

## Ekspresi *Mucin-6* (MUC6) pada *Serrated Adenoma* dan Adenoma Konvensional Displasia Keras sebagai Lesi Prekursor Kanker Kolorektal

Phillipus Resar Andreano, Diah Rini Handjari, Benyamin Makes

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo

Jakarta

### ABSTRAK

#### Latar belakang

*Serrated adenoma* merupakan lesi prekursor karsinoma kolorektal yang melalui jalur *serrated pathways*, dapat berkembang menjadi karsinoma kolorektal dalam waktu lebih singkat dibandingkan dengan adenoma konvensional. Dalam perkembangannya diketahui adanya petanda yang digunakan untuk lesi prekursor tersebut yaitu musin. Musin dapat mengalami perubahan molekular dalam proses diferensiasi, proliferasi dan invasi sel tumor ganas. Salah satu mucin yang berperan dalam proses karsinogenesis karsinoma kolorektal adalah *mucin-6* (MUC6) aberan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan di sitoplasma sel epitel mukosa kolorektal pada *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras.

#### Metode

Penelitian retrospektif dengan studi analitik potong lintang, kasus *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras, masing-masing 20 kasus. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) pada semua kasus, dengan menggunakan antibodi primer *mucin-6* (MUC6) aberan.

#### Hasil

Kasus *serrated adenoma* (SA) yang menunjukkan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan yang terdiri atas ekspresi lemah 4 kasus, sedang 9 kasus, dan kuat 4 kasus, dan juga terdapat 3 kasus yang tidak mengekspresikan *mucin-6* (MUC6) aberan. Sedangkan pada kasus adenoma konvensional displasia keras yang menunjukkan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan terdiri atas ekspresi lemah 12 kasus, sedang 3 kasus, dan kuat 2 kasus dan juga terdapat 3 kasus yang tidak mengekspresikan *mucin-6* (MUC6) aberan, dan dilakukan uji statistik *chi-square* dengan nilai  $p=0,005$ .

#### Kesimpulan

Ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada *serrated adenoma* (SA) berbeda signifikan dibandingkan pada adenoma konvensional displasia keras.

**Kata kunci:** *adenoma carcinoma sequence*, adenoma konvensional displasia keras, *mucin-6*, *serrated adenoma*.

### ABSTRACT

#### Background

*Serrated adenomas* (SA) are precursor lesions of colorectal carcinoma through serrated pathways, can develop into colorectal carcinoma in a shorter time compared to conventional adenomas. Mucin is a member used for the development of precursor lesions. Mucin can undergo molecular changes in the process of differentiation, proliferation and invasion of malignant tumor cells. One of mucin that play a role in the process of carcinogenesis colorectal carcinoma is a *mucin-6* (MUC6) aberrant. Knowing the differences aberrant *mucin-6* (MUC6) expression in the cytoplasm of epithelial cells in the mucosal colorectal at serrated adenomas (SA) and conventional adenomas with severe dysplasia.

#### Methods

Retrospective study with a cross-sectional analytic study, case of serrated adenoma (SA) and conventional adenomas with severe dysplasia, 20 cases respectively. Using method immunohistochemistry staining in all cases, with primary antibody against *mucin-6* with *mucin-6* (MUC6) aberrant.

#### Results

Cases of serrated adenoma (SA) which showed expression of *mucin-6* (MUC6) aberrant consisting of weak number in 4 cases, moderate expression 9 cases, strong expression 4 cases, and 3 cases negative express *mucin-6* (MUC6) aberrant respectively. While in the case of conventional adenomas with severe dysplasia *mucin-6* (MUC6) aberrant expression consist of weak expression 12 cases, moderate expression in 3 cases, 2 cases of strong expression and also there are 3 cases negative express *mucin-6* (MUC6) aberrant respectively, and using statistical *chi-square* test show  $p=0.005$ .

#### Conclusion

Expression of *mucin-6* (MUC6) aberrant on serrated adenoma (SA) show significant difference compared with conventional adenomas with severe dysplasia.

**Key words:** *adenoma carcinoma sequence*, conventional adenomas with severe dysplasia, *mucin-6*, *serrated adenomas*.

**PENDAHULUAN**

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu karsinoma tersering di dunia, terutama pada negara-negara industri seperti Eropa, Australia, dan lebih rendah di negara-negara Asia dan Afrika.<sup>1-3</sup> Di Indonesia belum tersedia angka yang pasti berapa insidens karsinoma kolorektal, namun menurut Badan Registrasi Karsinoma Indonesia pada tahun 2009 jumlah keganasan pada kolorektal menduduki peringkat ketiga yaitu mencapai 9,92 per 100.000 populasi.<sup>4</sup>

Saat ini telah dikenal beberapa lesi prekursor karsinoma kolorektal yang berdasarkan klasifikasi WHO, yaitu *aberrant crypt foci (ACF)*, adenoma dan *serrated lesion*.<sup>1</sup> Dalam perkembangannya lesi prekursor tersebut dapat berkembang menjadi karsinoma kolorektal melalui jalur karsinogenesis yang berbeda-beda, antara lain jalur karsinogenesis yang telah diperkenalkan oleh Fearon-Vogelstein yaitu jalur *adenoma-carcinoma sequence*. Jalur tersebut menjelaskan bagaimana adenoma sebagai lesi prekursor dapat menjadi karsinoma kolorektal melalui beberapa tahapan yaitu sel atipik-adenoma displasia ringan-adenoma displasia keras-karsinoma kolorektal, yang disebabkan oleh mutasi *adenomatous polyposis coli (APC)*. Namun dalam sepuluh tahun terakhir, ditemukan jalur karsinogenesis yang baru oleh Longacre dan Fenoglio-Prasier yaitu *serrated pathways*. Pada jalur ini, *serrated adenoma (SA)* berkembang menjadi karsinoma kolorektal melalui tahapan yang lebih singkat yaitu *aberrant crypt foci (ACF)*-polip hiperplastik-*serrated adenoma (SA)*-karsinoma kolorektal. Bahkan beberapa kepustakaan menuliskan bahwa lesi prekursor ini dapat berkembang menjadi karsinoma kolorektal dalam jangka waktu yang singkat yaitu lebih kurang 8 bulan.<sup>2-5</sup>

*Serrated adenoma (SA)* didefinisikan sebagai polip dengan pola pertumbuhan *serrated (saw-tooth architecture)* yang mencolok, dengan gambaran displasia sel epitel kriptid tidak nyata. Lesi prekursor ini disebabkan oleh mutasi gen *BRAF/KRAS* dan *microsatellite instability-high (MSI-H)*.<sup>6,7</sup> *Serrated adenoma (SA)* jarang menimbulkan gejala klinik, dikarenakan polip berukuran kecil dan berbentuk *sessile* atau *flat/carpet-like*. *Serrated adenoma (SA)* lebih banyak terdapat di kolon sisi kanan (kolon ascendens, kolon transversum) dibandingkan

kolon sisi kiri (kolon descendens, kolon sigmoid, rektum).<sup>6-11</sup>

Gambaran mikroskopik *serrated adenoma (SA)* tampak kelompokan kriptid berbentuk seperti buah pir, menyerupai huruf T terbalik/L di atas lapisan muskularis mukosa. Pola pertumbuhan *serrated/saw tooth appearance* dapat terlihat pada lapisan permukaan/basal kriptid. (gambar 1A) Kriptid dilapisi epitel torak selapis dengan sel goblet distrofik terutama di bagian basal.<sup>9</sup>

Adenoma konvensional merupakan lesi neoplasma intraepitelial yang disebabkan oleh adanya mutasi pada gen *APC (Adenomatous Polyposis Coli)*.<sup>2</sup> Adenoma biasanya berukuran besar, sehingga menimbulkan gejala konstipasi, invaginasi bahkan sampai obstruksi usus parsial.<sup>5</sup>

Gambaran mikroskopik adenoma konvensional meliputi struktur tubuler/villosum, dengan kriptid adenomatosa, dilapisi epitel torak selapis yang bertumpuk/displasia dengan inti sel membesar dan hiperkromatik di bagian permukaan mukosa.<sup>1</sup> Sitoplasma basofilik, mitosis dan apoptosis inti terdistribusi merata dari basal sampai ke permukaan.<sup>5,6</sup>

Untuk membedakan lesi-lesi prekursor karsinoma kolorektal diperlukan petanda atau marker yang tepat, khususnya untuk *serrated adenoma (SA)* yang berkembang menjadi karsinoma kolorektal dalam waktu singkat.<sup>6-8</sup> Berbagai studi kepustakaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa musin dapat digunakan sebagai pembeda antara *serrated adenoma (SA)* dengan lesi prekursor lainnya. Musin merupakan glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang disintesis, disimpan dan disekresikan oleh sel epitel mukosa usus.<sup>9-11</sup> Lapisan epitel saluran pencernaan mempunyai 20 serotipe gen musin, yang kemudian diklasifikasikan menjadi dua yaitu *secreted mucins* dan *membrane bound mucins*.<sup>12,13</sup> Perbedaan serotipe gen musin bergantung dari banyak sedikitnya kandungan serin dan treonin dengan ikatan glukosa. Musin yang tergolong dalam *membrane bound mucins* adalah mucin-1 (MUC1) tersusun atas glikoprotein yang normal ekspresinya ditemukan pada sel epitel torak mukosa lambung. Musin yang dikelompokkan *secreted mucins* antara lain mucin-2 (MUC2), mucin-5AC (MUC5AC), mucin-5B (MUC5B), dan *mucin-6 (MUC6)* yang secara normal disandi di kromosom 11p15.5. Ekspresi spesifik musin

terdapat pada organ yang berbeda, seperti mucin-5AC (MUC5AC) pada mukosa trakeo-bronkhial dan lambung.<sup>14-18</sup>

Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa *serrated adenoma* (SA) akan mengekspresikan *mucin-6* (MUC6) aberan yang kuat dibandingkan lesi prekursor karsinoma lainnya. Ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada *serrated adenoma* (SA) menunjukkan adanya mutasi BRAF dan *microsatellite instability-high* (MSI-H), gangguan mutasi tersebut tidak ditemukan pada adenoma konvensional.<sup>6-11</sup>

Penelitian lainnya melaporkan pula bahwa tidak semua *serrated adenoma* (SA) mengekspresikan *mucin-6* (MUC6) aberan pada sel epitel kripta mukosa kolorektal, sedangkan pada adenoma konvensional memiliki ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan. Kontroversi tentang ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada lesi-lesi prekursor karsinoma kolorektal tersebut memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>12-14</sup>

Sampai saat ini di Indonesia, belum pernah dilakukan penelitian tentang ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan baik pada *serrated adenoma* (SA) maupun pada adenoma konvensional displasia keras sebagai lesi prekursor karsinoma kolorektal. Pada penelitian ini, akan dilakukan penelitian bagaimanakah ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan sebagai petanda yang sensitif untuk *serrated adenoma* (SA), dibandingkan dengan ekspresi pada adenoma konvensional displasia keras. Diharapkan hasilnya dapat digunakan untuk membantu menentukan lesi prekursor yang dapat berkembang menjadi karsinoma kolorektal dalam waktu singkat.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Penelitian retrospektif ini merupakan penelitian analitik potong lintang. Populasi penelitian adalah semua kasus biopsi dan reseksi yang didiagnosis sebagai *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras sesuai dengan *International Classification of Disease-10* (ICD-10), dengan topografi C18.6, C18.7, C18.9 (kolon), C19 (rektum) dan M8140/0 (adenoma, NOS), M8261/1 (*adenoma villosum*), M8263/0 (*adenoma tubulovillosum*) sejak 2007-Agustus 2013. Penelitian ini berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu

20 kasus *serrated adenoma* (SA) dan 20 kasus adenoma konvensional displasia keras.<sup>19</sup>

Sediaan kelompok *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras didapatkan secara acak. Masing-masing kasus diambil 2 potongan dari setiap blok parafin, satu potongan untuk pewarnaan haematoksilin-eosin (HE) untuk diagnosis secara morfologi. Potongan lainnya diwarnai imunohistokimia (IHK) dengan menggunakan antibodi primer *mucin-6* (MUC6) Glycoprotein (Novocastra Lyophilized Mouse Monoclonal Antibody) selama 1 jam. Dilanjutkan dengan antibodi sekunder streptavidin-biotin peroksidase dan kromogen diaminobenzidine (DAB). *Antigen retrieval* menggunakan *micro-wave* dengan level 8 dan level 5 masing-masing selama 5 menit, yang dilanjutkan dengan inkubasi *phosphate buffersaline* (PBS) selama 5 menit. Kontrol positif disertakan untuk setiap pewarnaan antibodi, sedangkan kontrol negatif disertakan untuk setiap kasus. Mukosa antrum gaster digunakan sebagai kontrol positif dan kontrol negatif diambil dari jaringan mukosa kolon normal.

Penilaian ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan menggunakan indeks pulasan yaitu menilai kekuatan intensitas dan area positif pulasan. Kekuatan intensitas pulasan dengan nilai 0 adalah sel epitel lesi tidak terpulask (negatif), nilai 1 adalah sel epitel lesi dengan pulasan lemah, nilai 2 adalah sel epitel lesi dengan pulasan sedang, nilai 3 adalah sel epitel lesi dengan pulasan kuat. Sedangkan untuk area positif lesi dinilai per 300 sel dengan hasil nilai 0 atau negatif, bila sitoplasma sel epitel lesi/kripta tidak terwarnai coklat, nilai 1+ adalah sitoplasma sel epitel lesi/kripta terpulask coklat sebesar 1-30%, nilai 2+ adalah sitoplasma sel epitel lesi/kripta terpulask coklat sebesar 31-60%, nilai 3+ adalah sitoplasma sel epitel lesi/kripta terpulask coklat >60%.<sup>20,21</sup>

Indeks pulasan merupakan hasil perkalian antara nilai kekuatan intensitas dan area positif pulasan. Interpretasi pulasan *mucin-6* (MUC6) aberan dinyatakan negatif bila bernilai 0, positif lemah bila bernilai 1 atau 2, positif sedang bila bernilai 3 atau 4, positif kuat bila bernilai 6 atau 9. Sebagai contoh pada *serrated adenoma* (SA) didapatkan sel epitel lesi terpulask sedang (bernilai 2) dengan luas area yang positif sebesar 40% (bernilai 2), sehingga

didapatkan hasil indeks pulasan sedang (bernilai 4).<sup>20,21</sup>

Data yang diperoleh dianalisis dengan uji statistik *chi-square* menggunakan program SPSS 20.0 dan perbedaan analisis pulasan immunohistokimia (IHK) antara ketiga peneliti akan dianalisis dengan uji *kappa*, dan dilakukan uji kemaknaan *one-tailed* dengan nilai bermakna jika  $p < 0,05$ .<sup>19</sup> Pada penelitian ini dilakukan pembacaan pulasan immunohistokimia (IHK) *mucin-6* (MUC6) aberan oleh satu orang peneliti untuk seluruh kasus (PRA) tanpa mengetahui data klinik dan patologik. Selain itu, dilakukan pula pembacaan 10 kasus *serrated adenoma* (SA) dan 10 kasus adenoma konvensional displasia keras, yang dipilih secara acak oleh peneliti pertama (PRA), kedua (DR) dan ketiga (BM). Pembacaan pulasan immunohistokimia (IHK) tersebut dilakukan penilaian *inter-rater agreement* antara dua orang patolog dengan nilai *kappa*=0,754. Hasil tersebut menunjukkan kesesuaian antar pengamat yang baik.

**HASIL**

Kasus *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional di kolorektal antara tahun 2007 sampai bulan Agustus 2013 sejumlah 102 kasus. Kasus terbagi menjadi 26 (25,5%) kasus *serrated adenoma* (SA) dan 76 (74,5%) kasus adenoma konvensional (tubular, villosum, tubulovillosum) displasia ringan sampai keras. Kasus adenoma konvensional displasia keras berjumlah 28 kasus. Pada penelitian ini diambil sampel secara acak sejumlah 20 kasus baik pada *serrated adenoma* (SA) maupun adenoma konvensional displasia keras. Karakteristik pasien dengan *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras serta gambaran histopatologik dapat dilihat pada Tabel 1.

Distribusi kelompok usia pada penderita *serrated adenoma* (SA) memiliki nilai median usia 61 tahun dengan rentang usia antara 38 tahun hingga 80 tahun. Distribusi kelompok penderita adenoma konvensional displasia keras memiliki nilai median usia 61 tahun dengan rentang usia antara 31 tahun hingga 72 tahun. Pada penelitian ini *serrated adenoma* (SA) lebih banyak pada kolon asendens sejumlah 7 kasus, dibandingkan dengan kolon transversum, desendens dan sigmoid yang masing-masing berjumlah 2, 2 dan 3 kasus.

Sedangkan pada adenoma konvensional displasia keras lebih banyak pada kolon desendens sejumlah 6 kasus dibandingkan dengan kolon asendens dan transversum yang masing-masing berjumlah 3 dan 2 kasus. Terdapat 17 kasus *serrated adenoma* (SA) yang menunjukkan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan yang terdiri atas masing-masing ekspresi lemah sejumlah 4 kasus, sedang sejumlah 9 kasus, kuat sejumlah 4 kasus, dan juga terdapat 3 kasus yang tidak mengekspresikan *mucin-6* (MUC6) aberan. Sedangkan pada kasus adenoma konvensional displasia keras yang menunjukkan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan terdiri atas ekspresi lemah sejumlah 12 kasus, sedang sejumlah 3 kasus, dan kuat sejumlah 2 kasus dan juga terdapat 3 kasus yang tidak mengekspresikan *mucin-6* (MUC6) aberan. Berdasarkan uji *chi-square*, didapatkan perbedaan bermakna yaitu ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada *serrated adenoma* (SA) berbeda signifikan dibandingkan adenoma konvensional displasia keras, dengan nilai  $p=0,005$  (Tabel 2).

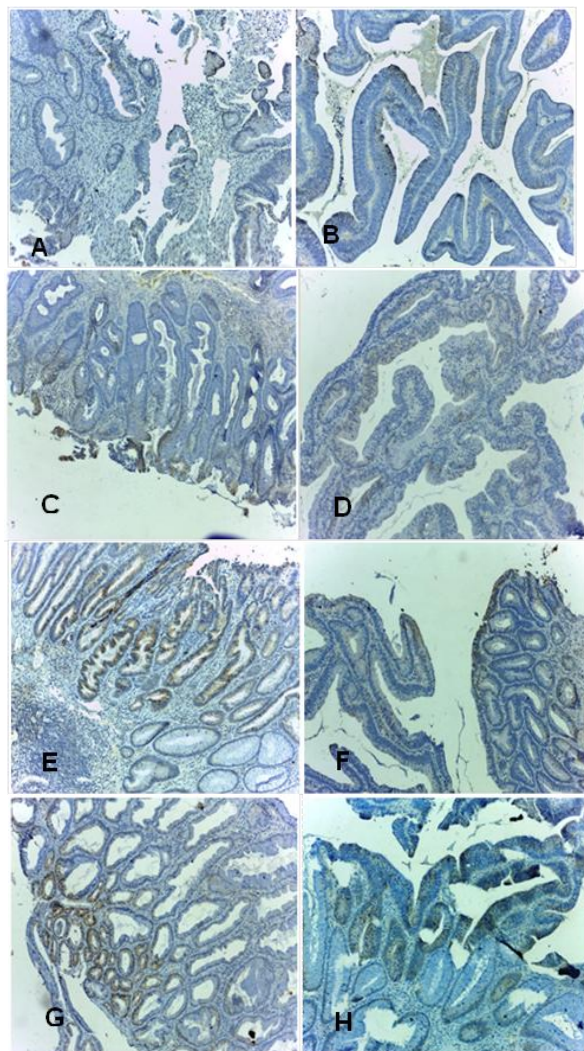
Tabel 1. Data klinikopatologik kasus *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras yang dipilih sebagai sampel penelitian.

Karakteristik	Jumlah	
	<i>Serrated adenoma</i> (n=20) N (%)	Adenoma konvensional displasia keras (n=20) N (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	14 (70)	10 (50)
Perempuan	6 (30)	10 (50)
Kelompok usia		
<60 tahun	9 (45)	9 (47,4)
>=60 tahun	11 (55)	10 (52,6)
Lokasi lesi		
Kolon sisi kanan (kolon asendens dan kolon transversum)	9 (45)	5 (25)
Kolon sisi kiri (kolon desendens dan kolon sigmoid)	5 (25)	7 (35)
Rektum	6 (30)	8 (40)
Tipe histologik adenoma konvensional displasia keras		
Tubular		6 (30)
Tubulovillosum		10 (50)
Villosum		4 (20)
Spesimen jaringan		
Biopsi	20 (100)	18 (90)
Reseksi	0 (0)	2 (10)

Tabel 2. Hasil analisis *chi-square* pada uji ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan di sitoplasma pada *serrated adenoma* (SA) dengan adenoma konvensional displasia keras dalam sampel penelitian.

	Diagnosis patologi		p
	Adenoma konvensional displasia keras N (%)	<i>Serrated adenoma</i> N (%)	
Ekspresi MUC6 yang dikelompokkan			
Negatif, positif lemah	15 (75,0)	7 (35,0)	0,005
Positif sedang, kuat	5 (25,0)	13 (65,0)	
Total	20 (100)	20 (100)	

Uji *chi-square*



Gambar 2. A. *Serrated adenoma* dengan indeks MUC6 aberan negatif, B. Adenoma villosum dengan indeks MUC6 aberan negatif, C. *Serrated adenoma* dengan indeks MUC6 aberan lemah, D. Adenoma villosum dengan indeks MUC6 aberan lemah, E. *Serrated adenoma* dengan indeks MUC6 aberan sedang, F. Adenoma tubulovillosum dengan indeks

MUC6 aberan sedang, G. *Serrated adenoma* dengan indeks MUC6 aberan kuat, H. Adenoma tubulovillosum dengan indeks MUC6 aberan kuat.

**DISKUSI**

Hasil penelitian ini didapatkan adanya ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada *serrated adenoma* (SA) dan adenoma konvensional displasia keras dengan indeks pulasan yang berbeda, dan secara umum pada *serrated adenoma* (SA) terdapat ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan yang sedang sampai kuat, sedangkan pada adenoma konvensional displasia keras didapatkan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan yang lemah. Hasil tersebut diharapkan dapat membantu untuk memperkirakan suatu lesi prekursor dapat berkembang menjadi karsinoma kolorektal dalam waktu yang singkat.

Hasil penelitian tersebut dapat dibandingkan dengan beberapa penelitian lainnya, antara lain penelitian oleh Bartley *et al.*<sup>16</sup> menemukan adanya ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada seluruh *serrated lesion* pada kolorektal termasuk *sessile serrated adenoma*, *traditional serrated adenoma*, dan polip hiperplastik, tetapi tidak ditemukan pada adenoma konvensional tipe tubular, sedangkan penelitian lainnya oleh Hirono *et al.*<sup>16</sup> mengatakan ditemukan ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada polip hiperplastik 68%, *sessile serrated adenoma* 71%, dan pada adenoma tubular 9,5%. Penelitian tersebut melaporkan bahwa pada *serrated adenoma* (SA) ditemukan adanya *microsatellite instability-high* (MSI-H) sedangkan pada adenoma konvensional tidak didapatkan adanya *microsatellite instability-high* (MSI-H).<sup>14-16</sup> Adenoma konvensional diduga disebabkan oleh perubahan metilasi DNA pada regio promoter yang mengandung nukleotida (sitosin dan guanin) di beberapa gen supresor tumor. Gangguan/defek pada jalur DNA *repair* ini menyebabkan ketidakstabilan genetik sehingga terbentuklah tumor.<sup>14-16</sup>

Secara umum lesi prekursor karsinoma kolorektal lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan (2:1). Pada penelitian ini didapatkan jumlah penderita *serrated adenoma* (SA) laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan, sedangkan pada adenoma konvensional displasia keras tidak terdapat perbedaan jumlah berdasarkan jenis kelamin.<sup>16-23</sup> Sampai saat ini belum diketahui penyebab perbedaan

jumlah penderita lesi prekursor berdasarkan jenis kelamin.

Odze RD *et al.*<sup>5</sup> melaporkan prevalensi lesi adenoma konvensional akan meningkat dengan bertambahnya usia, pada usia 50 tahun prevalensinya sekitar 20-30%, sedangkan pada usia 60 tahun prevalensinya mencapai 50%.<sup>5</sup> Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, didapatkan prevalensi yang lebih banyak pada usia di atas 60 tahun, dibandingkan dengan usia di bawah 60 tahun baik pada penderita *serrated adenoma* (SA) maupun adenoma konvensional displasia keras.

Hal tersebut dikarenakan proses karsinogenesis karsinoma kolorektal memerlukan beberapa tahapan, yang sekurang-kurangnya terdapat 4 kali mutasi gen dalam urutan tertentu. Tahap awal adalah mutasi *adenomatous polyposis coli* (APC) yang terletak pada kromosom 5q sehingga sel kehilangan kontrol pertumbuhannya, dilanjutkan dengan aktivasi onkogen BRAF/KRAS yang menyebabkan sel kehilangan fungsi proliferasi, dan diikuti oleh inaktivasi gen DCC/SMAD4 (kromosom 18q) yang menyebabkan delesi p53 (kromosom 17q) dan akhirnya terjadi karsinoma kolorektal. Tahapan karsinogenesis tersebut membutuhkan waktu lebih kurang 15 sampai 20 tahun.<sup>23-25</sup> Jalur karsinogenesis *serrated adenoma* (SA) melalui *serrated pathways* dengan tahapan yang lebih singkat yaitu *aberrant crypt foci* (ACF) dengan mutasi BRAF dan *microsatellite instability-high* (MSI-H) yang kemudian berkembang menjadi *serrated adenoma* (SA), yang diperkirakan dapat berkembang menjadi karsinoma kolorektal dalam waktu yang lebih singkat yaitu lebih kurang 8 bulan. Namun pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna berdasarkan usia baik pada *serrated adenoma* (SA) maupun adenoma konvensional displasia keras, yang dapat disebabkan adanya faktor-faktor lain yang mempengaruhi proses karsinogenesis lesi prekursor karsinoma kolorektal, seperti sinyal Wnt, dll.<sup>5</sup>

Mequid RA *et al.*<sup>6</sup> melaporkan *serrated adenoma* (SA) lebih banyak terdapat di kolon sisi kanan (kolon ascendens, kolon transversum) dibandingkan kolon sisi kiri (kolon descendens, kolon sigmoid, rektum). Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini yang menunjukkan bahwa *serrated adenoma* (SA) lebih banyak pada kolon ascendens, dibandingkan kolon transversum, descendens dan sigmoid, dan sebaliknya pada adenoma konvensional displasia keras lebih

banyak pada kolon descendens dibandingkan kolon ascendens dan transversum. Perbedaan lokasi tersebut disebabkan oleh proses embriologi, metabolisme biokimia dan proses karsinogenesis yang berbeda antara lesi/tumor pada kolon sisi kanan dan kolon sisi kiri, walaupun belum dapat dibuktikan secara jelas.<sup>22</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan analisis hasil dan pembahasan yang telah dilakukan dalam penelitian ini, maka dapat diambil kesimpulan bahwa ekspresi *mucin-6* (MUC6) aberan pada *serrated adenoma* (SA) berbeda signifikan dibandingkan adenoma konvensional displasia keras.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hamilton SR, Bosman FT, Boffeta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI *et al.* Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban R, Theise ND, editors. World Health Organization Classification of Tumors: pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010.
2. Aust DE, Barreton GB. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps) proposal for diagnostic criteria. *Virch Arch Pathol.* 2010; 457: 291-7.
3. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerje T, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs Traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 21-9.
4. Badan Registrasi Karsinoma Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Karsinoma di Indonesia tahun 2009. Jakarta: Data histopatologik; 2009. Tidak dipublikasi.
5. Odze RD, Burt RW, Ahnen DJ, Snover DC. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Theise ND, Hruban RH, Carneiro F, Bosman FT editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010. Lyon: IARC; 2010.
6. Mequid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right versus left sided colon cancer?. *Ann Surg Oncol.* 2008; 9: 2388-94.
7. Freeman HJ. Heterogeneity of colorectal adenomas, the serrated adenoma, and

- implications for screening and surveillance. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 3461-3.
8. Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Chistine A, Donahue L, *et al.* Sessile serrated adenomas with low and high grade dysplasia and early carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126: 564-71.
  9. Spring KS, Zhao ZZ, Karanatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, *et al.* High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutation: a prospective study of patient undergoing colonoscopy. *Gastroenterol.* 2006; 131: 1400-7.
  10. Goldstein NS. Clinical significance of (sessile) serrated adenomas. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123: 329-30.
  11. Chlumska A, Boudova L, Zamecnik M. Sessile serrated adenomas of the large bowel. Clinicopathologic and immunohistochemical study including comparison with common hyperplastic polyps and adenomas. *Ces-slov. Pathol.* 2006; 42: 133-8.
  12. Owens SR, Chiosea SI, Kuan SF. Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids in morphological diagnosis of serrated polyps. *Mod Pathol.* 2008; 21: 660-9.
  13. Reid JC, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system. *Gut.* 1998; 42: 220-6.
  14. Gibson JA, Hahn HP, Shahsafaei A, Odze RD. MUC expression in hyperplastic and serrated colonic polyps: lack of specificity of MUC6. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 742-9.
  15. Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut.* 2005; 54: 1283-6.
  16. Bartley AN, Thompson PA, Buckmeier JA, Kepler CY, Hsu CH, Snyder MS. *et al.* Expression of gastric pyloric mucin MUC6 in colorectal serrated polyps. *Modern Pathol.* 2010; 23: 169-76.
  17. Bartman AE, Sanderson SJ, Ewing SL, Niehans GA, Wiehr CL, Evans MK, *et al.* Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucin genes in colorectal polyps. *Int J Cancer.* 1999; 80: 210-8.
  18. Molaei M, Mansoori BK, Mashayekhi R, Vahedi M, Pourhoseingholi MA, Fatemi SR, *et al.* Mucins in neoplastic spectrum of colorectal polyps: can they provide prediction?. *BMC Cancer.* 2010; 10: 530-7.
  19. Dahlan MS. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi 1. Jakarta: Arkans; 2005.
  20. Diest PJ, Dam PV, Logmans SC, Berns E, Burg ME, Green J, *et al.* A scoring system for immunohistochemical staining: consensus report of the task force for basic research of the EORTC-GCCG. *J Clin Pathol.* 1997; 50: 801-4.
  21. Detre S, Jotti GS, Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semi-quantitation: validation for oestrogen receptor. *J Clin Path.* 1995; 48: 876-8.
  22. Yantiss RK, Bosenberg MW, Antinioli DA, Odze RD. Utility of MMP-1, p53, E-cadherin, and collagen IV immunohistochemical stains in the differential diagnosis of adenomas with misplaced epithelium versus adenomas with invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 206-15.
  23. Jass RK. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathol.* 2007; 50: 113-30.
  24. Narayan S, Deodutta R. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development in colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2003; 2: 41-56.
  25. Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut.* 2005; 54: 1283-6.