Majalah Kedokteran Andalas
Vol. 46, No. 4 Juli 2023, Hal. 578-592
http://jurnalmka.fk.unand.ac.id

ARTIKEL PENELITIAN

Korelasi Positif antara *Tumor Associated Macrophage* dengan Stadium Klinis pada Adenokarsinoma Kolorektal

Ryan Surya Ramadhan[1], Heru Fajar Trianto[2,3], Sari Eka Pratiwi[3], Muhammad In'am Ilmiawan[3], Syarifah Nurul Yanti Rizki Syahab Asseggaf[4]

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat; 2. Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat; 3. Departemen Biologi dan Patobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat; 4. Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat.

Korespondensi: *Heru Fajar T. ; email: herufajar@medical.untan.ac.id; Telepon/HP: 081358704142*

Abstrak

Tujuan: Mengetahui hubungan *tumor associated macrophage* dengan ukuran dan stadium kanker pada pasien adenokarsinoma kolorektal. Metode: Analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan data sekunder. Sampel penelitian ini adalah 37 pasien adenokarsinoma kolorektal. Analisis statistik dengan uji Spearman. **Hasil**: Hasil dari analisis SPSS 25.0 didapatkan nilai sebesar 0,768 (p>0,05) untuk hubungan TAM dan klasifikasi "T" dan nilai sebesar 0,026 (p<0,05) untuk hubungan TAM dan stadium klinis. **Kesimpulan**: Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara TAM dan klasifikasi "T" dan terdapat korelasi positif antara TAM dengan stadium klinis pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: *Tumor Associated Macrophage; Ukuran; Stadium; Adenokarsinoma kolorektal*

Abstract

Objective*: To determine the relationship between tumor associated macrophages with the size and cancer stage in colorectal adenocarcinoma patients. Methods: Observational analysis with cross sectional approach using secondary data. The sample of this study were 37 colorectal adenocarcinoma patients. Statistical analysis with Spearman correlation test.* ***Results****: The results performed in SPSS 25.0 analytic tools showed a value of 0.768 (p>0.05) for the relationship between TAM and the "T" classification and a value of 0.026 (p<0.05) for the relationship between TAM and clinical stage.* ***Conclusion****: There was no significant correlation between TAM and "T" classification and there was a positive correlation between TAM and clinical stage of colorectal adenocarcinoma.*

Keywords: *Tumor Associated Macrophage; Size; Stage; Colorectal Adenocarcinoma*

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal merupakan tumor ganas yang timbul dari jaringan epitel yang berasal dari kolon atau rektum.[1,2] Perubahan epitel kolon normal yang menjadi lesi prakanker dan pada akhirnya menjadi karsinoma invasif disebabkan oleh akumulasi mutasi genetik baik secara somatik (didapat) dan/atau secara turunan.[3] Lebih dari 95% karsinoma kolorektal adalah tipe adenokarsinoma. Karsinoma ini dimulai dari sel yang memiliki glandula yang dapat mesekresi mukus untuk melubrikasi kolon dan rektum, hampir seluruh kanker kolorektal yang ditemukan adalah jenis ini.[9]

Menurut data GLOBOCAN tahun 2018 kanker kolorektal merupakan kanker dengan urutan ketiga yang paling mematikan dan keempat dari kanker yang didiagnosis di seluruh dunia, dengan 2 juta kasus baru dan 1 juta kasus kematian pada tahun 2018. Insidensi kanker kolorektal secara perlahan terus meningkat, terutama pada negara berkembang yang sedang beralih ke gaya hidup "*western*".[4] Secara keseluruhan risiko mendapatkan kanker kolorektal ini memiliki angka yang cukup tinggi yaitu 1 dari 20 orang (5%). Insiden kanker kolorektal di indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan angka mortalitas 9,5% dari keseluruhan kasus kanker.[2]

Tingginya angka kejadian kanker kolorektal mendorong perkembangan pengetahuan mengenai kanker kolorektal, salah satunya mengenai lingkungan mikro tumor (LMT). LMT adalah lingkungan dinamis yang tersusun dari sel tumor, sel bukan tumor (stroma), faktor tropik, dan lain lain. Pada perkembangan tumor terjadi interaksi antara sel tumor dengan LMT yang dianalogikan seperti benih dan media tumbuhnya. *Tumor associated macrophage* (TAM) merupakan makrofag yang ditemukan dalam lingkungan mikro tumor dan merupakan komponen imun yang paling dominan yang ditemukan di lingkungan mikro tumor dibandingkan komponen lain seperti sel stroma, dan sel mast. TAM selalu muncul pada semua stadium dari tumor sehingga memiliki peranan penting dalam penentuan progresi dan metastasis dari sebuah tumor. Karakteristik TAM ini bergantung pada stimulus yang terdapat pada lingkungan mikro tumor (LMT) tersebut.[3,5,6]

Makrofag yang ditemukan dalam lingkungan mikro suatu tumor dapat dikategorisasikan menjadi 2 subtipe yaitu "*classically activated*" M1 yang bersifat pro inflamasi yang memproduksi sitokin. M1 ini merupakan imun penting dalam eliminasi patogen dan kanker. Kemudian terdapat "*alternatively activated*" M2 yang bersifat anti inflamasi yang dmemproduksi sitokin anti inflamasi seperti IL-10, TGF-β. Beberapa studi membuktikan bahwa temuan inflitrasi TAM turut serta dalam progresi dan agresivitas dari kanker kolorektal, dan dihubungkan dengan menurunnya angka kelangsungan hidup pada pasien kanker kolorektal. Sementara itu, terdapat pula penelitian yang melaporkan bahwa adanya infiltrasi makrofag dihubungkan dengan meningkatnya angka kelangsungan hidup pada pasien kanker kolorektal, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Forsell menunjukkan bahwa infiltrasi makrofag dengan jumlah yang banyak meningkatkan angka prognosis kanker kolorektal. Penelitian yang dilakukan Nakayama juga menunjukkan penurunan jumlah makrofag berkaitan dengan stadium kanker kolorektal yang semakin lanjut. Namun, diperlukan kontak langsung makrofag ke sel

tumor untuk makrofag mengaktifkan aktifitas anti tumor. Infiltrasi TAM pada LMT kanker kolorektal diketahui berperan sebagai promotor tumor dengan mendorong angiogenesis, *growth factor*, supresi imun, serta memproduksi enzim proteolitik yang mendorong metastasis tumor. Infiltrasi TAM akan mempengaruhi pertumbuhan ukuran serta metastasis dari tumor yang akan berdampak pada stadium kanker yang lebih lanjut.[5,6]

Salah satu indikator prognosis dari pasien kanker kolorektal adalah stadium kanker tersebut, berdasarkan data *surveillance, epidemiology, and end results program* (SEER) mengenai *overall survival rate* dalam 5 tahun menyatakan bahwa kanker kolorektal stadium I memiliki angka kelangsungan hidup 74%, stadium IIA 66%, stadium IIB 58%, stadium IIC 37%, stadium IIIA 73%, stadium IIIB 46%, stadium IIIC 28%, dan stadium IV 5%.[3] Indikator prognosis lainnya adalah ukuran tumor itu sendiri, yang diukur berdasarkan kedalaman invasi tumor ke lapisan intestinal yang diklasifikasikan oleh AJCC yaitu Tis, T1, T2, T3, dan T4. Baru baru ini ukuran tumor dibuktikan pada penelitian pada populasi besar menunjukkan bahwa memiliki efek terhadap angka kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal.[2,7]

Potensi yang dimiliki *tumor associated macrophage* dalam menjadi indikator prognosis dari kanker kolorektal mendorong peneliti untuk melakukan penelitian yang berjudul Hubungan *Tumor Associated Macrophage* dengan Ukuran dan Stadium Kanker pada Pasien Adenokarsinoma Kolorektal.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan pendekatan *cross sectional* dengan menggunakan data sekunder berupa data laporan patologi anatomi dan sediaan histopatologi dari laboratorium patologi anatomi RSUD Dr. Soedarso Pontianak. Penelitian ini dilakukan di laboratorium patologi anatomi RSUD Dr. Soedarso Pontianak dan laboratorium Slivikultur Fakultas Kehutanan Universitas Tanjungpura. Penelitian dilakukan pada bulan Januari hingga April tahun 2022.

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis kanker kolorektal periode januari hingga desember tahun 2020 di laboratorium PA Dr. Soedarso Pontianak dengan menggunakan teknik *total sampling*. Variabel bebas pada penelitian adalah *tumor associated macrophage*. Variabel terikat pada penelitian ini adalah ukuran tumor dan stadium kanker kolorektal.

Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah data laporan patologi anatomi dan sediaan histopatologi dari pasien yang didiagnosis kanker kolorektal tahun 2020 di laboratorium PA RSUD Dr. Soedarso yang diwarnai menggunakan *hematoxylin eosin*. Pengamatan *tumor associated macrophage* (TAM) dilakukan menggunakan kamera mikroskop AmScope dan mikroskop olympus CX-23 dengan perbesaran 40x dan 400x. Perhitungan *tumor associated macrophage* (TAM) dilakukan secara manual.

Perhitungan *tumor associated macrophage* (TAM) dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi oleh ahli Patologi Anatomik. Perhitungan dilakukan dengan pemilihan 5 fokus pada lingkungan mikro tumor, dipastikan dengan adanya sel tumor dalam 1 lapang pandang. Kemudian, diamati pada stroma tumor dengan perbesaran lemah 40x dengan kepadatan makrofag tertinggi. Selanjutnya dengan perbesaran kuat 400x seluruh makrofag dihitung pada masing masing fokus. Pada analisis kepadatan makrofag seluruh makrofag yang telah dihitung akan dijumlahkan dan di bagi 5 untuk menentukan nilai rerata(mean).[9, 10]

Pengujian hubungan TAM dengan ukuran dan stadium kanker dilakukan dengan uji korelasi *Spearman* untuk mengetahui hubungan dari TAM dengan ukuran dan stadium kanker. Seluruh pengujian ini dilakukan dengan menggunakan aplikasi statistik SPSS 25.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan data dan penelitian dilakukan pada bulan Januari hingga Maret 2022 di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso Pontianak dan diamati di Laboratorium Silvikultur Fakultas Kehutanan Universitas Tanjungpura. Sampel pada penelitian ini berjumlah 37 sampel dari bahan biologis tersimpan, sediaan parafin blok yang telah dipotong dan dipulas dengan pewarnaan HE (hematoksilin eosin). Data yang telah didapatkan kemudian diolah dan dianalisis menggunakan aplikasi statistik SPSS 25.0.

Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Berdasarkan data yang telah dianalisis didapatkan data usia pasien didominasi oleh pasien diatas 50 tahun dengan jumlah 30 pasien (81,1%) diikuti dengan pasien dibawah 50 tahun dengan jumlah 7 pasien (18,9). Median data usia pasien didapatkan pada usia 55 tahun dengan umur termuda yaitu 24 tahun dan tertua 86 tahun. Pada data hasil analisis jenis kelamin didapatkan hasil yang tidak berbeda jauh dengan selisih 1 antara kedua jenis kelamin yaitu laki-laki dan perempuan secara berurutan 18 (48,6%) dan 19 (51,4%) pasien. Analisis karakteristik histopatologi didominasi oleh *well differentiated adenocarcinoma* yang berjumlah

36 pasien (97,3%), diikuti *moderately differentiated* dan *poorly differentiated* secara berurutan berjumlah 1 (2,7%) dan 0 pasien. Lokasi tumor didominasi pada lokasi rektal dengan jumlah 21 (56,8%) diikuti pada lokasi kolondengan jumlah 16 (43,2%).

Distribusi klasifikasi "T" berdasarkan hasil pengumpulan data di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso pada tahun 2020 menunjukkan sebagian besar pasien adenokarsinoma kolorektal didiagnosis dengan klasifikasi T3 dengan jumlah 30 pasien (81%) diikuti klasifikasi T2 dengan jumlah 4 pasien (10,8%) dan klasifikasi T4 & T1 secara berurut berjumlah 2 (5,5%) dan 1 (2,7%) pasien.

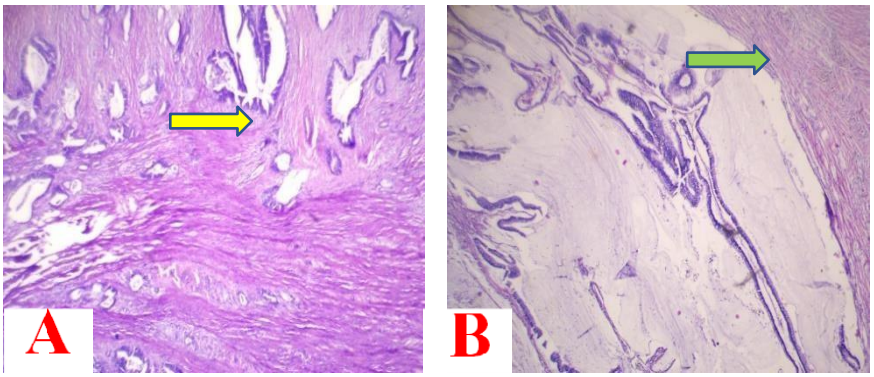
Distribusi stadium klinis berdasarkan hasil pengumpulan data di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso pada tahun 2020 menunjukkan jumlah tertinggi pasien adenokarsinoma kolorektal didiagnosis dengan stadium II sejumlah 15 pasien (40,6%), stadium III berjumlah 12 pasien (32,4%), stadium IV berjumlah 6 pasien (16,2%), dan stadium I berjumlah 4 orang (10,8%).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Umur Pasien (Tahun)		
>50 Tahun	30	81,1%
≤50 Tahun	7	18,9%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18	48,6 %
Perempuan	19	51,4%
Histopatologi		
Well Diff.	36	97,3%
Moderately Diff.	1	2,7%
Poorly Diff.	0	0 %
Lokasi Tumor		
Rektum	21	56,8 %
Kolon	16	43,2 %
Distribusi Klasifikasi “T”		
Klasifikasi T1	1	2,7 %
Klasifikasi T2	4	10,8 %
Klasifikasi T3	30	81 %
Klasifikasi T4	2	5,5 %
Distribusi Stadium Klinis		
Stadium I	4	10,8 %
Stadium II	15	40,6 %
Stadium III	12	32,4 %
Stadium IV	6	16,2 %

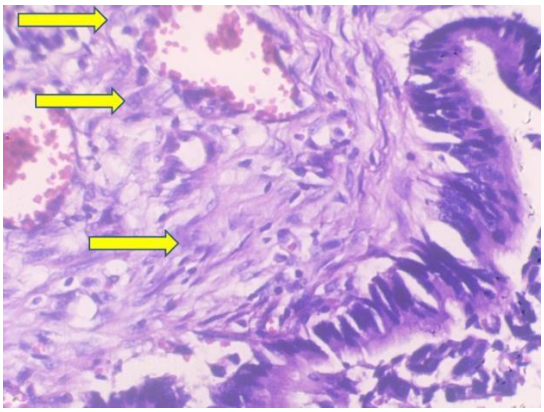
Gambaran *Tumor Associated Macrophage*

Tumor Associated Macrophage diamati pada area stroma tumor. Pengamatan dilakukan pada 5 lapang pandang dengan perbesaran objektif 4x untuk mencari area stroma yang dimungkinkan untuk dilakukan perhitungan, kemudian dilanjutkan dengan perbesaran objektif 40x untuk melakukan perhitungan jumlah makrofag.



Gambar 1. Area pengamatan *tumor associated macrophage*. Makrofag diamati pada stroma tumor (panah kuning). Area pengamanatan *tumor associated macrophage* pada stroma kanker kolorektal dengan jenis *mucinous adenocarcinoma* (panah hijau). A. *Undefined Colorectal Adenocarcinoma.* B. *Mucinous Colorectal Adenocarcinoma. Hematoxylin Eosin*, Objektif 4x.

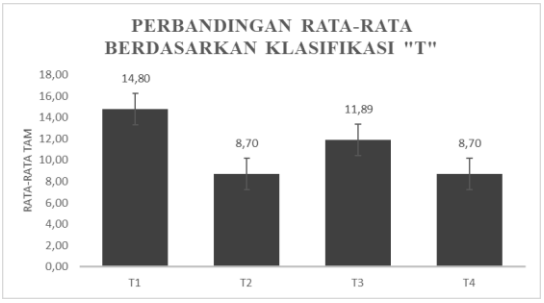
Seluruh makrofag yang didapatkan pada 5 fokus stroma tumor dengan perbesaran objektif 40x dijumlahkan kemudian direrata untuk mewakili jumlah makrofag pada 1 preparat. Pengamatan dilakukan dengan seksama dan menghindari lokasi yang meragukan seperti terdapat infiltrasi sel tumor ke stroma.



Gambar 2. Gambaran Makrofag. Makrofag berbentuk bulat-oval, inti besar, sitoplasma bervakuol. *Hematoxylin Eosin*, Objektif 40x.

Hubungan *Tumor Associated Macrophage* Terhadap Klasifikasi "T"

Hasil perhitungan *tumor associated macrophage* (TAM) pada setiap klasifikasi "T" didapatkan rata-rata TAM berjumlah 14,8 pada klasifikasi T1, pada klasifikasi T2 didapatkan rata rata TAM 8,7 dengan nilai terendah 6,4 dan nilai tertinggi 13,6, pada klasifikasi T3 didapatkan rata rata TAM 11,89 dengan nilai terendah 7,6 dan nilai tertinggi 19,8, dan pada klasifikasi T4 didapatkan rata rata TAM 8,7 dengan nilai terendah 8,6 dan nilai tertinggi 8,8.

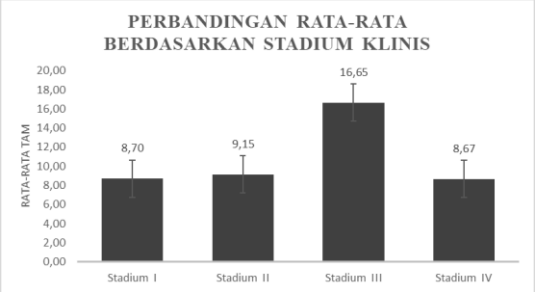


Gambar 3. Perbandingan rata-rata TAM per klasifikasi "T". pada T1 didapatkan TAM yang tinggi dengan penurunan pada T2, kemudian terdapat kenaikan kembali pada T3 dan terjadi penurunan kembali pada T4. p = 0,768 (p>0,05). Mean = 11,45 ± 4,16.

Hasil analisis SPSS 25.0 didapatkan persebaran data klasifikasi "T" tidak normal sehingga dilakukan uji Spearman untuk hubungan antara *tumor associated macrophage* dan klasifikasi "T". Pada hasil uji didapatkan nilai sebesar 0,768 (p>0,05). Ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antar variabel.

Hubungan *Tumor Associated Macrophage* Terhadap Stadium Klinis Kanker

Perhitungan rata-rata *tumor associated macrophage* (TAM) pada stadium klinis menunjukkan pada stadium 1 rata-rata TAM 8,7 dengan nilai terendah 7,2 dan nilai tertinggi 13,6, pada stadium 2 rata-rata TAM 9,15 dengan nilai terendah 6,6 dan nilai tertinggi 13,8, pada stadium 3 rata-rata TAM 16,65 dengan nilai terendah 12,2 dan nilai tertinggi 19,8, dan pada stadium 4 rata-rata TAM 8,67 dengan nilai terendah 8,4 dan nilai tertinggi 9.



Gambar 4. Perbandingan rata-rata TAM per stadium klinis. Terlihat pada grafik terdapat kenaikan jumlah pada stadium 3 dan penurunan jumlah TAM pada stadium 4. p = 0,026 (0<0.05). Mean = 11,45 ± 4,16.

Hasil analisis SPSS 25.0 didapatkan persebaran data stadium klinis kanker tidak normal sehingga dilakukan uji Spearman untuk hubungan antara *tumor associated macrophage* dan stadium klinis. Pada hasil uji didapatkan nilai sebesar 0,026 (p<0,05). Ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antar variabel. Pada hasil uji koefisien korelasi (r) didapatkan nilai 0,365 yang meniunjukkan bahwa terdapat korelasi moderat.

Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, usia pasien dominan ditemukan lebih dari 50 tahun dengan jumlah 30 pasien (81,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khosama (2015) dimana kemungkinan kejadian kanker kolorektal meningkat progresif sejak 40 tahun, dan kemudian akan meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Lebih dari 90% kasus kanker kolorektal terjadi pada usia diatas 50 tahun.[11]

Pada hasil penelitian ini menunjukkan proporsi kejadian kanker kolorektal pada jenis kelamin cenderung tidak jauh berbeda dengan laki-laki berjumlah 18 pasien (48,6%) dan perempuan berjumlah 19 pasien (51,4%) hasil ini berbeda dengan hasil yang dikemukakan oleh Wong (2019) yang menunjukkan berbagai negara di asia menunjukkan proporsi kejadian kanker kolorektal yang lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.[12]

Karakteristik histopatologi penelitian ini menunjukkan 36 pasien (97,3%) terdiagnosis dengan *well differentiated adenocarsinoma*, 1 pasien (2,7%) terdiagnosis dengan *moderately differentiated adenocarsinoma*, dan tidak ada pasien yang terdiagnosis dengan *poorly differentiated adenocarsinoma*. Hasil ini selaras dengan penelitian Imelda (2016) di RSUP H. Adam Malik Medan dalam peringkat karakteristik histopatologi yaitu terbanyak terdiagnosis *well differentiated adenocarsinoma* 46,6%, diikuti dengan *moderately differentiated adenocarsinoma* 40,7%, dan pasien terdiagnosis *poorly differentiated adenocarsinoma* 12,7%.[8]

Karakteristik lokasi tumor pada penelitian ini menunjukkan dominan terdapat pada rektum dengan jumlah 21 kasus (56,8%) dan pada kolon dengan jumlah 16 kasus (43,2%). Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Imelda (2016) di RSUP H. Adam Malik Medan dengan lokasi KKR 61.5% dominan berlokasi di rektum dan 38.5% berlokasi di kolon.[8]

Seperti yang disebutkan sebelumnya Klasifikasi "T ini dinilai dari derajat kedalaman tumor primer telah tumbuh ke dinding dari kolon atau rektum, dengan urutan lapisan dari dalam hingga ke luar mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa. dalam berbagai kondisi, pengaruh invasi tumor ke jaringan intestinal yang di wakili kategori T menurunkan 5 *years survival rate* pada setiap kombinasi. Pada T1N0-T2N0, T3N0, T4N0 masing masing memiliki *5-yr OS* sebesar 75%, 60%, dan 47%.[13]

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 1 pasien (2,7%) mengalami kanker dengan klasifikasi T1, 4 pasien (10,8%) mengalami kanker dengan klasifikasi T2, 30 pasien (81%) mengalami kanker dengan klasifikasi T3, dan 2 pasien (5,5%) mengalami kanker dengan klasifikasi T4. Data penelitian ini menunjukkan kesesuaian dengan teori yang berkaitan dengan diagnosis dari kanker kolorektal ini yakni pada kanker kolorektal tahap awal biasanya tidak memiliki gejala yang jelas, gejala biasanya timbul setelah kanker telah berkembang melewati berbagai parameter tertentu.[14] Pada penentuan stadium klinis, klasifikasi stadium ditentukan oleh gabungan klasifikasi T, N, dan M yang akan dibagi menjadi beberapa stadium dengan T yang dinilai pada kedalaman invasi tumor primer, N yang dinilai pada jumlah kelenjar getah bening yang menjadi lokasi metastasis sel kanker, dan M yang dinilai dari metastasis jauh yang didapatkan.

Stadium kanker memiliki pengaruh besar terhadap prognosis kanker kolorektal. Pasien dengan stadium I dan II memiliki angka 5 tahun kelangsungan hidup 89,9%, pada pasien kanker stadium III 71,3%, dan pada pasien kanker stadium IV angka 5 tahun kelangsungan hidup menurun jauh hingga hanya 14,2%.[15] Pada penelitian Li (2014) juga mengungkapkan bahwa stadium kanker menentukan tingkat kelangsungan hidup pasien, pasien dengan stadium I, II, IIIa, IIIb, dan IIIc memiliki angka 5 tahun kelangsungan hidup pada gambar dibawah.[13]

Pada hasil penelitian yang dilakukan didapatkan bahwa sebanyak 4 pasien (10,8%) terdiagnosis kanker kolorektal stadium I, 15 pasien (40,6%) terdiagnosis kanker kolorektal stadium II, 12 pasien (32,4%) terdiagnosis kanker kolorektal stadium III, dan 6 pasien (16,2%) terdiagnosis kanker kolorektal stadium IV. Hal ini serupa mengenai diagnosis pada klasifikasi "T" pula. Data penelitian ini menunjukkan kesesuaian yakni pada kanker kolorektal tahap awal biasanya tidak memiliki gejala yang jelas, gejala biasanya timbul setelah kanker telah berkembang melewati berbagai parameter tertentu.[14]

Hubungan *Tumor Associated Macrophage* Terhadap Klasifikasi "T"

Pengujian hubungan *tumor associated macrophage* (TAM) terhadap klasifikasi "T" menggunakan uji korelasi Spearman didapatkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan dengan nilai sebesar 0,768 (p>0,05). Hal ini bertentangan dengan Yahaya (2019) yang menyatakan bahwa pada lokasi utama tumor, TAM akan secara langsung meningkatkan pertumbuhan sel tumor dengan mempromosikan angiogenesis atau secara tidak langsung menginduksi disfungsi interaksi sel imun dalam *tumor micro environment* (TME). TAMs dapat mempromosikan perkembangan tumor melalui mekanisme yang berbeda.[5] Meskipun, berbagai studi menunjukkan bahwa makrofag yang distimulasi dengan tepat mampu membunuh sel tumor secara in vitro, sekarang diterima secara umum

bahwa tumor terkait makrofag (TAM), yang dikondisikan oleh lingkungan mikro tumor, tidak memiliki aktivitas sitotoksik. Erreni (2011) juga menunjukkan bahwa TAM berfungsi sebagai pro-tumorogenesis.[16]

Perbedaan antara berbagai hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh perbedaan polarisasi makrofag, Perbedaan fenotip makrofag bergantung pada *growth factor* dan kemokin yang terdapat pada lingkungan mikro tumor. Contohnya, monosit akan terpolarisasi menjadi makrofag M1 apabila terdapat pemicu seperti *interferon*-γ (IFN- γ), *tumor necrosis factor α*, dll pada lingkungan mikro tumor. Sebaliknya, adanya *interleukin* 4 (IL-4) dan 13 (IL-13) akan mengakibatkan monosit terpolarisasi menjadi makrofag M2.[24,25] Polarisasi makrofag M1 disebut dengan aktivasi klasik, sedangkan aktivasi alternatif dihubungkan dengan polarisasi makrofag M2. Makrofag M1 memiliki hubungan negatif terhadap perkembangan tumor primer yang akan mempengaruhi klasifikasi "T". Makrofag M1 dikenal dengan kemampuannya mengekspresi sitokin pro-inflamasi, mendorong respon Th1, dan aktivitas tumorisidal. Sebaliknya, makrofag M2 dikenal dengan kemampuannya mendorong *remodelling* jaringan, anti inflamasi dan, progresi tumor. Pada beberapa kondisi fisiologis dan patologis makrofag M2 mampu untuk merepolarisasi dirinya menjadi makrofag M1 dikarenakan sifat plastisitasnya.[26,27] Sementara itu, makrofag M2 memiliki hubungan positif terhadap perkembangan tumor primer. Sedangkan Rasio M1/M2 hanya dapat diamati dengan menggunakan pewarnaan immunohistokimia yang tidak terdapat pada penelitian ini.[6]

Hubungan *Tumor Associated Macrophage* Terhadap Stadium Klinis

Pengujian hubungan *tumor associated macrophage* terhadap stadium klinis menggunakan uji korelasi spearman didapatkan hasil terdapat hubungan signifikan dengan nilai sebesar 0,026 ($p<0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Badawi *et al* (2015) dengan total 44 pasien kanker kolorektal yaitu terdapat korelasi positif yang signifikan antara infiltrasi makrofag pada kanker kolorektal.[23] Hal ini sesuai dengan penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Shibutani (2017) dengan total 168 pasien kanker kolorektal yaitu densitas TAM yang tinggi diasosiasikan dengan stadium yang lebih lanjut dan prognosis yang lebih buruk pada pasien kanker kolorektal.[17]

Beberapa penelitian menyatakan hal yang berbeda seperti penelitian yang dilakukan oleh Sugita *et al* dalam Yahaya (2019). Penelitian yang dilakukan Forssell *et al* dalam Yahaya (2019) juga menunjukkan hal yang serupa yaitu infiltrasi makrofag ke dalam lokasi tumor kolorektal akan memiliki prognosis yang lebih baik pula.[5] Hal ini disebabkan oleh peranan TAM yang rumit dalam perkembangan kanker kolorektal dimana TAM disebutkan berperan dalam aktivitas penekan tumor dan promotor tumor sekaligus.[18]

Pada penjabaran distribusi TAM pada tiap stadium didapatkan penurunan nilai rata rata makrofag pada stadium IV yang dimana sesuai pula dengan pernyataan Nakayama *et al* dalam Yahaya (2019) yang menyatakan bahwa penurunan jumlah makrofag diasosiasikan dengan stadium lanjut dari kanker kolorektal.[5]

Tumor Associated Macrophage adalah komponen seluler inflamasi utama dalam stroma tumor, dan berlimpah di

semua tahap perkembangan tumor. TAM yang berasal dari monosit yang bersirkulasi menyusup ke dalam jaringan tumor, kemudian memperoleh fungsi pro-tumor sebagai respons terhadap rangsangan di lingkungan mikro tumor. Hasil penelitian ini mendukung pernyataan bahwa temuan TAM pada lingkungan mikro tumor berkorelasi positif terhadap perkembangan tumor dan prognosis yang lebih buruk pada pasien kanker kolorektal. TAM juga dapat ditemukan di dekat atau di dalam massa tumor. Setelah teraktivasi, TAM memproduksi dan melepaskan serangkaian faktor pertumbuhan, mediator inflamasi, dan enzim proteolitik yang memainkan peran penting dalam perkembangan kanker dan metastasis.[19,20] Secara fenotip, makrofag M1 dicirikan oleh kemampuannya untuk mengekspresikan sitokin proinflamasi tingkat tinggi, peningkatan respon Th1, produksi nitrogen reaktif dan intermediet oksigen yang tinggi, dan aktivitas tumourisidal yang kuat.[26] Sebaliknya, makrofag M2 dicirikan oleh kemampuannya untuk mempromosikan remodeling jaringan dan perkembangan tumor, *scavenging molecule* yang kuat, dan aktivitas fagositosis yang efektif. Dalam kondisi fisiologis dan patologis tertentu, makrofag M2 mampu melakukan repolarisasi menjadi makrofag M1, sebaliknya, karena fitur plastisitasnya yang tinggi. TAM memiliki peran penting dalam progresi dan metastasis dari sel tumor. Walaupun karakteristik dari TAM ini bergantung pada berbagai elemen yang terdapat pada LMT, subtipe M2 makrofag ditemukan lebih banyak dibandingkan M1 makrofag pada LMT.[5]

Pada beberapa penelitian menunjukan bahwa TAM dapat mensekresi kemokin dan sitokin yang dapat membantu perkembangan tumor. TAM juga mensekresi IL-6, IL-8, dan IL-10. IL-6 dapat meningkatkan karsiogenensis dan perkembangann tumor menjadi tumor ganas dengan meregulasi gen yang mempengaruhi siklus sel, membantu angiogenesis tumor, memperberat inflamasi lokal, dan memicu pembaharuan stem sel. IL-8 merupakan hormon kemokin yang disekresikan oleh TAM dapat memacu angiogenesis, invasi tumor, dan penurunan imunitas. IL-10 dapat meningkatkan cancerous PP2A yang akan membantu perkembangan tumor menjadi ganas.[28,29,30]

TAM dapat memberikan efek imunosupresif dikarenakan TAM merupakan regulator imun mayor pada tumor dan berfungsi untuk menginhibisi cytotoxic T lymphocytes (CTL). TAM memproduksi IL-10 yang dapat menginhibisi respon CTL dan menghambat proses presentasi antigen sehingga sel T tidak dapat mengidentifikasi dan membunuh sel tumor, terlebih PGE2 yang berasal dari TAM akan menyebabkan supresi dari sel T pada lingkungan mikro tumor.[31,32]

Berdasarkan hasil yang menunjukkan terdapat signifikansi antara TAM dan stadium klinik kanker kolorektal mendukung potensi penggunaan TAM sebagai indikator prognosis dan pengaplikasian terapi TAM dalam pengobatan kanker kolorektal. Beberapa pendekatan sekarang telah dikembangkan ditujukan untuk menekan aktivitas protumoural makrofag dalam perkembangan kanker yang berpotensi menjadi obat kanker. Salah satu pendekatannya adalah dengan membantu mengubah TAM dari yang memiliki sifat protumoural menjadi aktivitas antitumoural.[21, 22]

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka didapatkan 2 kesimpulan yaitu tidak terdapat hubungan yang signifikan antar *tumor associated macrophage* dengan klasifikasi "T" pada adenokarsinoma kolorektal dan terdapat korelasi positif antara *tumor associated macrophage* dengan stadium klinis pada adenokarsinoma kolorektal.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada kedua orang tua tercinta yaitu Ayahanda Erianto dan Ibunda Surjatiati Gunawan dan kedua saudara penulis yaitu Gilang Pramanayudha dan Rain Gavin Ganendra yang tak pernah surut memberikan dukungan moral, materil, nasihat, arahan, semangat motivasi, kritik, saran, dan doa tulusnya kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, dorongan, dukungan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih banyak kepada:

1. dr. Muhammad Asroruddin, Sp.M, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
2. Dr. dr. Ery Hermawati, M.Sc, selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
3. dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK, selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
4. dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked, selaku dosen pembimbing akademik penulis.
5. Laboran Bang Tole yang telah membantu dalam proses pengamatan dan penelitian.
6. Laboran Bang Gustian yang telah membantu dalam proses persiapan laboratorium.
7. Anty selaku pembimbing dalam analisis statistik dalam penyusunan naskah skripsi.
8. Bapak Abdul Rachman selaku pembimbing yang membantu dalam penulisan bahasa dari naskah skripsi.
9. Yudha, Rafif, dan Jeanny yang telah memberikan panduan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi.
10. Segenap keluarga Fishdom yaitu Radisha, Rafif, Rifqi, dan Nabung. Terima kasih atas dukungan moral, dukungan kebahagiaan, dukungan mental, canda tawa, serta berbagai hal yang telah dilakukan untuk penulis.
11. Kepada Oreo, yang telah membantu dalam proses penyusunan skripsi dan kebahagiaan yang tiada hingga.
12. Sahabat-sahabat OEMJI yaitu Nisa, Iqi, Riyad, Regal, Irpan, Dhea, Enok, Depa, Anty, dan Moli yang membersamai dalam penyusunan naskah ini dengan membawa kebahagiaan, kenangan, dukungan, kritik, saran, serta pelepas penat.
13. Keluarga Besar Beringin dan Keluarga Besar Sukarame yang telah memberikan dukungan moril, serta doa yang tiada henti untuk penulis.
14. Teman-teman CANK yang selalu memberikan dukungan penuh, arahan yang berarti, serta kebahagiaan dalam penyusunan skripsi.

15. Teman-teman KHARISMA yang selalu siap membantu dalam berbagai perihal kebahasaan.
16. Rekan-rekan mahasiswa, terkhusus Teman-teman IRIS yang saya banggakan yang telah menjadi tempat bernaung pertama pada masa kuliah

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sayuti M, Nouva. Kanker Kolorektal. Jurnal Averrous. 2019;5(2):76-88.
2. KEMENKES. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal. Jakarta. 2018
3. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. [Updated 2021 Jan 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan- . Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/
4. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89-103.
5. Yahaya MAF, Lila MAM, Ismail S, Zainol M, Afizan NARNM. Tumour-Associated Macrophages (TAMs) in Colon Cancer and How to Reeducate Them. *J Immunol Res*. 2019;2019:2368249.
6. Zhong X, Chen B, Yang Z. The Role of Tumor-Associated Macrophages in Colorectal Carcinoma Progression. Cell Physiol Biochem. 2018;45:356-364.
7. Weixing D, Yaqi L, Xianke M, Sanjun C, Qingguo L, Guoxiang C. Does tumor size have its prognostic role in colorectal cancer? Re-evaluating its value in colorectal adenocarcinoma with different macroscopic growth pattern, International Journal of Surgery, 2017;45:105-112,
8. Rey I. Hubungan Ekspresi CD133, LGR5, CD166 Sel Punca Kanker Kolorektal dan CD163 *Tumor Associated Macrophage* Dengan Perbedaan Lokasi Kanker Kolorektal.[Disertasi]. Sumatera Utara : Universitas Sumatera Utara. 2020
9. Handayani MK, Maulani H, Apriyani N. Hubungan Kepadatan *Tumor Associated Macrophages* CD-68 dan Karakteristik Klinikopatologi pada Karsinoma Payudara Invasif. Maj Patol Indones 2020;29(2):82-88
10. Putri NV, Neti, Rasyud RSP, Murti K. Hubungan Kepadatan *Tumor-Associated-Macrophages* dan *Tumor-Associated-Neutrophils* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Limfona Hodgkin. Maj Patol Indones. 2021;30(2):264-271.
11. Khosama Y. Faktor Risiko Kanker Kolorektal. CDK-234. 2015;42(11)
12. Wong MCS, Ding H, Wang J, Chan PSF, Huang J. Prevalence and Risk Factors of Colorectal Cancer in Asia. Intest Res. 2019;17(3):317-329.
13. Li J, Guo BC, Sun LR, Wang JW, Fu XH, Zhang SZ, *et al*. TNM staging of colorectal cancer should be reconsidered by T stage weighting. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):5104-5112.
14. National Health Commission Of The People's Republic Of China. National guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer 2020 in China (English version). *Chin J Cancer Res*. 2020;32(4):415-445.
15. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program : Colorectal cancer.

NCI. Diakses pada : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html
16. Erreni M, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer. *Cancer Microenviron*. 2011;4(2):141-154.
17. Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H. *et al.* The peripheral monocyte count is associated with the density of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2017;17(404).
18. Nielsen S.R., Schmid M.C. Macrophages as Key Drivers of Cancer Progression and Metastasis. Mediat. Inflamm. 2017;2017:9624760.
19. Pansa MF, Lamberti MJ, Cogno IS, Correa SG, Rumie Vittar NB, Rivarola VA: Contribution of resident and recruited macrophages to the photodynamic intervention of colorectal tumor microenvironment. Tumour Biol 2016;37:541-552.
20. Cardoso AP, Pinto ML, Pinto AT, Oliveira MI, Pinto MT, Goncalves R, Relvas JB, Figueiredo C, Seruca R, Mantovani A, Mareel M, Barbosa MA, Oliveira MJ: Macrophages stimulate gastric and colorectal cancer invasion through EGFR Y(1086), c-Src, Erk1/2 and Akt phosphorylation and smallGTPase activity. Oncogene 2014;33:2123-2133.
21. Tang X, Mo C, Wang Y, Wei D, Xiao H. Anti-tumour strategies aiming to target tumour-associated macrophages. *Immunology*. 2013;138(2):93–104, 2013.
22. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480(7378):480–489.
23. Badawi MA, Abouelfadl DM, El-Sharkawy SL, El-Aal WE, Abbas NF. Tumor-Associated Macrophage (TAM) and Angiogenesis in Human Colon Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(2):209-214.
24. Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity and polarization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(7):1478–1483
25. Biswas S. K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunology*. 2010;11(10):889–896.
26. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(3):787–795.
27. Gordon S., Martinez F. O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32(5):593–604.
28. Williams CB, Yeh ES, Soloff AC. Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy. *NPJ Breast Cancer.* 2016; 2:15025.
29. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, Fusco JP, Gonzalez A, Rodriguez-Ruiz ME, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28:1988–95.
30. Liu CY, Xu JY, Shi XY, Huang W, Ruan TY, Xie P, et al. M2-polarized tumor-associated macrophages promoted epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells, partially

through TLR4/IL-10 signaling pathway. *Lab Invest.* 2013;93:844–54

31. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. *Immunity.* 2019;50:871–91.
32. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):58.