

TESIS

**KESINTASAN TIGA TAHUN KANKER KOLOREKTAL
BERDASARKAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR (VEGF)* DAN *CARCINOEMBRYONIC
ANTIGEN (CEA)***

***THREE-YEAR SURVIVAL OF COLORECTAL CANCER BASED
ON VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)
AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA)***

Disusun dan diajukan oleh

**FARAH PRATIWI RISCHY
C101216109**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2021**

**KESINTASAN TIGA TAHUN KANKER KOLOREKTAL
BERDASARKAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR (VEGF)* DAN *CARCINOEMBRYONIC
ANTIGEN (CEA)***

***THREE-SURVIVAL OF COLORECTAL CANCER BASED ON
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND
CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA)***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**FARAH PRATIWI RISCHY
C101216109**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KESINTASAN TIGA TAHUN KANKER KOLOREKTAL BERDASARKAN KADAR
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) DAN CARCINOEMBRYONIC
ANTIGEN (CEA)**

**THREE-YEAR SURVIVAL OF COLORECTAL CANCER BASED ON VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND CARCINOEMBRYONIC
ANTIGEN (CEA) LEVEL**

Disusun dan diajukan oleh :

FARAH PRATIWI RISCHY

Nomor Pokok : C101 216 109

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 13 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

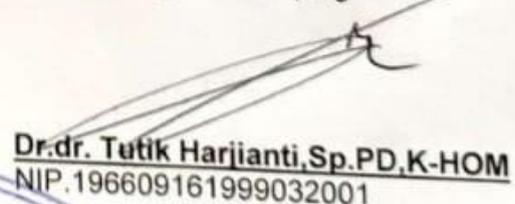
Menyetujui

Pembimbing Utama



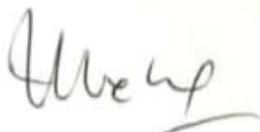
dr.Rahmawati Minhajati,Ph.D.Sp.PD,K-HOM
NIP.196802181999032002

Pembimbing Pendamping



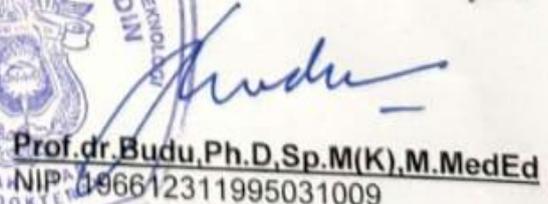
Dr.dr. Tutik Harjianti,Sp.PD,K-HOM
NIP.196609161999032001

Ketua Program Studi

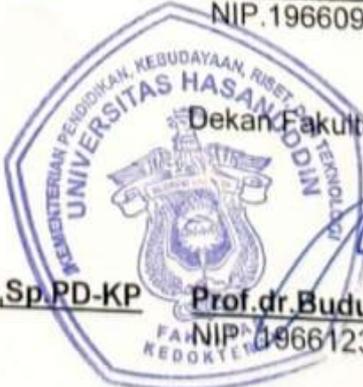


Dr.dr.M.Harun Iskandar,Sp.P,Sp.PD-KP
NIP.197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof.dr.Budu,Ph.D,Sp.M(K),M.MedEd
NIP.196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr.Farah Pratiwi Rischy

NIM : C101216109

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Kesintasan Tiga Tahun Kanker Kolorektal Berdasarkan Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA)” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,



dr. Farah Pratiwi Rischy

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.

5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
8. **Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program

Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK; Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; Dr.dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM; dan Dr.dr.Hasyim Kasim,Sp.PD,K-GH**
12. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RS Awal Bros Inco Sorowako atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan ter-andalan, **Angkatan Juli 2016, genk BL716 Andalanchuu**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga

yang selalu mendukung saya. Terima kasih atas segala bantuan, dukungan, kebersamaan baik suka maupun duka. Terima kasih **dr. Ilham Iskandar, dr. Darariany Iskandar, dr. Roito Mulyani Simanjuntak, dr. Sitti Rahmah, dr. Irfan Adi Saputra, dr. Laily Ridawati, dr. Iswahyudhi, dr. Arman Mikael Singara, SpPD, , dr. Rizki Primasari, , dr. Zainal Abidin, dan dr. Andi Irham Fasihi.**

15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta, **dr. Amrillah Hamdi**, yang telah setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, yang juga senantiasa memberikan saya dukungan dan nasihat; orang tua saya, Almarhum **Ir. H. Syarief Syamsir, Hj. Fatimah Suyuthi, SE, M.Si, Dr. Abdul Haris Abbas, SH, MM, Almarhum Ir. Fauziah Suyuthi, A. Indrawaty Baso, MSi, Almarhum Ramli, dan Mudirah**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, kedua anak saya **Fakhirah Zahrah Arifa** dan **Fakhrial Zafran Arifa** yang menemani saya selama menjalani PPDS mulai sejak dalam kandungan, menjadi motivasi selalu untuk saya, juga kepada saudara-saudara saya, **Farid Rischy, SIp - Amalia Salman, SE, Gita Namira Patigana, S.Bns, Jihan Nashil, Nuril Zamharir**, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juli 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Pratiwi Rischy' with a decorative flourish at the end.

Farah Pratiwi Rischy

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Penelitian	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.4. Manfaat Penelitian	5
I.4.1 Manfaat Akademik.....	5
I.4.2 Manfaat Klinis	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1 Epidemiologi.....	6
II. 2 Anatomi dan Histologi Kolorektal.....	6
II.3 Etiologi dan Faktor Risiko	8

II.4	Patogenesis Kanker Kolorektal.....	9
II.5	Stadium Kanker Kolorektal	12
II.6	Angiogenesis pada Tumor	15
II.7	Peran VEGF dalam Angiogenesis	17
II.8	<i>Carcinoembryonic Antigen</i> sebagai Penanda pada Kanker Kolorektal	18
II.9	Terapi Kanker Kolorektal	21
II.10	Prognosis.....	22
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS		24
III.1	Kerangka teori.....	24
III.2	Kerangka konsep.....	25
III.3	Hipotesis	25
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		26
IV.1	Rancangan Penelitian.....	26
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	26
IV.3	Populasi dan Sampel Penelitian	26
IV.3.1	Populasi Penelitian.....	26
IV.3.2	Sampel Penelitian.....	26
IV.4	Perkiraan Besar Sampel	27
IV.5	Metode Pengumpulan Sampel	28
IV.6	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	28
IV.7	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	28
IV.8	Analisis Data.....	30

IV.9	Alur Penelitian	31
BAB V. HASIL PENELITIAN.....		32
V.1	Karakteristik Dasar Penelitian	32
V.2	Kesintasan Tiga Tahun Berdasarkan Kadar VEGF dan CEA	34
BAB VI. PEMBAHASAN.....		36
VI.1	Analisis Kesintasan Tiga Tahun KKR Berdasarkan Kadar VEGF..	36
VI.2	Analisis Kesintasan Tiga Tahun KKR Berdasarkan Kadar CEA. ...	37
BAB VII. PENUTUP		38
VII.1	Ringkasan.....	38
VII.2	Kesimpulan	38
VII.3	Saran	38
DAFTAR PUSTAKA.....		39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Stadium KKR Berdasarkan TNM.....	13
Tabel 2. Sebaran Karakteristik Sampel.....	33
Tabel 3. Kadar Serum VEGF dan CEA Sampel	33
Tabel 4. Kesintasan Tiga Tahun KKR Berdasarkan Kadar VEGF	34
Tabel 5. Kesintasan Tiga Tahun KKR Berdasarkan Kadar CEA	35

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>antigen presenting cell</i>
CIN	: <i>chromosomal instability</i>
CIMP	: <i>CpG island methylator phenotype</i>
DCC	: <i>Diseeminated Cancer Cell</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
Flk-1	: <i>fetal liver kinase-1s</i>
Flt-1	: <i>fms-like tyrosin kinase</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HIC1	: <i>Hypermethylated in Cancer 1</i>
HIF	: <i>Hypoxia-inducible transcription factor</i>
HLTF	: <i>Helicase-Like Transcription Factor</i>
KRAS	: <i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene</i>
MGMT	: <i>Methylguanine-DNA methyl-transferase</i>
MLH1	: <i>MutL Homolog 1</i>
MMR	: <i>mismatch repair</i>
MSI	: <i>microsatellite instability</i>
PDGF	: <i>platelet derived growth factor</i>
SMAD2	: <i>similarity of Mother against decapentaplegic homolog 4</i>
SMAD4	: <i>similarity of Mother against decapentaplegic homolog 4</i>
TGFB2	: <i>Transforming Growth Factor, Beta 2</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
Vsrc	: <i>Vet-Stem Regenerative Cell</i>
WNT	: <i>Wingless/Integrated</i>

ABSTRAK

Farah Pratiwi Rischy: Kesintasan Tiga Tahun Kanker Kolorektal Berdasarkan Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) (dibimbing oleh Rahmawati Minhajat)

Latar belakang : Kanker kolorektal (KKR) merupakan penyebab kematian kedua terbanyak akibat kanker di dunia. Penyebab utama kematian KKR akibat adanya metastasis dimana salah satu faktor yang sangat berperan dalam pertumbuhan KKR dan metastasis adalah angiogenesis. Di antara faktor pro-angiogenik, VEGF adalah faktor dominan dalam mengontrol angiogenesis. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan suatu glikoprotein yang didapatkan pada 97% karsinoma kolon dan menjadi penanda prognostik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesintasan tiga tahun KKR berdasarkan kadar VEGF dan CEA.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis subjek KKR di Makassar tahun 2015-2016. Kesintasan tiga tahun setelah terdiagnosa KKR kemudian dinilai dengan uji statistik menggunakan Kaplan-Meier, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil : Penelitian ini mencakup 54 subjek dengan distribusi 55,6% laki-laki dengan rentang usia 21-73 tahun. Dari 36 bulan follow-up didapatkan subjek meninggal sebanyak 72,2%. Nilai median VEGF yang didapatkan adalah 629,0 pg/ml dimana subjek dengan kadar VEGF di atas 629,0 pg/ml memiliki median kesintasan signifikan lebih rendah dibandingkan subjek dengan kadar VEGF di bawahnya ($p < 0,01$). Subjek KKR pada penelitian ini sebanyak 75,9% memiliki kadar CEA yang meningkat > 5 ng/ml dimana rerata kesintasannya signifikan lebih rendah dibandingkan subjek dengan $CEA \leq 5$ ng/ml ($p < 0,01$).

Kesimpulan : Subjek dengan kadar VEGF dan CEA yang rendah memiliki kesintasan lebih tinggi

Kata Kunci : Kanker Kolorektal, VEGF, CEA, Kesintasan

ABSTRACT

Farah Pratiwi Rischy: *Three Year Survival of Colorectal Cancer Based on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) (Supervised by Rahmawati Minhajat)*

Background : Colorectal cancer (CRC) ranks as the second leading cause of cancer death in the world. The major cause of CRC death due to metastasis which one of the most important factors in the growth and metastasis of CRC is the presence of angiogenesis. Among the pro-angiogenic factors, VEGF is the dominant factor in controlling angiogenesis. Carcinoembryonic antigen (CEA) is a glycoprotein which found in 97% of CRC and as a prognostic marker of CRC. This study aims to determine the three-year survival of CRC based on VEGF and CEA levels.

Methods : This study was a retrospective cohort using secondary data from CRC subject medical records at Makassar in 2015-2016. Three years survival after diagnosed with CRC was then assessed with statistical test used Kaplan-Meier, where the statistical were significant if the p value <0,05.

Results : This study included 54 subjects with 55.6% were men with an age range 21-73 years old. From 36 months of follow-up, 72.2% of the subjects died. The median VEGF value obtained was 629.0 pg/ml where subjects with VEGF levels above this had a significantly lower median survival than subjects with VEGF levels below (p<0, 01). CRC subjects in this study had elevated CEA levels >5 ng/ml (75%) which had significantly lower survival than subjects with CEA <5 ng/ml (p <0, 01).

Conclusions : Subjects with low levels of VEGF and CEA had a higher survival

Keywords: Colorectal Cancer, VEGF, CEA, Survival

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Kanker Kolorektal (KKR) merupakan keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon dan/atau rektum.¹ Kanker kolorektal menempati urutan ketiga kejadian kasus baru kanker terbanyak di dunia dan merupakan penyebab kematian kedua dari semua kanker setelah kanker paru pada tahun 2020.² Di Indonesia, KKR menempati urutan keempat kanker terbanyak setelah kanker payudara, serviks dan paru. Berdasarkan jenis kelamin, KKR ini menempati urutan kedua terbanyak pada laki-laki dan urutan kelima terbanyak pada wanita.³

Selain jenis kelamin dan peningkatan usia yang menunjukkan hubungan kuat terhadap kejadian KKR, faktor herediter dan lingkungan juga berperan dalam perkembangan KKR. Beberapa studi telah berhasil mengidentifikasi *cancer susceptibility gen* yang terkait dengan risiko KKR namun sebagian besar faktor yang berhubungan dengan hereditas masih sulit dipahami dan menjadi subjek penelitian lebih lanjut.⁴

Sebagian besar KKR berkembang dari adenoma sebagai lesi prekursorinya. Serangkaian perubahan genetik muncul sebagai akibat instabilitas genetik dan epigenetik yang merubah sel epitel kolon normal menjadi sel karsinoma. Hilangnya stabilitas genomik merupakan langkah kunci terjadinya perubahan molekular pada tahap awal proses tumorigenesis kolorektal. Setidaknya terdapat 3 jalur

karsinogenesis yang telah dikenal luas, yaitu jalur instabilitas kromosom / *chromosomal instability (CIN)*, jalur instabilitas mikrosatelit / *microsatellite instability (MSI)*, dan jalur metilasi / *CpG island methylator phenotype (CIMP)*.⁵

Stadium tumor merupakan faktor yang paling penting untuk menentukan prognosis karsinoma yang dihubungkan dengan kedalaman invasi dinding kolon, metastasis kelenjar getah bening, dan adanya metastasis jauh. Ada beberapa sistem *staging* yang umum dipakai antara lain sistem pentahapan Dukes, sistem pentahapan Astler-Coller dan klasifikasi TNM oleh *American Joint Committee of Cancer (AJCC)*.^{6,7} Pembagian derajat keganasan tumor berdasarkan derajat diferensiasinya dapat ditentukan melalui pemeriksaan histopatologi jaringan KKR.⁸

Penyebab utama kematian KKR akibat adanya metastasis dimana salah satu faktor yang sangat berperan dalam pertumbuhan KKR dan metastasis adalah adanya angiogenesis.^{9,10} Dalam progresi pertumbuhan tumor, pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) untuk suplai nutrisi dan oksigen merupakan suatu tahapan yang penting yang disebut sebagai *angiogenic switch*.^{11,12,13,14,15}

Mekanisme "*Angiogenic Switch*" dipengaruhi oleh faktor pro-angiogenik dan anti-angiogenik. Beberapa contoh pro-angiogenik penting adalah *vascular endothelial growth faktor (VEGF)*, *platelet derived growth faktor (PDGF)*, *fibroblast growth faktor (FGF)*, *transforming growth faktor β (TGF- β)* dan *angiopoetin*. Sedangkan beberapa contoh anti-angiogenik penting adalah *trombospondin*, *angiostatin*, dan *endostatin*^{11,12,13,14}

Jaringan tumor diketahui mensekresi faktor angiogenik (faktor angiogenesis tumor) yang mengaktifkan pembentukan pembuluh darah baru di sekitar tumor. Di antara faktor pro-angiogenik yang telah disebutkan sebelumnya, VEGF adalah faktor dominan dan memiliki kriteria sebagai *direct-acting angiogenesis growth factor* untuk mengontrol angiogenesis.^{16,17,18} Sejalan dengan perannya dalam angiogenesis tumor, ekspresi VEGF meningkat oleh adanya perubahan genetik ke arah ganas, termasuk hilangnya gen suppressor tumor p53 dan aktivitas onkogen seperti K-ras, Vsrc, dan Her2.^{11,16} Ekspresi VEGF jelas ditemukan pada stadium lanjut penyakit.¹⁹ Kadar serum/plasma VEGF yang tinggi dengan metode ELISA pada pre dan/ atau post operasi menjadi indikator prognosis buruk pada beberapa studi.²⁰

Carcinoembryonic antigen (CEA) merupakan suatu glikoprotein yang tidak ditemukan pada mukosa kolon normal namun didapatkan pada 97% karsinoma kolon. Guideline terkini dari *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2006 merekomendasikan CEA sebagai penanda atau marker KKR yaitu: a) diperiksa pre operatif dimana kenaikan kadar CEA berkorelasi dengan prognosis buruk; b) pemeriksaan kadar CEA harus dilakukan setiap 3 bulan post operatif pada stadium II atau III setidaknya 3 tahun setelah terdiagnosa bila subjek merupakan kandidat pembedahan ataupun pemberian terapi sistemik; dan c) diperiksa dalam mengevaluasi respon terapi.²¹

Carcinoembryonic antigen merupakan penanda prognostik dengan *level evidence* I. Kadar dari CEA ini dapat diukur dalam darah, plasma atau serum dengan metode ELISA.²² Studi Patrizia dkk mengemukakan bahwa CEA dipikirkan

terlibat dalam regulasi dari ekspresi VEGF pada subjek KKR, seperti yang ditunjukkan akhir-akhir ini adanya suatu *CEA-related cell adhesion molecules* (CEACAM1) yang ditemukan menjadi salah satu efektor utama VEGF pada pembentukan pembuluh darah mikro secara dini dan angiogenesis, yang berkontribusi dalam pertumbuhan invasif tumor. Pada studi ini sangat menyarankan akan kombinasi pemeriksaan CEA dan VEGF terutama pada jaringan tumor yang dapat digunakan sebagai informasi prognosis dari penanganan subjek KKR dan juga dapat membantu dalam pemilihan penanganan yang lebih agresif dan atau prosedur follow up yang lebih ketat pada subjek dengan risiko rekurensi tinggi.²³

Adanya hubungan antara kadar VEGF dan CEA dengan kesintasan subjek KKR belum pernah diteliti di Indonesia khususnya di Makassar. Pada penelitian ini kami akan mengevaluasi kesintasan tiga tahun subjek KKR berdasarkan kadar VEGF dan CEA.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah :

- Seberapa besar kesintasan 3 tahun subjek kanker kolorektal berdasarkan kadar VEGF dan CEA ?

I.3 Tujuan Penelitian

- Mengetahui kesintasan 3 tahun subjek kanker kolorektal berdasarkan kadar VEGF dan CEA

I.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai seberapa besar kesintasan subjek kanker kolorektal berdasarkan kadar VEGF dan CEA, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui seberapa besar kesintasan subjek kanker kolorektal berdasarkan kadar VEGF dan CEA, diharapkan dapat menjadi referensi dalam mengoptimalkan penanganan subjek kanker kolorektal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Epidemiologi

Kanker Kolorektal (KKR) merupakan keganasan yang berasal dari kolon yang terdiri dari kolon dan rektum.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, kanker kolorektal menempati urutan ketiga kejadian kasus baru kanker terbanyak di dunia yaitu sebesar 1,9 juta kasus dan merupakan penyebab kematian kedua dari semua kanker setelah kanker paru dengan angka kematian 935.173 kematian per tahun. Insidens pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan.²

Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN 2020, KKR menempati urutan keempat kanker terbanyak sebesar 34.189 kasus setelah kanker payudara, servix dan paru. Berdasarkan jenis kelamin, kanker kolorektal ini menempati urutan kedua terbanyak pada laki-laki (19.000 kasus, 11,9% dari total) dan urutan kelima pada wanita (10.000 kasus, 5,8% dari total)³

Sekitar 76% subjek KKR berusia diatas 65 tahun dan sekitar 4% dibawah 50 tahun, dengan median usia saat terdiagnosa KKR pada pria 66 tahun dan wanita 69 tahun.⁴ Secara histologis, sebagian besar kanker kolorektal (90%) adalah tipe adenokarsinoma⁵

II. 2. Anatomi dan Histologi Kolorektal

Usus besar merupakan tabung muskular berongga dengan panjang sekitar 150cm yang terbentang dari sekum sampai kanalis ani. Diameter usus besar lebih

besar daripada usus kecil. Diameter usus besar ini mulai dari 7.5cm pada caecum dan semakin mengecil hingga ke sigmoid dengan diameter 2,5cm. Usus besar dibagi menjadi sekum, kolon asendens, kolon transversum, kolon desendens, sigmoid dan rektum.²⁴

Vaskularisasi usus besar diatur oleh arteri mesenterika superior dan inferior. Arteri mesenterika superior berasal dari aorta yang terletak di batas belakang atas pankreas. Arteri mesenterika superior memvaskularisasi kolon bagian kanan (mulai dari sekum, kolon asendens, sampai dua pertiga proksimal kolon transversum). Arteri mesenterika superior mempunyai tiga cabang utama yaitu arteri ileokolika, arteri kolika dekstra, dan arteri kolika media. Sedangkan arteri mesenterika inferior memvaskularisasi kolon bagian kiri (mulai dari sepertiga distal kolon transversum sampai rektum bagian proksimal). Arteri mesenterika inferior mempunyai tiga cabang yaitu arteri kolika sinistra, arteri hemorroidalis superior, dan arteri sigmoidea. Vaskularisasi tambahan daerah rektum diatur oleh arteria sakralis media dan arteria hemorroidalis inferior dan media. Aliran balik vena dari kolon dan rektum superior melalui vena mesenterika superior dan inferior serta vena hemorroidalis superior, yaitu bagian dari sistem portal yang mengalirkan darah ke hati. Vena hemorroidalis media dan inferior mengalirkan darah ke vena iliaka dan merupakan bagian dari sirkulasi sistemik. Ada anastomosis antara vena hemorroidalis superior, media, dan inferior sehingga peningkatan tekanan portal dapat mengakibatkan aliran balik ke dalam vena-vena ini dan mengakibatkan hemorroid.²⁴

Aliran pembuluh limfe kolon terdiri dari limfatik intramural dan ektramural. Pada limfatik intramural, terdapat pembuluh limfe sepanjang kolon pada lapisan submukosa dan subserosa. Limfatik ektramural terdiri dari pembuluh limfe dan nodus limfe regional yang mengikuti sepanjang pembuluh darah kolon.²⁵

Kolorektal terdiri dari empat lapisan yaitu mukosa, submukosa, muskularis, dan adventisia atau mesoteloum yang dibungkus oleh serosa. Mukosa dari colon memiliki jutaan kelenjar intestinal tubular, yang dibatasi oleh sel-sel goblet dan sel absorptif untuk menyerap air dan elektrolit. Tunika submukosa mengandung pembuluh darah dan pleksus saraf. Tunika muskularis memiliki lapisan dalam otot sirkular yang tipikal, lapisan luarnya terdiri dari otot longitudinal yang dibagi menjadi 3 berkas otot halus yang disebut *taniae colli*, yang bekerja pada gerakan peristaltik usus. Tunika serosa/adventisia merupakan peritoneum viseral dengan epitel skuamosa simpleks, yang diisi pembuluh darah dan sel lemak. Kolon transversum dan sigmoid melekat ke dinding tubuh melalui mesenterium sehingga tunika serosa menjadi lapisan terluar dari bagian colon ini. Sedangkan adventisia membungkus kolon ascendens dan descendens karena letaknya peritoneal.²⁶

II.3. Etiologi dan Faktor Risiko

Pada studi epidemiologi, semakin meningkatnya usia menunjukkan hubungan yang kuat terhadap kejadian KKR. Faktor herediter dan lingkungan mempunyai peranan dalam perkembangan KKR. Riwayat keluarga positif mempunyai kontribusi 10-20% kejadian KKR. Beberapa studi telah berhasil mengidentifikasi *cancer susceptibility gen* yang terkait dengan risiko KKR namun

sebagian besar faktor yang berhubungan dengan hereditas masih sulit dipahami dan menjadi subjek penelitian lebih lanjut.²⁷

Faktor lingkungan yang dapat dimodifikasi seperti merokok, konsumsi alkohol, obesitas, dan konsumsi daging merupakan faktor risiko meningkatnya kejadian KKR.²⁷ *Inflammatory bowel disease (IBD)* juga merupakan faktor risiko kejadian KKR.²⁸ Faktor yang menurunkan risiko kejadian KKR berupa aktivitas fisik, terapi pengganti hormon, dan diet tinggi serat.²⁸

II.4 Patogenesis Kanker Kolorektal

Sebagian besar KKR berkembang dari adenoma sebagai lesi prekursornya. Secara umum, KKR merupakan hasil dari serangkaian perubahan genetik yang muncul sebagai akibat adanya instabilitas genetik dan epigenetik yang merubah sel epitel kolon normal menjadi sel karsinoma. Hilangnya stabilitas genomik yang menghasilkan perubahan pada gen merupakan langkah kunci terjadinya perubahan molekular pada tahap awal proses tumorigenesis kolorektal. Setidaknya terdapat 3 jalur karsinogenesis yang telah dikenal luas, yaitu jalur CIN, jalur MSI, dan jalur CIMP.²⁹

Jalur CIN terjadi pada kanker kolorektal sporadik (85%) dan herediter (10%) yang dikenal sebagai urutan adenoma-kanker yang diperkenalkan oleh Fearon dan Volgenstein pada tahun 1990 dengan mengemukakan mekanisme transisi epitel normal kolorektal menjadi kanker. Lesi awal yang dapat diidentifikasi disebut sebagai fokus kriptaberant / *aberrant crypt focus*, yaitu suatu lesi mukosal mikroskopik yang mendahului perkembangan polip. Pada model ini, terjadinya kanker kolorektal melalui proses perubahan molekular yang bertahap, sekurang-

kurangnya melewati 4 kali mutasi gen dalam urutan tertentu. Tahap pertama adalah mutasi pada gen *Antigen Presenting Cell* (*APC*) (kromosom 5q) yang menyebabkan sel kehilangan kontrol pertumbuhan. Tahap kedua adalah aktivasi onkogen *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene* (*KRAS*) yang menyebabkan sel kehilangan fungsi kontrol proliferasi, dan diikuti oleh tahap ketiga, yaitu inaktivasi gen *Disseminated Cancer Cell* (*DCC*)/*SMAD4* (kromosom 18q), mutasi gen p53 (kromosom 17p) dan *Transforming Growth Factor, Beta 2* (*TGFBR2*) serta *aberrant E-cadherin* yang pada akhirnya terjadi kanker. *Antigen presenting cell* merupakan tumor suppressor gen yang terlibat pada jalur CIN. Umumnya pada mutasi gen *APC* terjadi trunkasi protein *APC* pada gugus karboksil sehingga *APC* tidak dapat berikatan dengan protein β -catenin. Dalam keadaan normal, ikatan *APC* dengan β -catenin akan menekan jalur sinyal *Wingless/Integrated* (*WNT*). Jalur sinyal *WNT* berfungsi untuk mengatur pertumbuhan, apoptosis dan diferensiasi. Mutasi *APC* ditemukan pada 60 % kanker kolon dan 82 % kanker rektal serta 80 % adenoma. *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene* (12p12) merupakan gen yang terlibat pada jalur CIN namun berperan pula pada jalur *CIMP*. Aktivasi mutasi *KRAS* terjadi pada 35 – 42 % KKR dan adenoma. Kehilangan alel pada *DCC*, *SMAD2* dan *SMAD4* yang berlokasi pada kromosom 18q21.1 ditemukan pada 60 % kanker kolorektal, *SMAD2* dan *SMAD4* terlibat pada jalur sinyal *TGF- β* yang mengatur pertumbuhan dan apoptosis. Kehilangan fungsi *TP53* umumnya merupakan peristiwa terakhir pada transisi adenoma – kanker melalui jalur CIN. Abnormalitas *TP53* ditemukan pada 4 – 26 % adenoma, 50 % adenoma dengan fokus invasif, dan 50 – 75% KKR. Protein p53 berperan dalam mengatur siklus sel

dan apoptosis. Mutasi pada *E-cadherin* lebih berhubungan dengan kemampuan metastase tumor kolorektal.²⁹

Peningkatan risiko terjadinya mutasi yang mempengaruhi satu atau lebih basa DNA secara acak sepanjang genom terjadi pada instabilitas mikrosatelit. Hilangnya fungsi sistem DNA MMR (*mismatch repair*) dikaitkan dengan penyebab dari MSI ini, hal ini dapat dilihat pada sindrom Lynch, suatu sindrom kanker herediter menyebabkan peningkatan risiko KKR, yang menunjukkan bahwa inaktivasi famili gen MMR adalah penyebab KKR dengan mikrosatelit yang tidak stabil. Pada analisis DNA tumor, urutan genetik dengan urutan nukleotida berulang singkat dapat menjadi lebih pendek atau lebih panjang jika dibandingkan dengan DNA non tumor dari individu sama. Suatu mikrosatelit dapat memanjang pada sel turunnannya jika ada pengulangan pasangan nukleotida sepanjang untai baru yang disintesis selama sintesis DNA atau dapat memendek jika untai cetakan mikrosatelit menghilang selama replikasi DNA, perubahan panjang mikrosatelit ini disebut sebagai MSI.³⁰

Instabilitas epigenetik juga bisa didapatkan pada KKR selain dari instabilitas genomik yang telah dibahas sebelumnya. Instabilitas epigenetik, utamanya metilasi DNA yang menyimpang, belum dipelajari lebih lanjut hingga saat ini oleh karena adanya perdebatan mengenai signifikan instabilitas epigenetik ini dalam patogenesis KKR. Penyimpangan metilasi setidaknya pada gen seperti *MutL Homolog 1* (MLH1), *Methylguanine-DNA methyl-transferase* (MGMT), dan *Hypermethylated in Cancer 1* (HIC1), dapat merupakan suatu patogenesis pada kanker. Penyimpangan metilasi dari MLH1 terjadi pada >80% KKR dengan MSI

sporadik. Hipermetilasi menyimpang dari 5' CpG dinukleotida terbukti telah menginaktifkan gen supressor tumor pada KKR seperti *Cyclindependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A)/p16, MGMT, p14, dan *Helicase-Like Transcription Factor* (HLTF), dapat menjadi bagian dari patogenesis KKR. Mekanisme karsinogenesis yang melibatkan transkripsi inaktivasi dari gen tertentu pada KKR disebut dengan CIMF^{30,31}

II.5 Stadium Kanker Kolorektal

Stadium tumor merupakan faktor yang paling penting untuk menentukan prognosis karsinoma yang dihubungkan dengan kedalaman invasi dinding kolon, metastasis kelenjar getah bening, dan adanya metastasis jauh. Ada beberapa sistem *staging* yang umum dipakai antara lain:⁶

a. Sistem Pentahapan Dukes⁶

Stage A : Tumor tidak melewati dinding kolon

Stage B : Tumor samapai ke lapisan otot namun tidak melibatkan kelenjar getah bening

Stage C : Adanya keterlibatan kelenjar getah bening

Stage D : Metastase jauh

b. Sistem Pentahapan Astler-Coller⁶

Stage A : Tumor terbatas pada mukosa

Stage B : Tumor meluas sampai muskularis propria, tidak ada invasi kelenjar getah bening

Stage B2 : Tumor melewati muskularis propria, tidak ada invasi kelenjar getah bening

Stage C1 : Tumor tidak melewati muskularis propria, invasi ke kelenjar getah bening

Stage C2 : Tumor melewati muskularis propria dan ada invasi ke kelenjar getah bening

Stage D : Metastasis Jauh

c. Klasifikasi TNM oleh *American Joint Committee of Cancer*(AJCC)⁷

Tabel 1. Klasifikasi Stadium KKR berdasarkan TNM

Stadium	Grup Stadium	Deskripsi Stadium
0	Tis N0 M0	Kanker stadium dini. Stadium ini disebut juga dengan karsinoma in situ atau karsinoma intramukosa (Tis). Tumor tumbuh pada lapisan mukosa dari kolon atau rektum.
I	T1 or T2 N0 M0	Kanker tumbuh menembus muskularis mukosa ke dalam submukosa (T1), dan dapat bertumbuh ke dalam lapisan muskularis propia (T2). Tidak ada penyebaran ke dalam limfonodus sekitar (N0) dan tidak ada metastasis ke organ jauh (M0).
IIA	T3 N0 M0	Kanker tumbuh ke dalam lapisan terluar kolon/rektum tetapi belum menembus lapisan tersebut (T3). Tidak ada penyebaran ke dalam limfonodus sekitar (N0) dan tidak ada metastasis ke organ jauh (M0).
IIB	T4a N0 M0	Kanker tumbuh menembus dinding kolon/rektum tetapi tidak tumbuh pada jaringan atau organ sekitar (T4a). Tidak ada penyebaran ke dalam limfonodus sekitar (N0) dan tidak ada metastasis ke organ jauh (M0).
IIC	T4b N0 M0	Kanker tumbuh menembus dinding kolon/rektum dan melekat ke atau tumbuh pada jaringan atau organ sekitar (T4b). Tidak ada penyebaran ke dalam limfonodus sekitar (N0) dan tidak ada metastasis ke organ jauh (M0).

	T1 or T2	Kanker tumbuh menembus mukosa ke dalam submukosa (T1), dan dapat juga tumbuh ke dalam lapisan muskularis propria (T2). Kanker menyebar ke 1 sampai 3 limfonodus sekitar (N1) atau ke area lemak sekitar limfonodus tetapi tidak pada limfonodusnya (N1c). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N1/N1c	
	M0	
IIIA	Atau	
	T1	Kanker tumbuh menembus mukosa ke dalam submukosa (T1). Terdapat penyebaran ke 4 sampai 6 limfonodus sekitar (N2a). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N2a	
	M0	
	T3 or T4a, N1/N1c	Kanker tumbuh ke dalam lapisan terluar kolon/rektum tetapi belum menembus lapisan tersebut (T3) atau menembus peritoneum viseralis (T4a) tetapi tidak menembus organ sekitar. Kanker menyebar ke 1 sampai 3 limfonodus sekitar (N1a or N1b) atau ke area lemak sekitar limfonodus tetapi tidak pada limfonodusnya (N1c). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	M0	
	Atau	
IIIB	T2 or T3	Kanker tumbuh ke dalam lapisan muskularis propria (T2) atau ke lapisan terluar kolon/rektum (T3). Terdapat penyebaran ke 4 sampai 6 limfonodus sekitar (N2a). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N2a	
	M0	
	Atau	
	T1 or T2	Kanker tumbuh menembus lapisan mukosa ke dalam lapisan submukosa (T1), dan juga dapat tumbuh ke dalam lapisan muskularis propria (T2). Kanker menyebar ke 7 atau lebih limfonodus sekitar (N2b). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N2b	
	M0	
	T4a	Kanker tumbuh menembus lapisan kolon/rektum (termasuk peritoneum viseralis) tetapi tidak menyebar ke organ sekitar (T4a). Kanker menyebar ke 4 sampai 6 limfonodus sekitar (N2a). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N2a	
	M0	

	Atau	
IIIc	T3 or T4a	Kanker tumbuh ke lapisan terluar kolon/rektum (T3) atau menembus peritoneum viseralis (T4a) tetapi tidak menyebar ke organ sekitar. Kanker menyebar ke 7 atau lebih limfonodus sekitar (N2b). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N2b	
	M0	
	OR	
	T4b	Kanker tumbuh menembus dinding kolon/rektum dan melekat ke atau tumbuh pada jaringan atau organ sekitar (T4b). Kanker menyebar ke sedikitnya 1 limfonodus sekitar atau ke area lemak di sekitar limfonodus (N1 or N2). Tidak ada penyebaran ke organ jauh (M0).
	N1 or N2	
	M0	
IVA	Any T	Kanker tumbuh menembus atau tidak lapisan dinding kolon/rektum (<i>Any T</i>). Menyebar atau tidak ke limfonodus sekitar (<i>Any N</i>). Kanker menyebar ke 1 organ atau regio lain (seperti hepar, paru, ovarium, limfonodus nonregional)
	Any N	
	M1a	
IVB	Any T	Kanker tumbuh menembus atau tidak lapisan dinding kolon/rektum (<i>Any T</i>). Menyebar atau tidak ke limfonodus sekitar (<i>Any N</i>). Kanker menyebar ke lebih dari 1 organ atau limfonodus jauh atau peritoneum
	Any N	
	M1b	

Pembagian derajat keganasan tumor berdasarkan derajat diferensiasinya dapat ditentukan melalui pemeriksaan histopatologi jaringan KKR. Kriteria berdasarkan WHO yaitu⁸:

- Grade I : Tumor berdiferensiasi baik, mengandung struktur glandular >95%
- Grade II : Tumor berdiferensiasi sedang mengandung komponen glandular 50-95%
- Grade III : Tumor berdiferensiasi buruk, mengandung komponen glandular 5-50%. Adenokarsinoma mucinosum dan signet ring cell carcinoma termasuk dalam grade III

Grade IV : Tumor tidak berdiferensiasi, kandungan komponen glandular <5%. Adenokarsinoma medular termasuk dalam grade IV

II.6 Angiogenesis pada Tumor

Penyebab utama kematian KKR akibat adanya metastasis. Metastasis KKR dapat terjadi melalui proses invasi langsung, transperitoneal, hematogen dan limfogen. Tiga mekanisme terjadinya metastasis yaitu melalui invasi lokal, angiogenesis, dan lymphangiogenesis. Angiogenesis sangat berperan pada pertumbuhan KKR dan metastasis.⁹

Tumor tidak dapat tumbuh dan berkembang lebih dari 1 mm³ tanpa membentuk pembuluh darah baru, karena nutrisi dan oksigen tidak dapat mencapai sel tumor dengan cara difusi dari kapiler bila ukurannya melebihi ukuran tersebut. Dalam progresi pertumbuhan tumor, pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) untuk suplai nutrisi dan oksigen merupakan suatu tahapan yang penting yang disebut sebagai *angiogenic switch*^{11, 12, 13, 14, 15}

Angiogenesis merupakan proses penting dalam pertumbuhan neoplasma dari tumor yang berukuran kecil yang terlokalisir menjadi tumor yang besar yang punya kemampuan metastasis.¹³ Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada yang melibatkan ekstraselular matriks dan sel endotel.^{11, 12} Faktor-faktor angiogenik dapat dihasilkan oleh tumor itu sendiri, oleh jaringan sekitar tumor, atau oleh makrofag dan fibroblas yang menginfiltrasi.¹³

Mekanisme "*Angiogenic Switch*" dipengaruhi oleh faktor pro-angiogenik dan anti-angiogenik yang menunjukkan bahwa sejumlah faktor yang ada, beberapa

di antaranya menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru dan yang lain menghambat proses pembentukan pembuluh darah baru.^{11,13} Beberapa contoh pro-angiogenik penting adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *transforming growth faktor β* (TGF- β) dan *angiopoetin*. Sedangkan beberapa contoh anti-angiogenik penting adalah *trombospondin*, *angiostatin*, dan *endostatin*.^{11,12,14} Sebagian besar faktor-faktor angiogenik tersebut bekerja melalui reseptor-reseptor pada permukaan sel endotel, dimana mereka berikatan, yang kemudian menyebabkan sekresi dari faktor angiogenik lainnya.³² Selain itu keadaan-keadaan berikut seperti hipoksia dapat menjadi stimulator juga. Agar pertumbuhan tumor berlanjut, perlu untuk memiliki faktor pro angiogenik dalam jumlah yang lebih banyak. Selain pelepasan faktor angiogenik oleh tumor sel sendiri, sel-sel lain juga direkrut ke dalam proses angiogenik, diantaranya adalah trombosit dan makrofag. Kerapatan pembuluh darah baru sebagai penanda kemajuan angiogenesis mencerminkan adanya pertumbuhan yang baru. Angiogenesis tumor dimulai bersamaan dengan dilepasnya molekul oleh sel kanker yang memberi sinyal ke sekitar jaringan pejamu yang normal. Sinyal ini mengaktivasi gen-gen tertentu dalam jaringan pejamu yang sebaliknya menghasilkan protein yang memacu neovaskularisasi.^{16,33}

Adanya perubahan pada *oncogen* maupun *tumor suppressor gen* tidak hanya mengakibatkan terbentuknya suatu kelompok sel yang mempunyai sifat proliferasif dan *survival potential* yang tinggi, namun juga membentuk suatu klon sel yang dapat memacu sekresi faktor angiogenik yang tinggi. Sebagai contoh,

oncogen yang teraktivasi (misalnya *KRAS family*) akan menginduksi ekspresi VEGF. Dan sebaliknya, TP53 (salah satu *tumor suppressor gen*) menurunkan regulasi VEGF dan berbagai faktor proangiogenik lainnya. TP53 justru akan meningkatkan ekspresi faktor antiangiogenik, yang salah satunya adalah thrombospondin-1. Sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya mutasi K-RAS dan hilangnya fungsi TP53 seperti yang terjadi pada sebagian besar kanker akan meningkatkan angiogenesis dan ekspresi VEGF^{11,12}

II.7 Peran VEGF dalam Angiogenesis

Jaringan tumor diketahui mensekresi faktor angiogenik (faktor angiogenesis tumor) yang mengaktifkan pembentukan pembuluh darah baru di sekitar tumor. Di antara faktor pro-angiogenik yang telah disebutkan sebelumnya, VEGF adalah faktor dominan dan memiliki kriteria sebagai *direct-acting angiogenesis growth factor* untuk mengontrol angiogenesis.^{16,17,18} Sejalan dengan perannya dalam angiogenesis tumor, ekspresi VEGF meningkat oleh adanya perubahan genetik ke arah ganas, termasuk hilangnya gen suppressor tumor p53 dan aktivitas onkogen seperti K-ras, Vsrc, dan Her2.^{11,16} Ekspresi VEGF jelas ditemukan pada stadium lanjut penyakit.¹⁹ Kadar serum/plasma VEGF yang tinggi dengan metode ELISA pada pre dan/ atau post operasi menjadi indikator prognosis buruk pada beberapa studi.²⁰

Werther dkk menunjukkan penurunan kesintasan yang signifikan pada subjek KKR dengan kadar serum VEGF >465 pg/ml dibandingkan subjek dengan kadar serum VEGF di bawah nilai tersebut.³⁴ Studi Akbulut dkk pada 52 subjek

KKR stadium I-IV menunjukkan kadar serum VEGF yang tinggi (>5ng/ml) berkorelasi dengan kesintasan subjek yang buruk.³⁵

II.8 *Carcinoembryonic Antigen* sebagai Penanda pada Kanker Kolorektal

Carcinoembryonic antigen merupakan suatu glikoprotein yang tidak ditemukan pada mukosa kolon normal namun didapatkan pada 97% karsinoma kolon dimana pertama kali ditemukan pada tahun 1965. Peningkatan kadar CEA berkaitan dengan adanya metastasis ke hepar atau ukuran tumor yang besar. Subjek dengan penyakit yang terbatas pada mukosa atau submukosa kolon akan mengalami peningkatan CEA pada 30-40% kasus, oleh karenanya tidak dapat digunakan sebagai *screening* namun dapat digunakan dalam memantau subjek dengan KKR. Peningkatan CEA preoperatif pada karsinoma yang terlokalisir diharapkan akan terjadi penurunan seiring setelah pembedahan. Kadar CEA yang tidak menurun post pembedahan dapat menunjukkan adanya suatu *occult metastasis* dan merupakan pertimbangan untuk pemberian terapi adjuvant. Kadar absolut CEA penting dimana kadar CEA >15mg/ml memprediksi peningkatan risiko metastasis pada karsinoma kolon yang tampaknya dapat disembuhkan. Kadar CEA preoperatif normal di kemudian hari dapat meningkat dengan adanya suatu metastasis.^{29,36}

Guideline terkini dari *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2006 merekomendasikan CEA sebagai penanda atau marker KKR yaitu²¹:

1. *Screening*: *Carcinoembryonic antigen* tidak direkomendasikan sebagai tes penapisan (*screening*) untuk suatu KKR.
2. Stadium/perencanaan terapi: Pada penentuan stadium atau perencanaan terapi, CEA dapat diperiksa pre-operatif. Kenaikan kadar CEA

(>5ng/mL) dapat berkorelasi dengan prognosis buruk, akan tetapi belum ada data yang cukup mendukung akan kenaikan kadar CEA ini dapat dijadikan indikasi pemberian terapi adjuvant pada KKR.

3. Post-operatif: Pemeriksaan kadar CEA harus dilakukan setiap 3 bulan pada subjek post operatif stadium II atau III setidaknya 3 tahun setelah terdiagnosa bila subjek merupakan kandidat pembedahan ataupun pemberian terapi sistemik. Kenaikan kadar CEA dapat menjadi perhatian untuk dilakukannya evaluasi lebih lanjut akan adanya suatu metastasis. Kenaikan kadar CEA ini tidak dapat dijadikan indikator untuk pemberian terapi sistemik pada dugaan adanya suatu metastasis oleh karena kemoterapi dapat meningkatkan kadar CEA secara palsu sehingga dianjurkan menunggu hingga kemoterapi selesai untuk memulai monitoring.
4. Evaluasi respon terapi: CEA dapat menjadi marker dalam mengevaluasi metastasis KKR yang sedang mendapatkan terapi sistemik. *Carcinoembryonic antigen* harus diperiksa pada saat memulai terapi pada KKR dengan metastasis dan dimonitoring setiap 1-3 bulan selama pengobatan berjalan. Kenaikan kadar CEA secara persisten menunjukkan perlunya evaluasi penentuan stadium kembali, adanya sugestif akan suatu progresifitas penyakit meskipun tanpa adanya radiologis yang menunjang. Kenaikan CEA dalam 4-6 minggu pertama saat mulai terapi harus diinterpretasikan secara hati-hati dikarenakan dapat terjadi kenaikan palsu secara dini terutama setelah pemberian oxaliplatin.

Carcinoembryonic antigen merupakan penanda prognostik dengan *level evidence* I. Kadar dari CEA ini dapat diukur dalam darah, plasma atau serum dengan metode ELISA. Berdasarkan AJCC 8, direkomendasikan pemeriksaan kadar CEA preoperatif (bedah reseksi kuratif) pada KKR stadium I-III kemudian diperiksa setiap 3-6 bulan selama 2 tahun dan selanjutnya setiap tahun hingga 5 tahun post terapi pertama. Kadar CEA juga dapat digunakan sebagai penanda respon terapi pada stadium IV yang diperiksa dengan interval tiap bulan.²²

Studi Yeh CY dkk menunjukkan bahwa peningkatan kadar CEA > 5ng/ml merupakan faktor prognosis independent terhadap buruknya *overall survival* pada 8861 subjek KK stadium I-IV.³⁷ Shu-Huan dkk memperlihatkan bahwa peningkatan kadar CEA pre operatif merupakan faktor prognostik independen terhadap *outcome* subjek KKR yang telah mendapatkan terapi pembedahan.³⁸ Kadar CEA dikatakan meningkat secara signifikan bila mencapai >5 ng/ml, sedangkan jika <5ng/ml maka dianggap tidak terjadi peningkatan.^{38,39}

Studi Patrizia dkk mengemukakan bahwa CEA dipikirkan terlibat dalam regulasi dari ekspresi VEGF pada subjek KKR, seperti yang ditunjukkan akhir-akhir ini adanya suatu *CEA-related cell adhesion molecules* (CEACAM1) yang ditemukan menjadi salah satu efektor utama VEGF pada pembentukan pembuluh darah mikro secara dini dan angiogenesis, yang berkontribusi dalam pertumbuhan invasif tumor. Pada studi ini sangat menyarankan akan kombinasi pemeriksaan CEA dan VEGF terutama pada jaringan tumor yang dapat digunakan sebagai informasi prognosis dari penanganan subjek KKR dan juga dapat membantu dalam

pemilihan penanganan yang lebih agresif dan atau prosedur follow up yang lebih ketat pada subjek dengan risiko rekurensi tinggi.²³

Studi dari Kira H.Barmswing dkk menunjukkan bahwa CEA mempengaruhi proangiogenik dari sel endotel baik berupa adhesi, penyebaran, proliferasi, dan migrasi secara in vitro dan mikrovaskularisasi tumor secara in vivo.⁴⁰

II.9 Terapi Kanker Kolorektal

Berdasarkan rekomendasi penanganan KKR NCCN 2020 sesuai stadiumnya yaitu⁴¹:

- Tis; T1,N0,M0; T2,N0,M0; T3-4, N0, M0(MSI-H/dMMR) : Observasi
- T3, N0, M0 (MSS/pMMR dan tidak beresiko tinggi) : Observasi atau pertimbangkan capecitabine atau 5-FU/leucovorin
- T3, N0, M0 dengan high risk rekurensi atau T4, N0, M0 (MSS/pMMR) : capecitabine atau 5-FU/leucovorin; atau FOLFOX atau CAPEOX
- T1-3, N1 (stadium III risiko rendah) : Pilihan: CAPEOX (3 bulan) atau FOLFOX (3-6 bulan); pilihan lainnya: capecitabine (6 bulan) atau 5-FU (6 bulan)
- T4, N1-2; any T, N2 (stadium 3 risiko tinggi): Pilihan : CAPEOX (3-6 bulan) atau FOLFOX (6 bulan); pilihan lainnya: capecitabine (6 bulan) atau 5-FU (6 bulan)

Bevacizumab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat aktivitas VEGF, faktor yang memiliki peran penting dalam angiogenesis tumor. Bevacizumab ini diberikan pada subjek KKR yang sudah bermetastasis. Beberapa

studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penambahan Bevacizumab pada agen kemoterapi awal akan meningkatkan kesintasan subjek KKR.⁴¹

II.10 Prognosis

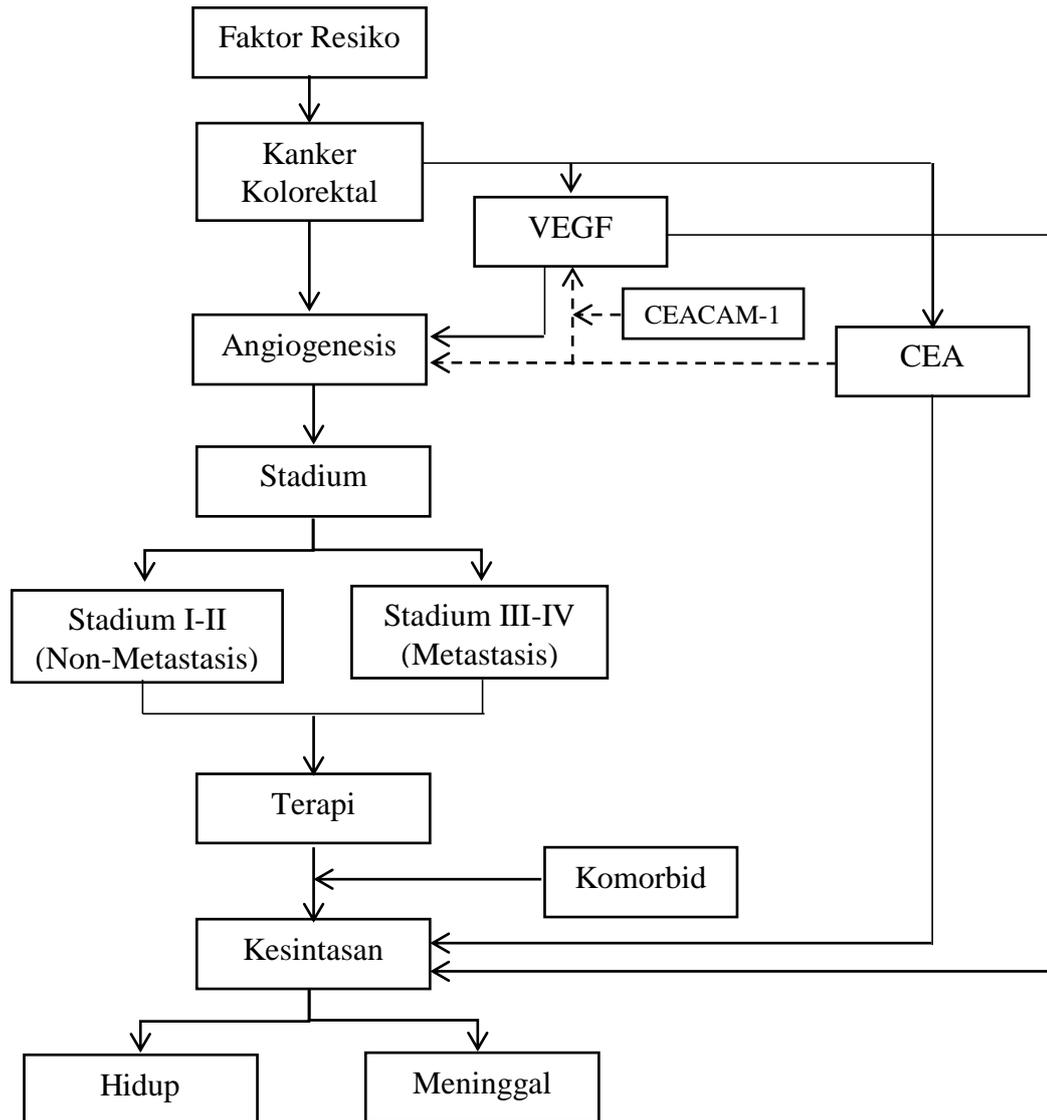
Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian kedua di dunia akibat kanker, dengan angka kejadian sekitar 935.173 kematian pada tahun 2020.² Kesintasan lima tahun subjek KKR berdasarkan stadium berbeda sesuai beratnya penyakit.^{6,42} Kesintasan 5 tahun untuk stadium I KKR sebesar 92%, stadium IIA dan IIB sebesar 87% dan 65%, sedangkan untuk stadium IIIA dan IIIB sebesar 90% dan 72% sedangkan stadium IIIC 53%, dan stadium IV atau KKR metastasis hanya sebesar 12% untuk kesintasan 5 tahun.⁴² Saat metastasis telah terjadi, maka prognosis menjadi lebih buruk dengan angka kesintasan 5 tahun pada subjek KKR lanjut <5%.¹⁹

Derajat diferensiasi gambaran histologi jaringan KKR secara signifikan juga mempengaruhi kesintasan selain dari stadiumnya. Subjek dengan gambaran histologi *well differentiated* memiliki kesintasan 5 tahun lebih baik dibandingkan gambaran histologi *poor differentiated*.^{6,9}

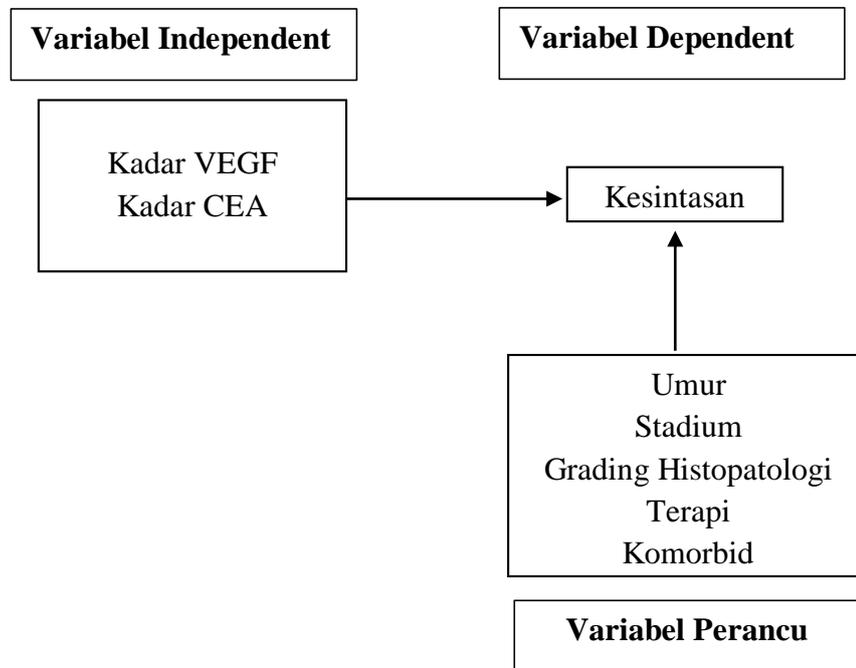
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

III.1 Kerangka teori



III.2 Kerangka konsep



III.3 Hipotesis

1. Kesintasan 3 tahun lebih tinggi pada subjek KKR dengan kadar VEGF lebih rendah
2. Kesintasan 3 tahun lebih tinggi pada subjek KKR dengan kadar CEA lebih rendah