dari HIF 1- $\alpha$ , HIF 2- $\alpha$ , HIF 3- $\alpha$ , HIF 1- $\beta$  (Ke & Costa, 2006).

### 3. Regulasi HIF-1 $\alpha$

Menurut penelitian Chun (2002) HIF 1- $\alpha$  tidak hanya diregulasi oleh tekanan oksigen seluler tetapi juga distimulasi oleh banyak faktor, antara lain nitrit oksida, jenis oksigen reaktif, *growth factors*, dan stress mekanik. Bukti lebih baru menunjukkan bahwa rangsangan non hipoksia pro-inflamasi termasuk sitokin di dalamnya dapat mengaktifkan HIF 1- $\alpha$  dalam kondisi normoksia dan memodulasi transkripsi gen yang terkait hipoksia. Dalam konteks yang lain juga komponen *lipopolisakarida* (LPS) dari bakteri yang sangat berpotensi menyebabkan peradangan mungkin berperan penting sebagai stimulator HIF 1- $\alpha$  yang terdapat di usus pada kondisi normoksia (Simiantonaki, *et al.*, 2008).

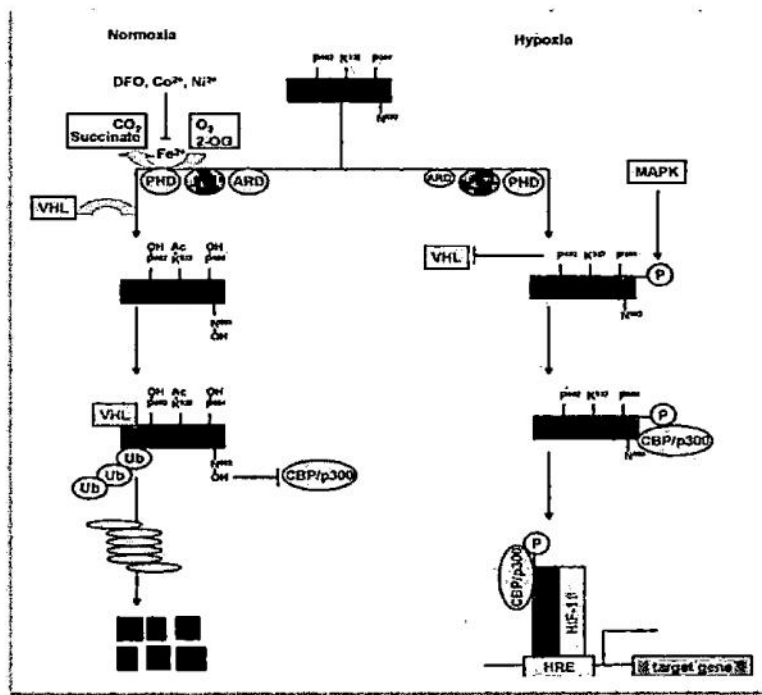
Suatu penelitian menyebutkan bahwa aktifitas HIF 1- $\alpha$  juga dipengaruhi oleh HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor 2*). HER-2 adalah suatu protein yang dikode oleh gen ERBB2 pada kromosom 17

(17q21-q22) yang merupakan suatu protoonkogen yang menekan fungsi potensial dari *tumor suppressor gen* seperti p53, PTEN, dan *Von Hippel-Lindau* protein (VHL) dan meningkatnya aktivitas dari onkogen yang mengaktivasi *phosphatidylinositol 3 kinase* (PI3K), SRC, *Mitogen-Activated Protein (MAP) kinase signal* melalui *PI3K-AKP-FRAP pathway* yang menyebabkan kanker (Laughner, *et al.*, 2001). Overekspresi HER-2 menyebabkan seluruh proses tersebut menstimulasi sintesis HIF 1- $\alpha$  (Laughner, *et al.*, 2001).

Degradasi HIF 1- $\alpha$  yang sangat cepat menyebabkan tidak terdeteksinya ekspresi HIF 1- $\alpha$  pada keadaan normoksia (Ke & Costa, 2006). Pada keadaan normoksia, dua residu *prolin* dari HIF 1- $\alpha$  yaitu P402 dan P564 dan *asparagin* (N803) akan mengalami hidrosilasi oleh PHD dan FIH-1, bergantung dari keadaan oksigen, 2-OG, dan Fe<sup>2+</sup> (Ke & Costa, 2006). Komponen residu HIF 1- $\alpha$  yang terhidrosilasi akan berikatan dengan E3 ubiquitin ligase kompleks VHL, yang berujung pada degradasi HIF 1- $\alpha$  oleh *proteosome* (Ke & Costa, 2006). *Asetilasi* dari *lisin* (K532) oleh ARD1 menginduksi ikatan HIF 1- $\alpha$  dengan VHL, menyebabkan N803 yang terhidrosilasi memblokir peangktivan dari *coaktivator* transkripsi CBP/p300 (Ke & Costa, 2006).

Sedangkan pada keadaan hipoksia ekspresi HIF 1- $\alpha$  dalam keadaan stabil, karena aktivasi dari PHD dan FIH-1 terhambat, hal ini menyebabkan tidak terbentuknya ikatan dengan VHL (Salah satu

komponen tumor supresor) sehingga terjadi stabilisasi HIF 1- $\alpha$  (Ke & Costa, 2006). Stabilisasi HIF 1- $\alpha$  mengakibatkan translokasi nukleus dan mengikat MAPK yang menginduksi bentuk fosforilasi dari HIF 1- $\alpha$  (Ke & Costa, 2006). N803 yang tidak terhidroksilasi pada C-TAD akan memudahkan ikatan CBP/p300 dengan HIF 1- $\alpha$  untuk mengakibatkan transkripsi gen. Ekspresi dari ARD1 juga menurun pada keadaan hipoksia, menyebabkan HIF 1- $\alpha$  kurang terasetilasi (Ke & Costa, 2006).



Gambar 3. Regulasi HIF 1- $\alpha$  dan proses penstabilan pada keadaan normoksia dan hipoksia (Ke & Costa, 2006).

Sedangkan pada keadaan hipoksia ekspresi HIF 1- $\alpha$  dalam keadaan stabil, karena aktivasi dari PHD dan FIH-1 terhambat, hal ini menyebabkan tidak terbentuknya ikatan dengan VHL (Salah satu

komponen tumor supresor) sehingga terjadi stabilisasi HIF 1- $\alpha$  (Ke & Costa, 2006). Stabilisasi HIF 1- $\alpha$  mengakibatkan translokasi nukleus dan mengikat MAPK yang menginduksi bentuk fosforilasi dari HIF 1- $\alpha$  (Ke & Costa, 2006). N803 yang tidak terhidroksilasi pada C-TAD akan memudahkan ikatan CBP/p300 dengan HIF 1- $\alpha$  untuk mengakibatkan transkripsi gen (Ke & Costa, 2006). Ekspresi dari ARD1 juga menurun pada keadaan hipoksia, menyebabkan HIF 1- $\alpha$  kurang terasetilasi (Ke & Costa, 2006).

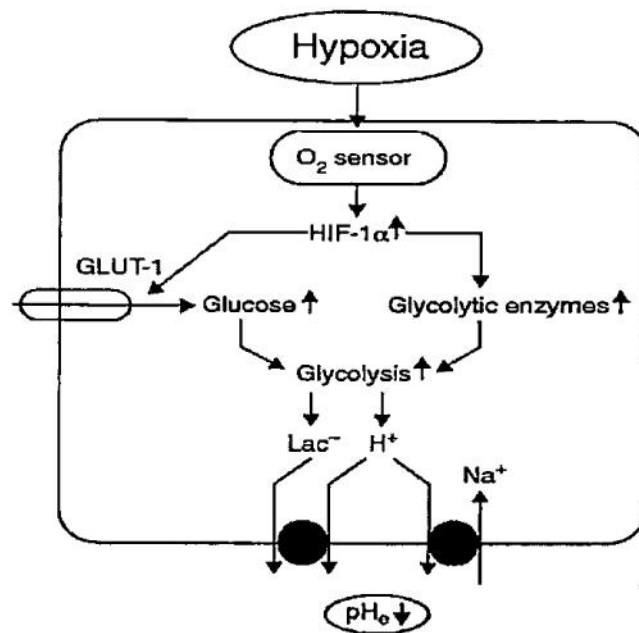
#### 4. Respon HIF 1- $\alpha$ terhadap Keadaan Hipoksia

Pertumbuhan tumor dikontrol oleh keseimbangan antara faktor angiogenik dan faktor yang menghambat proses angiogenesis. Faktor anti-angiogenesis antara lain, trombospondin 1, angiostatin, endostatin dan vaskulostatin (Robbins, 2005). Sedangkan faktor angiogenesis adalah *Hypoxia Inducible Factor 1- $\alpha$*  (HIF 1- $\alpha$ ) (Robbins, 2005). *Hypoxia-Inducible Factor 1- $\alpha$*  (HIF 1- $\alpha$ ) teraktifasi sebagai respon dari keadaan hipoksia, hal ini menyebabkan aktifasi transkripsi gen pengkode protein seperti, *erythropoietin*, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang memiliki fungsi untuk menaikkan pengiriman oksigen pada sel - sel jaringan tubuh, serta memungkinkan untuk terjadinya adaptasi metabolik (glukosa transporter, enzim glikolitik), dan mempertahankan kelangsungan hidup sel (*insulin-like growth factor 2*) di bawah kondisi hipoksia atau iskemik (Sutter, 2000). Menurut Ke & Costa (2006) *Hypoxia Inducible*

*Faktor 1- $\alpha$*  juga berperan dalam proses proliferasi sel kanker, dimana HIF 1- $\alpha$  menginduksi faktor pertumbuhan seperti *Insulin -Like Growth Factor-2* (IGF2) dan *Transforming Growth Factor -  $\alpha$*  (TGF -  $\alpha$ ). Pengikatan reseptor faktor pertumbuhan tersebut mengaktifkan jalur sinyal transduksi yang mengaktifkan proliferasi sel dan sekaligus menstimulasi ekspresi HIF 1- $\alpha$  itu sendiri (Ke & Costa, 2006).

Adaptasi sel pada keadaan hipoksia tidak hanya mengakibatkan sel-sel berproliferasi tapi juga menyebabkan kematian sel pada beberapa bagian (Ke & Costa, 2006). Selain itu, keadaan hipoksia memacu HIF untuk memediasi perubahan proses glikolisis aerob berganti dengan anaerob dengan cara pengaktifan gen transporter glukosa (GLUT-1) dan enzim glikolisis seperti *Aldolase A*, *Phosphoglycerate Kinase 1*, dan *Piruvat Kinase M* yang akan meningkatkan proses glikolisis (Goodsell, 2004). Glikolisis adalah serangkaian reaksi biokimia dimana glukosa dioksidasi menjadi molekul asam piruvat (Goodsell, 2004). Proses glikolisis sendiri menghasilkan lebih sedikit energi permolekul glukosa dibandingkan dengan oksidasi aerobik yang sempurna (Goodsell, 2004). Energi yang dihasilkan disimpan dalam senyawa organik berupa *Adenosine Triphosphate* atau yang lebih umum dikenal dengan istilah ATP dan NADH (Goodsell, 2004). Dengan hanya 2 molekul ATP yang diproduksi dari glikolisis berbeda dengan jalur TCA

(*Tricarboxylic Acid*) yang memproduksi 38 ATP. Sel hipoksia meningkatkan kemampuan untuk memperoleh ATP dengan meningkatkan pengambilan glukosa (Ke & Costa, 2006). HIF 1- $\alpha$  akan memacu semua enzim pada jalur glikolisis, seperti *Glucose Transporter 1 dan 3 (GLUT-1, GLUT-3)* (Chen *et al.*, 2001).



Gambar 4. Mekanisme HIF dalam Glikolisis (Peter, 2004)

##### 5. Peran HIF 1- $\alpha$ dalam Perkembangan Kanker

Eksresi HIF 1- $\alpha$  dari jaringan normal yang telah mengalami lesi premaligna telah diamati pada prostat, lambung, payudara, rongga servik, endometrium dan kolon (Costa, 2006). HIF 1- $\alpha$  yang diekspresikan dalam kanker pada manusia sebagai akibat dari keadaan hipoksia intratumoral serta sebagai perubahan genetik, seperti mutasi - fungsi onkogen (misalnya, ERBB2) dan kerugian fungsi mutasi pada gen supresor tumor (misalnya, VHL dan PTEN) (Semenza, 2003).

Dalam keadaan hipoksia, HIF 1- $\alpha$  akan masuk dan terakumulasi dalam nukleus (inti sel), dimana HIF ini merupakan transduksi sinyal ekspresi gen beberapa protein, di antaranya adalah beberapa protein penting bagi sel kanker dalam menginduksi peristiwa angiogenesis sel endotel (Maxwell, 2005). Kondisi hipoksia pada tumor meningkatkan stabilitas dan aktivitas dari HIF 1- $\alpha$ . Analisis Imunohistokimia menunjukkan bahwa HIF 1- $\alpha$  diekspresikan pada jenis tumor dibandingkan pada jaringan normal (Maxwell, 2005).

Target gen HIF 1- $\alpha$  telah diidentifikasi lebih lanjut dan beberapa diantaranya terlibat dalam proses metastasis tumor (Liu, *et al.*, 2012). Diantaranya yaitu, TWIST (*basic helix-loop-helix transcription*) merupakan sebuah faktor transkripsi penting dan krusial yang langsung diatur oleh HIF 1- $\alpha$  (Liu, *et al.*, 2012). TWIST berperan sebagai faktor penting yang memediasi *Epithelial Mesenchymal* (EMT) dan metastasis kanker pada keadaan hipoksia (Liu, *et al.*, 2012). Di sisi lain, *E-cadherin* yaitu sebuah *calcium-dependent cell adhesion protein*, yang juga turut diatur oleh HIF 1- $\alpha$  melalui pengaturan langsung TCF3, ZFHX1A, ZFHX1B, yang dimana pengaturan tersebut berefek terhadap penekanan transkripsi gen *E-cadherin* (Liu, *et al.*, 2012). Menurut Sung *et al* (2008) penurunan ekspresi molekul adhesi sel (*E-cadherin* dan  $\beta$ -*Catenin*) dengan gangguan resultan kompleks adhesi dapat meningkatkan risiko invasi dan metastasis. Gen p53 adalah gen penekan tumor yang

berperan dalam pengaturan siklus sel dengan mengontrol sejumlah gen termasuk gen untuk apoptosis (Costa, 2006). Hilangnya fungsi dari gen p-53 tersebut ditemukan pada sebagian besar kanker, dapat meningkatkan level HIF 1- $\alpha$  dan memacu transkripsi pada kanker (Costa, 2006).

#### D. Jenis Histologi Tumor

Adenocarcinoma merupakan jenis tumor yang paling banyak ditemukan, dengan persentase sebanyak 95-98% pada kanker kolorektal (Vachani, 2007). Sebuah adenokarsinoma tumbuh dari sel-sel kelenjar yang melapisi bagian dalam usus besar (Vachani, 2007). Sedangkan ciri Adenokarsinoma kolorektal yaitu ditemukannya invasi melalui muskularis mukosa ke submukosa (Vachani, 2007). Karakteristik morfologi lesi adenokarsinoma terbatas pada epitel dengan menyerang bagian lamina propria dan invasi yang sedikit melalui mukosa muskularis ke submukosa (Hamilton,*et al.*, 2000). Kebanyakan adenocarcinoma kolorektal terbentuk dari sel – sel kelenjar, dengan variabilitas dalam ukuran dan konfigurasi glandular (Hamilton,*et al.*, 2000). Differensiasi baik atau buruk pada adenokarsinoma, biasanya memiliki sel epitel besar dan tinggi, serta glandula lumina yang terdiri dari cellular debris (Hamilton,*et al.*, 2000). HIF 1- $\alpha$  dapat berperan sebagai pengatur invasi sel kanker kolorektal dengan mengubah ekspresi gen penyandi antara filamen (*vimentin*, *keratin*), komponen matriks ekstraseluler (*fibronektin*), dan *protease* (*matriks*

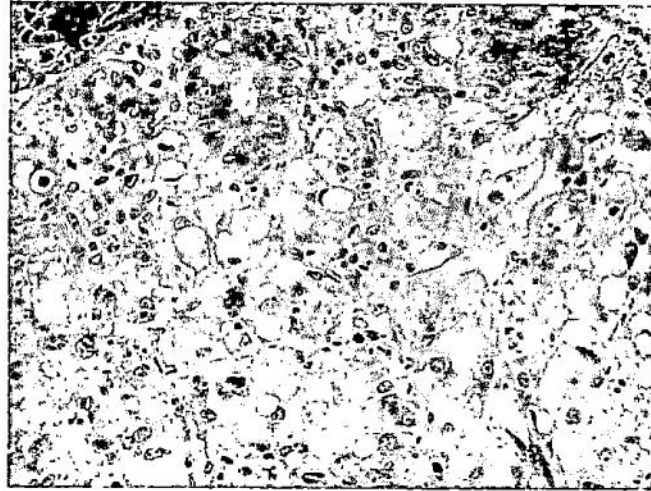


*metalloproteinase 2* dan *urokinase plasminogen* (aktivator reseptor) (Stoeltzing, *et al.*, 2004). *Mucinous Adenokarsinoma* dan *Signet Ring cell Carcinoma* (SRCC) merupakan jenis tumor yang spesifik pada kanker kolorektal (Chen, *et al.*, 2010).



Gambar 5. Mucinous Colorectal Cancer (Meyer, 2011)

*Mucinous Adenokarsinoma* terdiri > 50% mucin. Jenis tumor ini, dikenal sebagai karsinoma koloid, ditandai dengan gambaran histopathologis seperti kolam besar yang berisi ekstraseluler mucin (Sung, *et al.*, 2008). *Mucinous Adenokarsinoma* lebih banyak di temukan di bagian rektum dari pada di bagian kolon dan jenis tumor ini memiliki perbedaan prognosis yang berbeda dengan jenis tumor non-mucinous (Sung, *et al.*, 2008). *Signet Ring Cell Carcinoma* memproduksi jumlah mucin yang lebih banyak di *intracytoplasmic* dibandingkan pada bagian *extracytoplasmic* (Lin, *et al.*, 2012). Gambaran histopathologis yang khas dari *Signet Ring Cell Carcinoma* adalah adanya *single tumor cells* dengan *intracytoplasmic mucin* yang mendesak inti sel tumor ke bagian perifer (Ogino, 2006).



Gambar 6. H&E Section (50x) View of Tranverse Colon with Infiltrating Signet Ring Cells (Reddy, 2009)

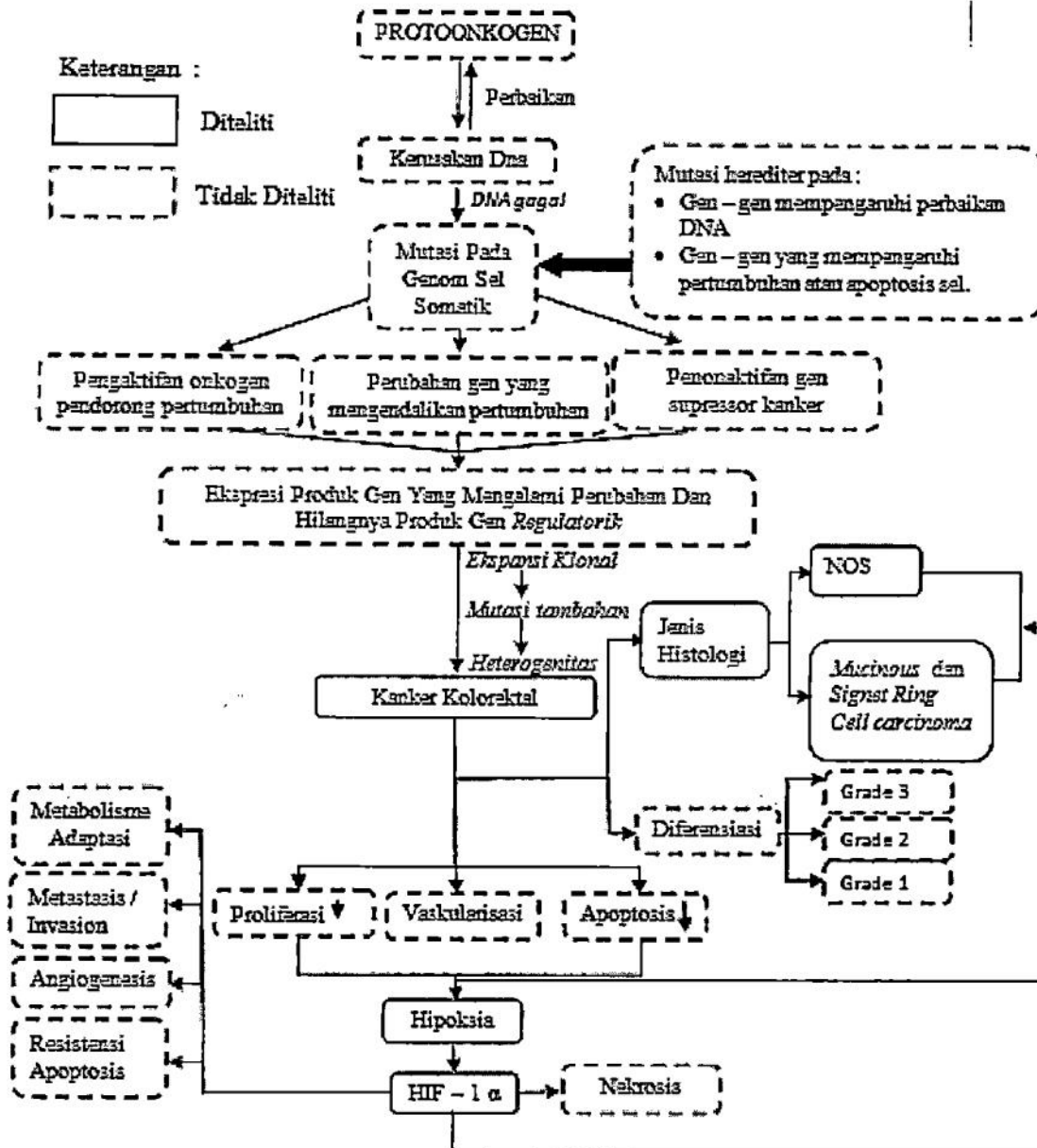
Mucin merupakan epitel glikoprotein yang memiliki berat molekul tinggi dengan kandungan *oligosakarida O-glycosidically* yang terkait dengan peptida kaya *treonin, serin, dan prolin*. Ada dua kelas yang berbeda secara struktural dan fungsional dari mucin : disekresikan oleh kelenjar (MUC2, MUC5AC, MUC5B, dan MUC6) dan transmembran (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC17) (Byrd JC., 2004). MUC1 ditemukan ekspresinya meningkat pada kanker kolorektal, hal tersebut berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk (Byrd JC., 2004). Umumnya ekspresi dan sekresinya MUC 2 menurun pada Adenocarcinoma kolorektal, namun masih dapat ditemukan tersimpan didalam *Mucinous Adnocarcinoma* (Byrd JC., 2004). Mucin yang ditemukan pada kanker colon biasanya memiliki tiga struktur utama : Tn antigen (GalNAc $\alpha$ Thr / Ser), antigen TF (Galbeta3GalNAc) dan sialyl Tn (NeuAca6GalNAc). Pada kanker kolorektal terjadi peningkatan ekspresi *Galactoside-binding protein*

*endogen galectin-3*, yang bertugas untuk mengikat mucin serta *glikoprotein* lainnya (Byrd JC., 2004).

*Mucinous Adenocarcinoma* memiliki beberapa karakteristik yang hampir sama dengan *Signet Ring Cell Carcinoma*, seperti banyak ditemukan pada pasien usia muda, terjadi metastasis limfonodi, dan kenaikan stadium klinis. Sedangkan prognosis kedua jenis tumor *Mucinous* dan *Signet Ring Cell* berhubungan juga dengan tingginya peningkatan frekuensi *microsatellite instability* (Ogino, *et al.*, 2006). Pertumbuhan tumor yang agresif pada jenis tumor *Signet Ring Cell* menyebabkan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis tumor *Mucinous Adenokarsinoma* (Lee, *et al.*, 2007). Hal tersebut berhubungan dengan peningkatan stadium tumor dan invasi lymphovascular (Lee, *et al.*, 2007). Lin *et al* (2012) menyebutkan bahwa *Signet Ring Cell Carcinoma* memiliki insidens invasi lymphovascular yang lebih tinggi (84,2%) dibandingkan *Mucinous Adenokarsinoma* (24,0%).

Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa *Signet Ring cell Carcinoma* pada kanker kolorektal memiliki prognostik independen yang lebih buruk. Hal ini berbeda dengan *Mucinous Adenokarsinoma*, yang prognosisnya lebih terkait dengan stadium tumor atau lokasi tumor (misalnya, pada bagian rektum) (Sung, *et al.*, 2008).

E. Kerangka Konsep



**F. Hipotesis**

Terdapat adanya hubungan antara ekspresi HIF 1- $\alpha$  dengan jenis tumor kanker kolorektal *Not Otherwise Signifikan* (NOS), *Mucinous Adenocarcinoma* dan *Signet Ring Cell Carcinoma*.