

Subtipe Histopatologis Adenokarsinoma Kolorektal Berdasarkan WHO : Implikasi Terhadap Prognosis

Nana Liana^{1*}, Yessy Setiawati², Ruhsyahadati³, Rahma Triyana⁴, Roland Helmizar⁵

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

⁴Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

⁵Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

Email : nana.liana@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Adenokarsinoma kolorektal merupakan tipe histologis paling umum dari kanker kolorektal yang menunjukkan heterogenitas morfologis dan biologis yang tinggi. Variasi ini memengaruhi tidak hanya pola penyebaran dan respons terhadap terapi, tetapi juga prognosis pasien secara keseluruhan. Klasifikasi histopatologi yang ditetapkan oleh World Health Organization (WHO) memberikan pedoman sistematis dalam membedakan berbagai subtipe adenokarsinoma kolorektal, seperti adenokarsinoma konvensional, mucinous, signet-ring cell, dan medullary carcinoma. Subtipe-subtipe ini diketahui memiliki perbedaan signifikan dalam perilaku klinis dan sensitivitas terhadap pengobatan. Oleh karena itu, pemahaman dan penerapan klasifikasi WHO sangat penting untuk meningkatkan akurasi diagnosis, perencanaan terapi yang tepat sasaran, serta prediksi prognosis yang lebih akurat. Tujuan penulisan ini adalah untuk menyoroti pentingnya klasifikasi histopatologi WHO dalam menunjang pengambilan keputusan klinis terkait terapi dan prognosis pasien dengan adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: Adenokarsinoma, Subtipe histopatologi, Prognosis

Abstract

Colorectal adenocarcinoma is the most common histological type of colorectal cancer, characterized by high morphological and biological heterogeneity. This variation affects not only the pattern of tumor spread and therapeutic response but also the overall prognosis of patients. The histopathological classification established by the World Health Organization (WHO) provides a systematic framework for differentiating various subtypes of colorectal adenocarcinoma, such as conventional adenocarcinoma, mucinous, signet-ring cell, and medullary carcinoma. These subtypes are known to exhibit significant differences in clinical behavior and sensitivity to treatment. Therefore, understanding and applying the WHO classification is crucial for improving diagnostic accuracy, tailoring targeted therapeutic strategies, and predicting more precise prognostic outcomes. The purpose of this writing is to highlight the importance of the WHO histopathological classification in supporting clinical decision-making regarding therapy and prognosis in patients with colorectal adenocarcinoma.

Keywords: Adenocarcinoma, Histopathological subtype, Prognosis

I. PENDAHULUAN

Adenokarsinoma kolorektal merupakan keganasan dari epitel kolon dan atau rektum yang menunjukkan diferensiasi kelenjar atau musinosa, dimana tumor tersebut telah menembus lapisan muskularis mukosa masuk ke lapisan submukosa.^{1,2} Tumor epitel ganas kolorektal (karsinoma kolorektal) berdasarkan klasifikasi WHO 2019 dibagi menjadi adenokarsinoma, *neuroendocrine tumor*, *neuroendocrine carcinoma* dan MINEN. Sekitar 90% dari semua karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma.¹

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia setelah karsinoma paru dan karsinoma payudara. Hal ini merupakan hampir 10,2 % dari semua keganasan di dunia. Karsinoma kolorektal pada tahun 2018 berjumlah 1.849.518 kasus berdasarkan data Globocan IARC. Angka insiden karsinoma kolorektal tertinggi ditemukan di negara-negara Eropa (Hongaria, Slovenia, Slovakia, Belanda, dan Norwegia), Australia / Selandia Baru, Amerika Utara, dan Asia Timur (Jepang dan Korea Selatan). Terdapat insiden dan angka kematian mencolok antara Eropa dan Afrika dengan perbedaan 10 kali lipat. Perbedaan ini kemungkinan terjadi karena peran lingkungan dan pengaruh gaya hidup khususnya diet, konsumsi alkohol dan aktivitas fisik.³

Negara-negara Asia dengan insiden tertinggi adalah China, Jepang, Korea, India dan Indonesia. China mempunyai jumlah kasus baru tertinggi di Asia yaitu sebanyak 521.490 kasus. Insiden karsinoma kolorektal di Indonesia berdasarkan data Globocan 2018 adalah sebanyak 30.017 kasus, menempati kanker keempat terbanyak setelah payudara, serviks dan paru. Laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan perbandingan 1,75:1.^{4,5}

II. FAKTOR RISIKO

Karsinoma kolorektal memiliki banyak faktor risiko yang secara garis besar dibagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah.² Usia, jenis kelamin, riwayat polip, dan genetik adalah faktor risiko yang tidak dapat diubah.

1. Faktor tidak dapat dimodifikasi

Puncak kejadian karsinoma kolorektal terjadi pada rentang usia 60 hingga 70 tahun, sementara kurang dari 20% kasus terdiagnosis sebelum usia 50 tahun. Secara keseluruhan, sekitar 90% kasus karsinoma kolorektal terdeteksi setelah usia 50 tahun, menunjukkan peningkatan risiko yang signifikan seiring bertambahnya usia.⁶

Insidensi karsinoma kolorektal lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, dengan rasio sekitar 1,47: 1. Perbedaan ini kemungkinan dipengaruhi oleh variasi dalam paparan terhadap faktor risiko seperti pola hidup, kebiasaan makan, merokok, dan obesitas. Pada perempuan, risiko yang lebih rendah diduga berkaitan dengan pengaruh estrogen serta aktivitas enzim aromatasase yang mengubah testosteron menjadi estrogen.⁷ Meskipun begitu, peran testosteron dalam patogenesis karsinoma kolorektal masih belum sepenuhnya dipahami. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang bertentangan mengenai hubungan antara kadar testosteron dan risiko kanker kolorektal.⁸ Salah satu studi menunjukkan bahwa jumlah ulangan sekuens cytosine-adenine-guanine (CAG) pada gen reseptor androgen (AR) berkorelasi positif dengan risiko karsinoma kolorektal pada pria, terutama pada kasus yang menunjukkan instabilitas mikrosatelit (MSI) atau mutasi gen p53.⁹

Predisposisi genetik adalah faktor risiko penting karsinoma kolorektal, tergantung pada tipe mutasinya. Kelompok sindrom yang bersifat autosomal dominan yang telah

dipahami adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary non polyposis colon cancer* (HNPCC) / *Lynch syndrome*. Pada FAP terjadi mutasi gen *adenomatous polyposis coli* pada kromosom 5 sedangkan pada HNPCC/*Lynch syndrome* ditemukan mutasi gen *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).^{1,10} *Polyposis syndrome* lainnya terkait dengan peningkatan risiko karsinoma kolorektal adalah *juvenile polyposis* dihubungkan dengan mutasi SMAD4, *Cowden's syndrome* dengan mutasi PTEN dan *serrated polyposis* dengan defek genetik yang belum diketahui.¹¹

2. Faktor yang dapat dimodifikasi

Sebagian besar kasus karsinoma kolorektal sporadik berkaitan dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Pola makan dan asupan nutrisi memiliki peran penting, baik dalam mencegah maupun dalam memicu perkembangan penyakit ini. Konsumsi daging olahan serta minuman beralkohol telah terbukti meningkatkan risiko terjadinya karsinoma kolorektal, sementara konsumsi daging merah juga diduga memberikan kontribusi terhadap peningkatan risiko. Akumulasi lemak tubuh, khususnya lemak visceral, turut dikaitkan dengan kemungkinan lebih tinggi terkena kanker ini. Selain itu, kebiasaan merokok, baik pada perokok aktif maupun mantan perokok, telah terbukti berperan dalam meningkatkan risiko karsinoma kolorektal, dengan hubungan yang semakin kuat seiring bertambahnya intensitas dan lamanya kebiasaan merokok. Secara umum, peningkatan risiko ini lebih sering ditemukan pada kanker kolon dibandingkan kanker rektum.⁷

Selain berbagai faktor risiko, terdapat pula sejumlah faktor protektif yang telah diidentifikasi dalam kaitannya dengan pencegahan karsinoma kolorektal. Asupan serat makanan, terutama yang berasal dari gandum, diketahui dapat menurunkan risiko penyakit ini. Perlindungan yang diberikan oleh serat dari gandum lebih besar

dibandingkan dengan serat yang bersumber dari buah-buahan dan sayuran. Selain itu, konsumsi produk olahan susu, peningkatan asupan kalsium, penggunaan aspirin, serta terapi hormon pengganti juga diketahui dapat mengurangi risiko terjadinya karsinoma kolorektal. Aktivitas fisik secara konsisten menunjukkan efek protektif terhadap kanker kolon. Dua studi meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa individu dengan tingkat aktivitas fisik tinggi memiliki risiko lebih rendah mengalami karsinoma kolon, baik di bagian proksimal maupun distal, dibandingkan mereka yang tidak aktif. Namun, hubungan serupa tidak ditemukan pada karsinoma rektum. Beberapa mekanisme yang mungkin menjelaskan pengaruh faktor risiko dan protektif tersebut melibatkan peningkatan ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2), stimulasi berlebih asam empedu, pembentukan spesies oksigen reaktif, serta peningkatan kadar insulin.¹¹

III. MANIFESTASI KLINIS

Transformasi adenoma kecil menjadi adenokarsinoma invasif biasanya berlangsung secara perlahan, dengan durasi sekitar satu dekade. Progresi yang lambat ini menyebabkan sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala klinis yang khas, sehingga keberadaan lesi sering tidak terdeteksi. Sekitar 12% pasien bahkan tidak mengalami keluhan apa pun saat diagnosis ditegakkan. Gejala awal yang muncul umumnya tidak spesifik, seperti penurunan berat badan dan rasa lelah berkepanjangan. Pada stadium lanjut, manifestasi klinis biasanya bergantung pada lokasi tumor di kolon atau rektum.³

Tumor yang berada di sekum atau kolon kanan umumnya tumbuh secara polipoid, namun karena diameter lumen di area ini cukup besar, gejala klinis seperti obstruksi dan perdarahan jarang terjadi. Pasien lebih sering mengalami gejala sistemik yang tidak khas, seperti kelelahan dan anemia. Tinja

yang berwarna gelap atau kemerahan dapat menjadi indikator adanya tumor di bagian kolon proksimal. Sebaliknya, adenokarsinoma yang terletak di kolon kiri lebih sering menimbulkan gangguan pada pola defekasi, seperti diare, tenesmus, inkontinensia, atau tinja yang mengecil akibat penyempitan lumen usus. Terlepas dari letaknya, perdarahan per rektum ditemukan pada sekitar setengah dari kasus. Selain itu, nyeri perut dilaporkan pada hampir 50% pasien dan lebih sering terjadi pada kanker kolon dibandingkan kanker rektum.¹²

IV. KLASIFIKASI HISTOPATOLOGI

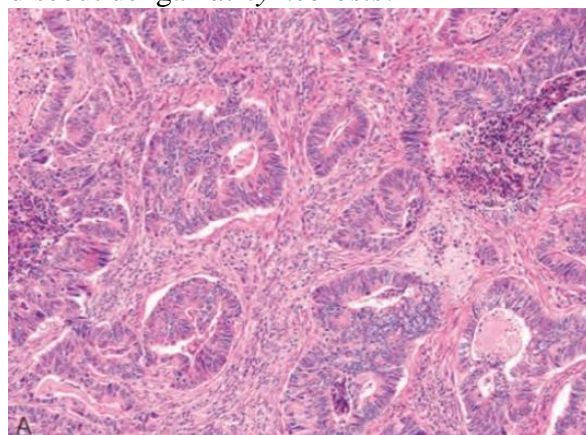
Adenokarsinoma kolorektal berdasarkan klasifikasi WHO 2019, termasuk ke dalam keganasan yang berasal dari epitel. Subtipe terbanyak masih ditempati oleh *adenocarcinoma NOS*. Subtipe histopatologik yang jarang adalah *medullary carcinoma*, *micropapillary adenocarcinoma* dan *adenosquamous carcinoma*. Sejumlah subtipe baru ditemukan pada klasifikasi WHO 2019 yaitu *adenoma-like adenocarcinoma* dan *carcinoma with sarcomatoid component*.¹

Pada klasifikasi WHO 2019 terdapat perkembangan dan pemahaman yang lebih baik tentang etiologi, patogenesis dari masing-masing subtipe histopatologik adenokarsinoma kolorektal.¹ Oleh karena itu subtipe histopatologik dapat memprediksi kelangsungan hidup pasien adenokarsinoma kolorektal. Beberapa subtipe histopatologik berhubungan dengan kelangsungan hidup buruk adalah *signet-ring cell carcinoma*, *micropapillary adenocarcinoma*, *undifferentiated carcinoma* dan *carcinoma with sarcomatoid component*, sedangkan *medullary carcinoma* dan *adenoma-like adenocarcinoma* mempunyai prognosis yang baik.^{1,3}

A. *Adenocarcinoma NOS*

Adenocarcinoma NOS berjumlah 85% dari semua adenokarsinoma kolorektal. Sebagian

besar *adenocarcinoma NOS* memiliki derajat diferensiasi rendah (*well to moderately differentiated*). Gambaran khas tipe tumor ini berupa kelenjar-kelenjar dengan bentuk dan ukuran bervariasi diantara stroma desmoplastik. Kelenjar terdiri atas sel epitel kolumnar, ada yang mengandung vakuol musin sitoplasmik, inti sel bulat atau oval dengan membran inti iregular, kromatin kasar, nukleoli nyata dan mitosis atipik banyak ditemukan (gambar 1). Tampak juga bagian yang mengalami nekrosis luas yang disebut dengan *dirty necrosis*.³



GAMBAR 1. *ADENOCARCINOMA NOS*. TAMPAK KELENJAR IREGULER BEBERAPA DENGAN DEBRIS DALAM LUMEN, TUMBUH INFILTRATIF KE STROMA YANG DESMOPLASTIK.³

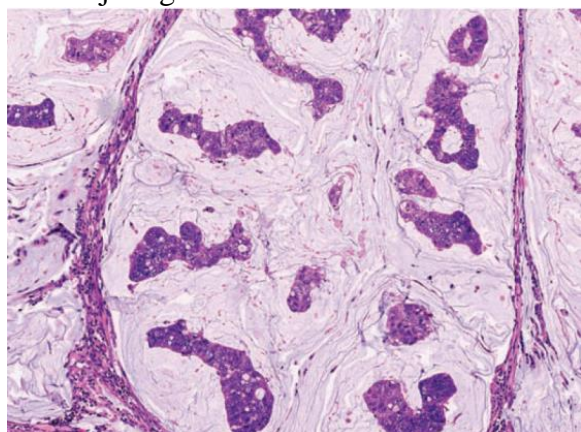
Adenocarcinoma NOS memiliki imunofenotip yang khas. Sebagian besar menunjukkan hasil negatif dengan pewarnaan sitokeratin 7 dan positif dengan pewarnaan sitokeratin 20, serta menunjukkan hasil positif dengan pewarnaan faktor transkripsi CDX-2. Sebagian tumor ini ada yang memberikan hasil negatif dengan pewarnaan sitokeratin 20, kelompok ini cenderung suatu MSI-H.^{1,2}

B. *Mucinous Adenocarcinoma*

Mucinous adenocarcinoma adalah subtipe histopatologik yang tersering setelah *adenocarcinoma NOS* dengan prevalensi sekitar 5-20 % dari semua karsinoma kolorektal. *Mucinous adenocarcinoma* diartikan sebagai lesi yang terdiri atas kolam-kolam musin ekstraseluler yang mengandung epitel ganas yang tersusun berkelompok,

struktur glandular, berlapis atau sel-sel tunggal termasuk *signet ring cell* dengan komposisi lebih dari 50%.¹ Apabila komponen *mucinous adenocarcinoma* antara lebih dari 10% dan kurang dari 50% disebut dengan *adenocarcinoma with mucinous features* atau *adenocarcinoma with mucinous differentiation*.³

Mucinous adenocarcinoma lebih sering pada individu muda, *Lynch syndrome* dan sering didiagnosis pada stadium lanjut. Tumor umumnya berukuran besar dan memiliki kecenderungan keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) *locoregional* dan implant peritoneum. Lokasi tersering tumor ini adalah sekum, kolon asenden dan kolon transversum proksimal.¹³ Secara makroskopik penampang licin dengan sedikit jaringan ikat.³



GAMBAR 2. MUCINOUS ADENOCARCINOMA. A. TUMOR TERDIRI ATAS KOLAM-KOLAM MUSIN DAN TUMOR DENGAN POLA CRIBRIFORM. B. SEL-SEL EPITEL GANAS BERENANG DALAM KOLAM MUSIN.^{3,14}

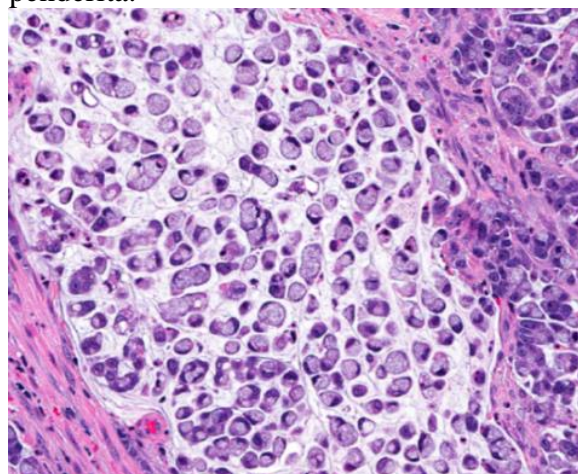
Gambaran mikroskopik menunjukkan musin ekstraseluler yang banyak dengan epitel neoplastik membentuk struktur pita, tubular atau berkelompok. Sel individual seperti *signet ring cell* dapat ditemukan mengapung di kolam musin atau melekat di stroma didekatnya (gambar 2). Terdapatnya infiltrasi limfosit intratumoral sering dihubungkan dengan MSI.¹³

Patogenesis molekuler tumor ini berbeda dengan *adenocarcinoma NOS*. Perubahan genetik *mucinous adenocarcinoma*

umumnya terjadi kerusakan DNA MMR dan MSI-H. *Mucinous adenocarcinoma* dengan MSI-H meningkat pada individu lebih muda dan lebih sering pada pertumbuhan tumor yang eksofitik dan pola pertumbuhan meluas.³ Terdapatnya MSI-H tidak mempunyai nilai prognostik independen, sehingga tidak terdapat perbedaan prognostik *mucinous adenocarcinoma* dengan *adenocarcinoma NOS*. Pada *mucinous adenocarcinoma* respon terapi sistemik sedikit lebih buruk dibandingkan *adenocarcinoma NOS*.¹

C. Signet-ring Cell Carcinoma

Suatu tumor adenokarsinoma kolorektal dinyatakan sebagai subtype *signet-ring cell carcinoma* jika lebih dari 50% sel-sel tumor terdiri atas *signet-ring cell*. Apabila gambaran *signet-ring cell* kurang dari 50% dikategorikan sebagai *signet-ring cell component*.^{1,3} *Signet-ring cell carcinoma* pertama kali digambarkan oleh Laufman and Saphir pada tahun 1951.¹³ Subtipe tumor ini mempunyai prevalensi rendah yaitu berjumlah 1 % dan berlokasi di kolon kanan. *Signet-ring cell carcinoma* sedikit lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 1,3:1. *Signet-ring cell carcinoma* juga lebih sering terjadi pada kolitis ulseratif yaitu sekitar sepertiga penderita.³



GAMBAR 3 SIGNET-RING CELL ADENOCARCINOMA. MUSIN INTRASELULER MENDORONG INTI KE PINGGIR SEL (SIGNET-RING CELL).¹⁵

Gambaran makroskopik tumor ini umumnya ulseratif dan sekitar dua pertiga dari pola pertumbuhan ulseratif ini tumbuh infiltratif. Selain itu, hampir 20% kasus tumor tumbuh menyebar secara difus ke seluruh dinding usus membentuk pola *linitis plastica*.³ Secara mikroskopik sel-sel tumor menunjukkan gambaran musin intrasitoplasmik yang mendorong inti ke pinggir sel (gambar 3). Sel-sel ini dapat ditemukan dengan 2 pola pertumbuhan yaitu pola infiltratif, sedikit musin dan pola banyak musin dengan *signet-ring cell* mengapung di kolam-kolam musin.^{1,3,13}

Sekitar 80% *signet-ring cell carcinoma* didiagnosis pada stadium lanjut (stadium III dan IV). Penetrasi seluruh ketebalan lapisan muskularis propia dan invasi ke peritoneum lebih sering dibandingkan *adenocarcinoma NOS* (36% banding 12%).³ *Signet-ring cell carcinoma* mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan *adenocarcinoma NOS*. Metastase berkembang lebih cepat dan lokasinya multipel.¹ Beberapa studi melaporkan metastase jauh terjadi pada 60% pasien saat diagnosis ditegakkan. Terdapat insiden tinggi MSI, dimana MSI-L bersifat lebih agresif. Angka ketahanan hidup 5 tahun kurang dari 10%.³

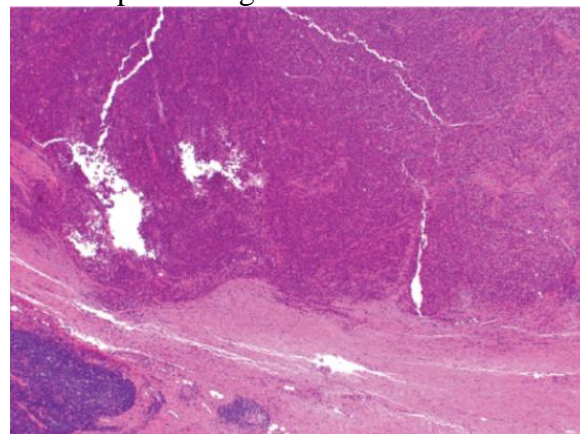
D. Medullary Carcinoma

Terminologi *medullary carcinoma* kolon pertama kali digunakan oleh Jessurun *et al.* pada tahun 1999.¹³ *Medullary carcinoma* mempunyai prevalensi 4 % dari seluruh adenokarsinoma kolorektal. Usia rata-rata penderita *medullary carcinoma* sama dengan *adenocarcinoma NOS*. Tumor ini umumnya berlokasi di sekum atau kolon proksimal.³

Subtipe ini ditandai dengan lembaran sel-sel poligonal dengan inti besar, vesikular, kromatin kasar, nukleoli nyata, sitoplasma banyak eosinofilik dan terdapat infiltrasi padat limfosit intraepitelial (gambar 4). Sel-sel tumor tersusun membentuk struktur organoid atau trabekular dan dapat ditemukan fokus musin.^{1,3} Secara khas tumor

ini mempunyai gambaran *pushing border*. Persentase area tumor yang menunjukkan gambaran *medullary carcinoma* untuk menegakkan diagnosis subtipe ini tidak ditentukan.¹³

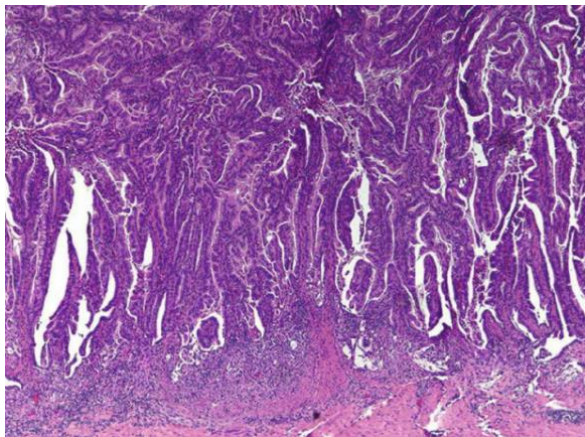
Sebagian besar tumor ini berhubungan dengan MSI dan kombinasi dengan mutasi BRAF. Mutasi TP53 dan KRAS lebih sedikit terjadi.¹³ Profil genomik tersebut dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik untuk *medullary carcinoma*. Subtipe karsinoma kolorektal ini mempunyai pola imunohistokimia berbeda yaitu sel-sel tumor tidak terpulus dengan CDX2 dan CK20.¹



GAMBAR 4. MEDULLARY CARCINOMA. TUMOR TERSUSUN SOLID DENGAN PINGGIR BERBATAS JELAS DAN TERDAPAT LIMFOSIT PERITUMORAL.¹⁵

E. Serrated Adenocarcinoma

Serrated adenocarcinoma menggambarkan karsinoma berasal dari lesi prekursor *serarated* atau *hyperplastic* dan mempunyai morfologi *serrated glandular*. *Serrated adenocarcinoma* lebih sering berlokasi di kolon proksimal (47-57%) atau rektum (15-29%). Usia rata-rata penderita *serrated adenocarcinoma* rentang 65 sampai 70 tahun dengan prevalensi jenis kelamin yang masih kontroversi yaitu pada penelitian di Findalia didapatkan perempuan lebih dominan sedangkan penelitian di Spanyol lebih banyak pada laki-laki. Insiden subtipe ini sekitar 10-15 % dari semua adenokarsinoma kolorektal.^{1,13}



GAMBAR 5. *SERRATED ADENOCARCINOMA*. A. TUMOR DITANDAI DENGAN *SERRATED GLANDULAR*.¹⁰

Secara mikroskopik tumor ini ditandai oleh kelenjar neoplastik dengan epitel bergerigi dan menonjol yang nyata, rasio inti dan sitoplasma rendah serta sitoplasma jernih-eosinofilik. Inti di basal, vesikular dengan penumpukan kromatin ke perifer (gambar 5). Kadang-kadang terdapat area diferensiasi musinosa, sel-sel tumor dalam bentuk *aggregate ball* dan *pseudipapillary rod* yang menonjol ke dalam area musin. Nekrosis minimal yaitu < 10% dari semua luas permukaan tumor.^{1,3,13} Kriteria morfologi *serrated adenocarcinoma* didefinisikan oleh Mäkinen. Menurut Shida Y *et al.* diagnosis *serrated adenocarcinoma* dipertimbangkan jika memenuhi kedelapan kriteria yang disampaikan oleh Mäkinen (tabel 1).¹⁶

TABEL 1. DEFINISI KRITERIA *SERRATED ADENOCARCINOMA* OLEH MÄKINEN.¹⁶

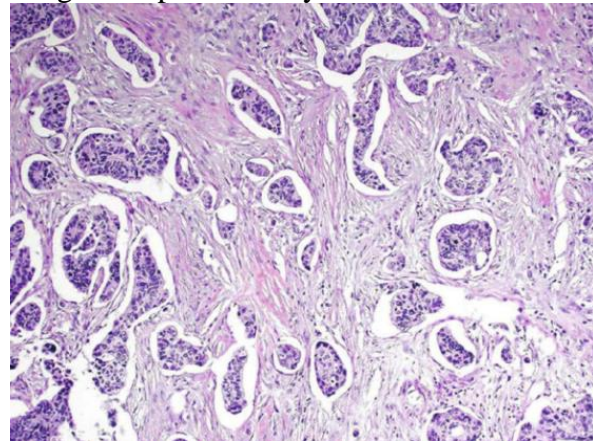
No	Kriteria
1.	Epitel bergerigi
2.	Sitoplasma jernih atau eosinofilik
3.	Sitoplasma banyak
4.	Inti vesikuler
5.	Inti jelas terlihat
6.	Tidak ada nekrosis
7.	Produksi musin
8.	<i>Cell ball</i> dan <i>papillary rod</i>

F. *Micropapillary Adenocarcinoma*

Micropapillary adenocarcinoma pertama kali dilaporkan pada tahun 2005 dengan

insiden sekitar 5%-20%. *Micropapillary adenocarcinoma* murni jarang ditemukan, diagnosis *micropapillary adenocarcinoma* dapat ditegakkan minimal terdapat 5% gambaran subtype ini. Tumor ini jarang pada usia muda dan lebih sering berlokasi di kolon kanan dan rektum.^{1,13}

Micropapillary adenocarcinoma ditandai dengan kelompokan kecil sel-sel tumor dalam rongga-rongga yang dibatasi stroma menyerupai saluran pembuluh darah (gambar 6). Stroma jaringan ikat tipis tanpa dilapisi endotel dan sel inflamasi. Gambaran ini kemungkinan disebabkan oleh retraksi jaringan peritumoral. Sel-sel ini memiliki pleomorfisme inti sedang sampai tinggi dengan sitoplasma banyak.^{1,13}



GAMBAR 6. *MICROPAPILLARY ADENOCARCINOMA*. A. TUMOR DITANDAI DENGAN SARANG-SARANG KECIL DENGAN *RETRACTION ARTIFACT* YANG NYATA.¹⁰

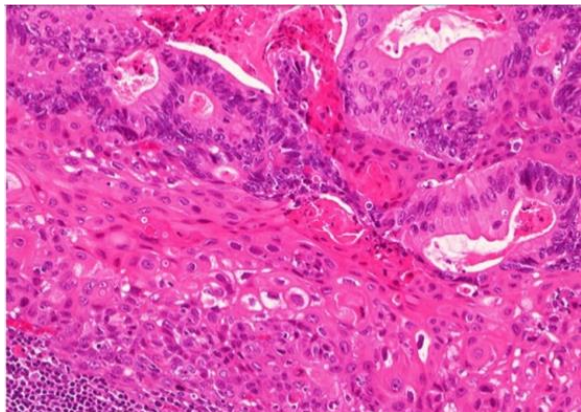
Subtype ini sering mengalami mutasi TP53, KRAS, BRAF dan berkembang melalui jalur klasik *chromosomal instability* (CIN).²⁶ Hal ini berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk dan lebih agresif dibandingkan *adenocarcinoma NOS* tanpa komponen mikropapiler. Lebih dari setengah kasus berkembang cepat secara lokal dan cenderung metastasis kelenjar getah bening regional multipel (>4), invasi vena ektramural dan invasi perineural.^{1,2}

G. *Adenosquamous Carcinoma*

Adenosquamous carcinoma adalah subtype adenokarsinoma kolorektal yang jarang dengan insiden kurang dari 0,1%.¹ Tumor ini dapat ditemukan pada keadaan kolitis ulseratif kronik. Distribusi antara kolon kanan dan kolon kiri sama banyak.³ Subtipe ini menunjukkan kedua gambaran morfologi *adenocarcinoma* dan *squamous cell carcinoma*, yang sama dengan *adenosquamous carcinoma* lain di saluran gastrointestinal (gambar 7).¹

Komponen *adenocarcinoma* dan *squamous cell carcinoma* dapat terpisah atau bercampur.³ Komponen sel skuamosa harus berjumlah lebih sama 25% dari tumor. Komponen sel skuamosa menunjukkan semua gambaran sitologi dan arsitektur dari *squamous cell carcinoma* konvensional.¹ Kanker ini bersifat lebih agresif, sering didiagnosis pada stadium lanjut dan memiliki prognostik lebih buruk. Satu studi melaporkan 50% kasus mempunyai metastase saat didiagnosis.³

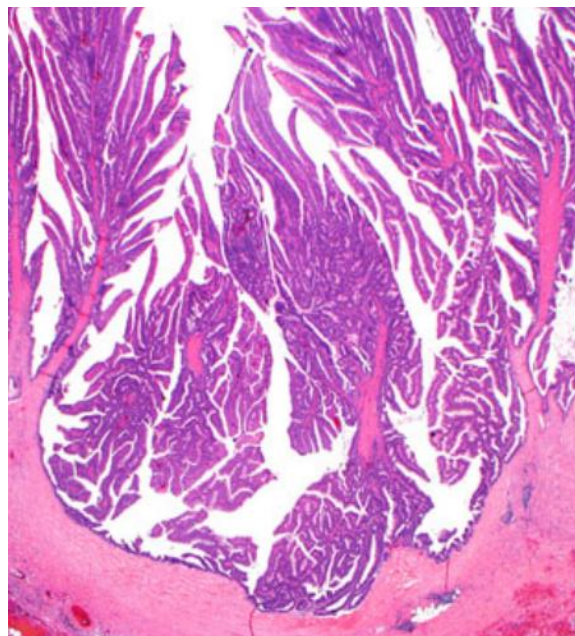
Histogenesis *adenosquamous carcinoma* masih belum jelas tetapi terdapat empat hipotesis yang diusulkan : (1) transformasi langsung sel skuamosa ektopik pada mukosa kolon menjadi *squamous cell carcinoma*, (2) transformasi dari sel basal menjadi sel skuamosa, (3) metaplasia skuamosa dari epitel kelenjar, (4) metaplasia skuamosa dari sel adenokarsinoma. Hipotesis keempat lebih banyak diterima karena *adenosquamous carcinoma* terdiri atas kedua tipe karsinoma dan area transisi.¹⁷



GAMBAR 7. ADENOSQUAMOUS CARCINOMA. TUMOR TERDIRI ATAS KEDUA KOMPONEN ADENOCARCINOMA DAN SQUAMOUS CELL CARCINOMA.¹⁸

H. *Adenoma-like Adenocarcinoma*

Adenoma-like adenocarcinoma adalah adenokarsinoma invasif yang memiliki gambaran seperti adenoma dengan arsitektur vili, menunjukkan *pushing border* dan desmoplasia minimal.¹ Subtipe ini didefinisikan sebagai adenokarsinoma invasif dimana lebih dari 50% area invasif mempunyai aspek *adenoma-like* dengan struktur *villous* dan inti *low-grade*. Reaksi desmoplasia minimal dan terdapat pola pertumbuhan *pushing border* (gambar 8). *Adenoma-like adenocarcinoma* sebelumnya diklasifikasikan sebagai *villous adenocarcinoma* dan *invasive papillary adenocarcinoma*. Insiden tumor ini berkisar 3% - 9%. Diagnosis subtipe ini sulit ditentukan dari prosedur biopsi yaitu kesulitan untuk menemukan komponen invasif. Tumor ini menunjukkan tingkat mutasi KRAS yang tinggi dan prognosis baik.¹

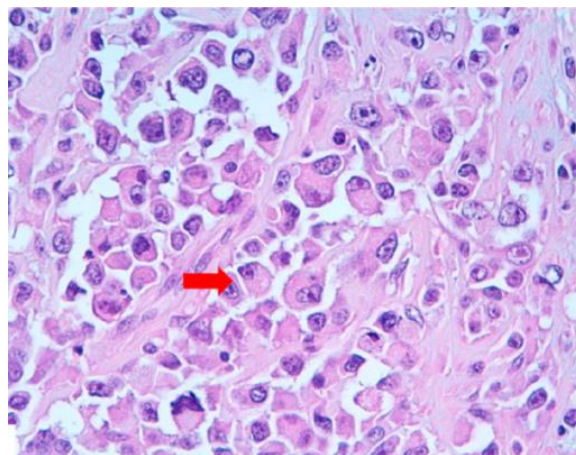


GAMBAR 8. ADENOMA-LIKE ADENOCARCINOMA. A. GAMBARAN KHAS TUMOR MEMBENTUK STRUKTUR VILLIFORM DAN PUSHING BORDER.¹⁹

I. Carcinoma with Sarcomatoid Component

Subtipe ini pada klasifikasi sebelumnya dengan penamaan *carcinoma sarcomatoid*, *carcinoma cell spindle* atau *rhabdoid carcinoma*. Pada klasifikasi WHO 2019 semua komponen sarkoma diklasifikasikan ke dalam subtipe ini. Tumor ini lebih sering terjadi pada usia yang lebih tua. Secara makroskopik tumor sangat besar (*bulky*) atau *fleshy* dengan daerah perdarahan yang luas. Secara mikroskopik tumor ini menampilkan pola pertumbuhan bifasik gabungan komponen epitel dan mesenkim.³ Pada beberapa kasus, secara histologik area transisi dapat ditemukan. Komponen mesenkim berupa komponen sel-sel spindle atau *rhabdoid cell*. *Rhabdoid cell* dengan inti eksentrik, nukleoli nyata, sitoplasma banyak eosinofilik (gambar 9). Sel tumor sering diskohesif dan tertanam di matriks miksoid.¹ Komponen sel spindle bisa keseluruhannya *undifferentiated* atau menunjukkan diferensiasi tulang, tulang rawan atau otot polos.³

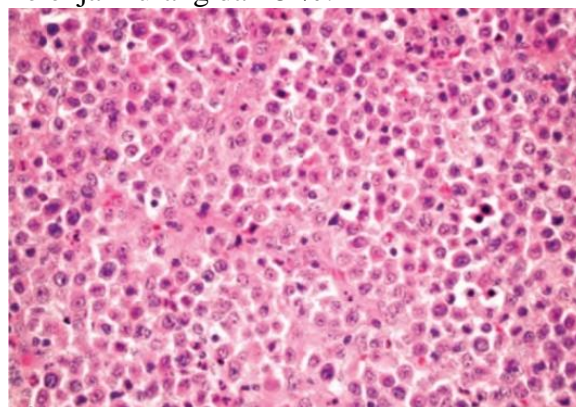
Umumnya prognosis tumor ini buruk. Tumor ini khasnya tumbuh cepat dan agresif. Sel-sel tumor ditandai dengan tidak terwarnainya inti dengan antibodi SMARCB1 dan beberapa mempunyai abnormalitas ARID1A.¹ *Carcinoma with sarcomatoid component* mengekspresikan keratin dan *epithelial membrane antigen* (EMA) baik dikomponen karsinoma maupun komponen sel spindle. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) terpusat positif terbatas di komponen *adenocarcinoma*. Tumor yang bermetastasis dapat menunjukkan salah satu komponen atau keduanya.³



GAMBAR 9. *RHABDOID COLORECTAL CARCINOMA*. *RHABDOID CELL* DENGAN INTI EKSENTRIK, NUKLEOLI NYATA, SITOPLASMA BANYAK EOSINOFILIK.¹³

J. Undifferentiated Carcinoma

Undifferentiated carcinoma adalah karsinoma yang menunjukkan diferensiasi epitel tanpa adanya struktur kelenjar, meskipun sebagian besar *undifferentiated carcinoma* dapat memperlihatkan adenokarsinoma berdiferensiasi sangat buruk. Beberapa penulis menerima penyebutan untuk tumor ini jika komponen kelenjar kurang dari 5%.³



GAMBAR 10. *UNDIFFERENTIATED CARCINOMA*. LEMBARAN SEL TUMOR TANPA STRUKTUR KELENJAR, SEL RELATIF UNIFORM.³

Secara makroskopik tumor ini cenderung sangat besar dan lunak. Hal ini disebabkan oleh selularitas yang tinggi dan kurangnya reaksi desmoplasia. Selain itu nekrosis luas juga sering ditemukan. Sel-sel tumor tersusun membentuk struktur lembaran, pita, trabekular dan pola infiltratif. Derajat pleomorfisme bervariasi, beberapa tumor

dengan gambaran sitologi uniform sedangkan lainnya menunjukkan atipia inti yang nyata (gambar 10).³

Pure undifferentiated carcinoma jarang ditemukan, banyak kasus *adenocarcinoma NOS* menunjukkan komponen *undifferentiated carcinoma*. Tumor tipe ini lebih baik diklasifikasikan sebagai *adenocarcinoma NOS* dan dilakukan penderajatan berdasarkan pada presentase struktur kelenjar secara keseluruhan. Komponen *undifferentiated* meningkatkan kemungkinan tumor ini mengandung defisiensi DNA MMR terutama jika dihubungkan dengan *tumor infiltrating lymphocyte*.³

V. KESIMPULAN

Adenokarsinoma kolorektal merupakan neoplasma ganas yang berkembang secara perlahan melalui proses transformasi adenoma yang berlangsung selama bertahun-tahun, sering kali tanpa gejala klinis yang spesifik pada tahap awal. Hal ini menjadikan deteksi dini sebagai tantangan utama dalam penatalaksanaan penyakit. Dalam konteks diagnosis dan tatalaksana, klasifikasi histopatologi yang ditetapkan oleh WHO berperan krusial dalam mengidentifikasi subtype adenokarsinoma, yang memiliki perbedaan dalam agresivitas biologis, respons terhadap terapi, serta implikasi prognostik. Dengan demikian, pendekatan komprehensif yang mencakup skrining populasi berisiko, modifikasi faktor risiko, serta penerapan klasifikasi histologis yang akurat sangat esensial untuk meningkatkan luaran klinis dan memperbaiki prognosis pasien dengan adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

[1]. ID Nagtegaal, MJ Arends MS-T. Colorectal Carcinoma. In: Board the WC of TE, ed. *WHO Classification of Tumours Digestive System Tumor*. 5th ed. IARC; 2019:177-187.
[2]. RK Y. Morphologic Classification of Colorectal Epithelial Tumors. In: Cagle PT AT, ed. *Surgical Pathology Colorectal Carcinoma and Tumors of the Vermiform Appendix*. Wolter Kluwer; 2015:101-118.

[3]. Downs-Kelly E, Rubin BP, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 3rd ed. (Robert D. Odze JRG, ed.). Elsevier saunder; 2015.
[4]. Wong MCS, Ding H, Wang J, Chan PSF HJ. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest Res J*. 2019;17:317-329.
[5]. Wong MCS, Ding H, Wang J, Chan PSF, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. 2019;17(3):317-329.
[6]. Kumar V, Abbas AK AJ. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Elsevier; 2018.
[7]. IARC Handbooks of Cancer Prevention-17. *Colorectal Cancer Screening*. Vol 17. IARC; 2019.
[8]. Roshan MHK, Tambo A, Pace NP. The role of testosterone in colorectal carcinoma : pathomechanisms and open questions. *EPMA J*. Published online 2016:1-10. doi:10.1186/s13167-016-0071-5
[9]. Krasanakis T, Nikolouzakis TK, Sgantzios M, et al. Role of anabolic agents in colorectal carcinogenesis : Myths and realities (Review). Published online 2019:2228-2244. doi:10.3892/or.2019.7351
[10]. Pai RK, Gonzalo DH SD. Epithelial Neoplasms of the Colon. In: Noffsinger A, ed. *Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology*. 4th ed. Wolter Kluwer; 2017:886-927.
[11]. Shaun, V. Walsh and Frank AC. *Morson and Dawson ' s Gastrointestinal Pathology*. 5th ed. (Neil AS et. a., ed.). Blackwell; 2013.
[12]. Nguyen, Thong, Cyril Fisher EM. *Gastrointestinal And Liver Pathology*. 2nd ed. (Goldblum JR, ed.); 2012.
[13]. Remo A, Fassan M, Vanoli A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. 2019;(1):1-26.
[14]. Benjamin J. Swanson, Scott R. Owens and WLF. *Neoplastic Gastrointestinal Pathology An Illustrated Guide*. (Laura W. Lamps, Andrew M. Bellizzi, Wendy L. Frankel SRO, Yantiss and RK, eds.). Demosmedical; 2016.
[15]. Fleming M, Ravula S, Tatischev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma : Pathologic aspects. 2012;3(3):153-173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030
[16]. Shida Y. Clinicopathological Features of Serrated Adenocarcinoma Defined by Mäkinen in Dukes ' B Colorectal Carcinoma. Published online 2012:169-174. doi:10.1159/000334837
[17]. Chen Y, Tsai H, Lin C, Huang C. Adenosquamous carcinoma of the colon. *Genomic Med Biomarkers, Heal Sci*. 2012;4(3):103-106. doi:10.1016/j.gmbhs.2012.10.004
[18]. Ishida H, Yamaguchi T, Chiba K, Iijima T. A case report of ascending colon adenosquamous

-
- carcinoma with BRAF V600E mutation. *Int Cancer Conf J.* 2017;6(3):93-97. doi:10.1007/s13691-017-0283-0
- [19]. Gonzalez RS, Cates JMM, Washington MK, Beauchamp RD, Coffey RJ, Shi C. Adenoma-like adenocarcinoma: a subtype of colorectal carcinoma with good prognosis, deceptive appearance on biopsy and frequent KRAS mutation. Published online 2016:183-190. doi:10.1111/his.12725