

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel transisional (urotelial) yang melapisi lapisan mukosa kandung kemih, yang sudah menembus membran basalis.<sup>1</sup> Dahulu tumor ini disebut karsinoma sel transisional.<sup>2,3</sup>

Karsinoma urotelial merupakan keganasan terbanyak di kandung kemih dengan insiden mencapai 95% dan 70-85% diantaranya merupakan karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.<sup>4,5</sup> Secara epidemiologi, karsinoma ini banyak ditemukan pada laki-laki dan usia tua, menduduki peringkat ke-7 pada laki-laki dan ke-17 pada perempuan dari seluruh kasus keganasan di dunia.<sup>6</sup> Insiden karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih yang diteliti sejak tahun 1973-2014 mengalami peningkatan setiap tahunnya berdasarkan *Surveillance, Epidemiology, and Result* (SEER), yaitu mencapai angka 47,21 kasus per 100.000 penduduk pada laki-laki dan 11,48 kasus per 100.000 penduduk pada perempuan.<sup>4</sup> Data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (BRK-IAPI) tahun 2014 melaporkan kanker kandung kemih menempati urutan ke-6 dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki di Indonesia. Sedangkan data (BRK-IAPI) cabang Padang tahun 2014 mencatat kanker kandung kemih menempati urutan ke-8 dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki, dan tidak termasuk 10 tumor primer tersering pada perempuan.<sup>7</sup>

Pada karsinoma urotelial kandung kemih, ada banyak perubahan molekuler yang terlibat dalam proses sel seperti proliferasi, diferensiasi, motilitas, angiogenesis, invasi, metastasis, dan apoptosis. Untuk meningkatkan penanganan pada karsinoma urotelial kandung kemih, diperlukan adanya faktor prognostik dan/atau biomarker prediktif.<sup>8</sup> Berbagai penanda molekuler, seperti pengatur siklus sel, promotor proliferasi, modulator apoptosis, dan regulator angiogenesis, telah ditemukan terkait dengan derajat diferensiasi tumor.<sup>9</sup>

Derajat diferensiasi karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih menurut klasifikasi WHO 2016 dibagi atas karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah dan karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi.<sup>2,10,11</sup> Pasien dengan karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah dan telah diterapi, 70% diantaranya dapat mengalami rekurensi dan sepertiga dari pasien tersebut akan mengalami progresifitas menjadi karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi.<sup>12</sup> Pada karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi, dikatakan sebanyak 50% akan mengalami metastasis,<sup>9</sup> dan sekitar 20% pasien meninggal akibat metastasis ini.<sup>13</sup>

Proses metastasis karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih hampir sama dengan proses metastasis pada tumor ganas umumnya yaitu melalui pembuluh darah dan pembuluh limfatik.<sup>14</sup> Proses penyebaran sel tumor melalui pembuluh darah dan limfatik ini dapat dilihat dengan ditemukannya sel-sel tumor dalam limfovaskular pada pemeriksaan histopatologik. Definisi invasi limfovaskular yaitu ditemukannya sel-sel tumor di dalam lumen atau menempel pada dinding pembuluh limfatik maupun pembuluh darah.<sup>15-17</sup> Menurut Mazzhucelli *et al.* invasi limfovaskular ditemukan sekitar 25-50% pada kasus karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih

dan hal ini berhubungan dengan derajat keganasan.<sup>18</sup> Penelitian analisis multivariat mengungkapkan bahwa invasi limfovaskular terbukti menjadi faktor prognostik independen pada jaringan biopsi yang diambil melalui tindakan *Trans urethral resection of bladder tumour* (TURBT) untuk karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih stadium T1.<sup>17</sup> Leissner *et al.* dan Bassi *et al.* menyatakan bahwa invasi limfovaskular dapat menjadi faktor prognostik pada pasien karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.<sup>19,20</sup>

Invasi limfovaskular dapat memprediksi luaran penyakit yang buruk pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.<sup>16</sup> Angka kelangsungan hidup 10 tahun pasien dengan invasi limfovaskular positif adalah 31,0-39,3%, sedangkan pasien dengan invasi limfovaskular negatif sebesar 72,0-73,6%.<sup>17</sup> Invasi limfovaskular juga dikaitkan dengan peningkatan risiko stadium patologik lanjut dan metastasis pada kelenjar getah bening (KGB).<sup>21</sup> Invasi limfovaskular yang diidentifikasi pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih berhubungan dengan metastasis nodal pada 41% kasus.<sup>22</sup>

Pertumbuhan, perkembangan dan metastasis karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih dipengaruhi oleh angiogenesis.<sup>5</sup> Proses angiogenesis diregulasi oleh faktor pro-angiogenik. Beberapa contoh pro-angiogenik penting adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF-  $\beta$ ), dan *angiopoetin*. Di antara faktor pro-angiogenik tersebut, VEGF adalah faktor pro-angiogenik utama / dominan dan memiliki kriteria sebagai *direct-acting angiogenesis growth factor* untuk mengontrol angiogenesis.<sup>23</sup> Angiogenesis tumor terjadi sebagai respon

terhadap interaksi antara sel kanker dan sel endotel dan dimediasi oleh sitokin dan faktor pertumbuhan. Sel kanker dan sel endotel mensekresikan faktor pertumbuhan yang dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi kedua sel tersebut. Sitokin atau faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh sel endotel vaskular atau sel kanker ke dalam lingkungan mikro tumor dapat mendorong proliferasi, migrasi, dan invasi sel karsinoma urotelial kandung kemih. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang disekresikan oleh sel tumor secara khusus mengikat reseptornya VEGFR-1 dan VEGFR-2 pada sel endotel melalui jalur pensinyalan PI3K/AKT dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK).<sup>5</sup>

Eksresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) berhubungan dengan progresifitas karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih. Ekspresi VEGF juga dikaitkan dengan prognosis buruk pada banyak kasus kanker seperti karsinoma servik, karsinoma paru, karsinoma kolorektal, karsinoma gaster, karsinoma pankreas, karsinoma payudara, karsinoma prostat, dan melanoma.<sup>8,24,25</sup>

Pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih ditemukan hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi, invasi limfovaskular, stadium dan metastasis kelenjar getah bening. Penelitian Behl *et al.* menemukan ekspresi VEGF lebih tinggi pada karsinoma urotelial infiltratif derajat tinggi dibandingkan dengan karsinoma urotelial infiltratif derajat rendah.<sup>26</sup> Penelitian Poyet *et al.* menemukan ekspresi VEGF secara signifikan lebih tinggi pada karsinoma urotelial infiltratif dan menunjukkan keterlibatannya dalam perkembangan tumor stadium T1 menjadi stadium T2. Pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih stadium T2 dengan invasi limfovaskular positif menunjukkan overekspresi *microvascular endothelial*

*cells* (MEC) setelah distimulasi oleh VEGF. Peran VEGF dikatakan sebagai pemicu metastasis pada kelenjar getah bening dengan meningkatkan ekspresi faktor yang terlibat dalam perkembangan dan pematangan pembuluh darah dan pembuluh limfatik.<sup>27</sup>

Kontroversi tentang hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi masih tetap ada. Penelitian Al-Abbasi *et al.* pada 54 penderita karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih didapatkan tidak ada hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi. Jadi penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengevaluasi hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih ini.<sup>28</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih di 4 laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat. Laboratorium Patologi Anatomi tersebut yaitu Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Laboratorium Patologi Anatomi RSUP DR. M. Djamil Padang, Laboratorium Patologi Anatomi RSI Ibnu Sina Padang, Laboratorium Patologi Anatomi RS Ahmad Mochtar Bukittinggi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih?”

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui profil klinikopatologik berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan ekspresi VEGF pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.
2. Mengetahui hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi VEGF dengan invasi limfovaskular pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

1. Menambah wawasan tentang hubungan VEGF dalam progresi dan invasi karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi VEGF pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Institusi**

Menjadi data penelitian mengenai ekspresi VEGF pada karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih di Bagian Patologi Anatomik yang berada di

wilayah Sumatera Barat.

### **1.4.3 Manfaat untuk Klinisi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi untuk pasien karsinoma urotelial infiltratif kandung kemih.

