

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Adenokarsinoma kolorektal merupakan keganasan dari epitel kolon dan atau rektum yang menunjukkan diferensiasi kelenjar atau musinosa, dimana sel tumor telah menembus lapisan muskularis mukosa.<sup>1,2</sup> Sekitar 90% dari semua karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma.<sup>1</sup>

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak dan penyebab kematian keganasan kedua terbanyak di dunia. Berdasarkan data *Global Cancer International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN IARC) pada tahun 2018 terdapat 1.849.518 kasus karsinoma kolorektal dan insiden laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan perbandingan 1,47:1.<sup>3</sup> Di Indonesia, karsinoma kolorektal menjadi keganasan keempat terbanyak setelah payudara, serviks dan paru dengan insiden sebanyak 30.017 kasus.<sup>4,5</sup> Data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2014 melaporkan bahwa kanker rektum di Sumatera Barat menempati urutan ke-2 (167 kasus) dan kanker kolon menempati urutan ke-9 (78 kasus).<sup>6</sup>

Sekitar 70-80% karsinoma kolorektal merupakan kasus sporadik yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti pola diet, aktifitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol.<sup>4</sup> Patogenesis kasus sporadik didominasi oleh mekanisme adenoma-karsinoma sekuens yang melibatkan mutasi gen *adenomatous polyposis coli* (APC), diikuti mutasi tambahan pada *kirsten rat sarcoma* (KRAS), dan mutasi gen supresor tumor lainnya seperti gen SMAD2, SMAD4 dan TP53.<sup>7</sup>

Berdasarkan patogenesis tersebut karsinoma kolorektal merupakan tumor heterogen yang menunjukkan gambaran klinikopatologik dan nilai prognostik berbeda. Sistem stadium *tumor, node and metastasis* (TNM) merupakan prediktor prognostik yang paling akurat saat ini dan berfungsi sebagai patokan untuk memprediksi ketahanan hidup 5 tahun. Penyebab utama kematian karsinoma kolorektal adalah terjadinya metastasis sehingga adanya metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) regional dan metastasis jauh dianggap sebagai indikator paling signifikan terhadap ketahanan hidup penderita dan kepentingan kemoterapi adjuvan.<sup>8</sup>

Joachim C, *et al* (2019) meneliti angka ketahanan hidup penderita karsinoma kolorektal berdasarkan stadium. Angka ketahanan hidup 5 tahun penderita stadium IV sangat rendah yaitu 13,3%, sedangkan stadium III sebesar 52,2 % dan stadium I-II sebesar 73,1 %.<sup>9</sup> Rekurensi dan metastasis umumnya didapatkan beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah tatalaksana reseksi pembedahan tumor primer. Lebih dari 60% penderita karsinoma kolorektal mengalami metastasis jauh dalam 5 tahun.<sup>10</sup> Diperkirakan bahwa bukti klinis metastasis berasal dari deposit mikroskopik yang tidak terdeteksi pada saat penentuan stadium dan tatalaksana awal.<sup>11</sup>

Penilaian stadium berdasarkan analisis KGB masih memberikan nilai prognostik yang terbatas karena sekitar 30% dari penderita dengan histopatologi KGB negatif (pN0) meninggal oleh penyakit metastatik. Metastasis KGB tidak umum pada stadium awal yaitu 8% pada stadium I dan 18,5% pada stadium II. Meningkatnya insiden karsinoma kolorektal stadium II menekankan perlunya identifikasi dan pengelompokan penderita karsinoma kolorektal dengan lebih

baik. Oleh karena itu dibutuhkan faktor prognostik tambahan selain penilaian metastasis.<sup>8</sup>

Faktor prognostik buruk yang telah ditetapkan untuk karsinoma kolorektal KGB negatif meliputi perforasi tumor atau obstruksi, kedalaman invasi T4, derajat diferensiasi *high grade*, invasi limfovaskular dan pengambilan sampel KGB yang tidak memadai (kurang dari 12 buah). Diantara faktor tersebut invasi limfovaskular merupakan manifestasi biologis dari perilaku agresif karsinoma kolorektal dan telah diakui secara luas sebagai indikator patologi independen untuk memprediksi prognosis dan pedoman panduan terapi post-operasi.<sup>8</sup>

Suatu studi mengevaluasi karsinoma kolorektal stadium awal memperoleh hasil bahwa invasi limfovaskular memberikan peran penting dalam memprediksi rekurensi dan prognosis.<sup>8</sup> Studi meta-analisis oleh Yuan H, *et al* (2017) menunjukkan invasi limfovaskular merupakan faktor prognostik yang buruk untuk penderita karsinoma kolorektal stadium I/II. Penderita stadium II dengan invasi limfovaskular positif harus dipertimbangkan memperoleh terapi adjuvan, sedangkan pada penderita stadium I dengan invasi limfovaskular positif dilakukan pengawasan yang lebih ketat.<sup>12</sup>

Penderita dengan invasi limfovaskular mempunyai progresifitas penyakit yang lebih tinggi sehingga mempengaruhi derajat diferensiasi.<sup>13</sup> Derajat diferensiasi karsinoma kolorektal ditentukan berdasarkan persentase struktur kelenjar. Klasifikasi *world health organization* (WHO) 2010 membagi derajat diferensiasi menjadi 4 yaitu *well differentiated*, *moderately differentiated*, *poorly differentiated* dan *undifferentiated*.<sup>14</sup> Sistem penderajatan 4 tingkat tersebut memiliki subjektifitas dan variabilitas antar pemeriksa sehingga sekarang di

klasifikasi WHO 2019 digunakan derajat diferensiasi 2 tingkat yaitu *low grade* dan *high grade*.<sup>15</sup>

Derajat diferensiasi berperan penting sebagai faktor biologik tumor dan faktor prognostik.<sup>14</sup> Studi Resch Annika (2015) menyatakan bahwa derajat diferensiasi memiliki dampak klinis yang mendalam yaitu kehilangan diferensiasi saat progresi tumor berhubungan dengan agresifitas tumor sehingga mengindikasikan keluaran penderita yang buruk.<sup>16</sup> Derajat diferensiasi juga berhubungan dengan kemungkinan penyebaran pembuluh vena dan penyebaran lokal.<sup>17</sup>

Pertumbuhan dan penyebaran karsinoma kolorektal tersebut dipengaruhi oleh angiogenesis. Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dari sel endotel pembuluh darah yang ada. Angiogenesis dipengaruhi oleh faktor-faktor angiogenik, baik yang bersifat memicu (faktor pro-angiogenik) maupun yang bersifat menghambat (faktor anti-angiogenik). Faktor pro-angiogenik utama yang terlibat dalam angiogenesis adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF).<sup>18,19</sup> *Vascular endothelial growth factor* yaitu glikoprotein yang diekspresikan oleh sel endotel dan sel tumor. Famili VEGF terdiri atas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E dan *placental growth factor* (PlGF) yang berikatan dengan 3 reseptor tirosin kinase yaitu VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 dan 2 ko-reseptor (neuropilin 1 dan neuropilin 2). Peran VEGF dalam karsinoma kolorektal sebagian besar terkonsentrasi pada VEGF-A (umumnya disebut sebagai VEGF).<sup>20</sup>

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kadar VEGF serum tinggi memprediksi agresifitas penyakit dan berhubungan dengan indikator hasil setelah

intervensi pembedahan. Ekspresi VEGF dapat diandalkan sebagai penanda angiogenesis tumor dan berhubungan dengan agresivitas penyakit yang mirip dengan VEGF serum. Tingkat ekspresi positif VEGF pada adenokarsinoma kolorektal lebih signifikan daripada adenoma kolorektal. Ekspresi VEGF tinggi pada kasus adenokarsinoma kolorektal dikaitkan dengan peningkatan jumlah pembuluh darah di area tumor invasif, proliferasi sel dan metastasis jauh. Oleh karena itu ekspresi VEGF perlu dikorelasikan dengan karakteristik klinikopatologik sehingga dapat dipertimbangkan memiliki nilai prognostik.<sup>21</sup>

Studi klinis dan praklinis berbasis bukti menunjukkan VEGF sebagai faktor angiogenik penting dalam karsinoma kolorektal. Studi Larijani LV, *et al* (2015) menemukan hubungan antara ekspresi VEGF dengan gambaran klinikopatologik seperti stadium penyakit, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular, metastasis KGB dan ketahanan hidup jangka panjang penderita.<sup>22</sup> Selain itu ekspresi VEGF berhubungan dengan perkembangan metastasis karsinoma kolorektal dan rekurensi awal.<sup>2</sup>

Sebaliknya studi Zygon J, *et al* (2017) pada 139 penderita karsinoma kolorektal didapatkan tidak ada korelasi antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan intensitas ekspresi VEGF tidak berhubungan dengan ketahanan hidup secara keseluruhan.<sup>23</sup> Selain itu Gomes EGA, *et al* (2009) juga memperoleh hasil yang sama bahwa ekspresi VEGF tidak berhubungan dengan derajat diferensiasi, stadium penyakit, rekurensi penyakit dan ketahanan hidup.<sup>24</sup> Studi lain oleh Ashwini K dan Padmavathi R, (2018) juga menunjukkan ekspresi VEGF tidak berhubungan dengan derajat diferensiasi. Parameter klinikopatologik

yang berhubungan dengan ekspresi VEGF pada penelitiannya hanya stadium penyakit, invasi limfovaskular dan metastasis KGB.<sup>25</sup>

Berdasarkan uraian diatas maka invasi limfovaskular dan derajat diferensiasi adalah faktor prognostik penting pada karsinoma kolorektal. Selain itu masih terdapat kontroversi korelasi ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologik. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal di 4 laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas adenokarsinoma kolorektal merupakan kelompok abu-abu yang memiliki perjalanan penyakit berbeda sehingga diduga terdapat faktor prognostik lain yang mempengaruhi keluaran penyakit. Salah satu yang mempengaruhinya adalah angiogenesis, terutama VEGF sebagai faktor pro-angiogenik utama. Oleh karena itu, rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimanakah ekspresi VEGF pada adenokarsinoma kolorektal? Apakah terdapat hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologik berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan ekspresi VEGF pada adenokarsinoma kolorektal.
2. Mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi pada adenokarsinoma kolorektal.
3. Mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Mengetahui hubungan VEGF dalam progresi dan invasi adenokarsinoma kolorektal.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi VEGF pada adenokarsinoma kolorektal.

#### 1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian mengenai ekspresi VEGF pada adenokarsinoma kolorektal di 4 laboratorium Patologi Anatomi 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 adenokarsinoma kolorektal