

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini kanker kolorektal menjadi penyebab kedua kematian akibat kanker di dunia dan urutan ketiga terbanyak pada malignansi. Insidensi dan mortalitas kanker kolorektal disetiap negara dapat berbeda menurut usia, jenis kelamin dan etnis. Insidensi meningkat di negara berkembang dan pada negara kurang berkembang ditemukan pengaruh pola hidup barat menjadi penyebab (marcelinaro et.al., 2023).

Ditemukan 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal pada tahun 2020; 72% ditemukan pada kolon dan 28% pada rektum. Diperkirakan insidens kanker kolorektal meningkat 60% pada 2030 dan mencapai 3,2 juta penderita pada 2040 (Sung et.al., 2020). Saat ini tren mortalitas menurun perlahan terutama pada negara yang telah melakukan pencegahan dan penanganan yang standar. Survival meningkat 65 % pada negara yang melakukan deteksi dini kanker kolorektal melalui pemeriksaan klinis dan skrining rutin, staging yang akurat, pembedahan yang akurat dan kemoradioterapi (marcelinaro et.al., 2023).

Menurut Data Globocan 2022, insidensi kanker kolorektal di Indonesia menduduki posisi keempat terbanyak (8,7%) setelah kanker payudara, paru, dan serviks. Pada tahun 2022, terdapat 35.676 kasus baru kanker kolorektal di Indonesia dengan jumlah total kematian mencapai 19.255 kasus (Globocan , 2022). Di Rumah



hidin Sudirohudodo Makassar, tahun 2023 tercatat 293 pasien dengan kanker kolorektal yang melakukan pengobatan di Divisi Bedah Digestif. Sebagian

besar Laki-laki (57%), rerata usia 54 tahun, memiliki lokasi kanker di rektum (54,2%) mayoritas dalam stadium 3 (45%) (Aryanti et al., 2024) .

Penentuan stadium TNM menggambarkan seberapa luas kanker telah menginvasi dengan meliputi elemen T (tumor), N (*node*), dan M (metastasis) secara terpisah dan kemudian mengelompokkannya ke dalam tahapan berbeda dari klasifikasi stadium kanker. Terdapat penilaian stadium klinis yang ditetapkan sebelum memulai terapi dan ditentukan oleh pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, dan studi pencitraan. Stadium patologis ditentukan setelah eksplorasi bedah penyakit dan pemeriksaan histopatologi (Telloni, 2017).

Hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dengan kanker makin diperhatikan sejak tahun 1872, ketika Leopold Riess memperhatikan peningkatan jumlah trombosit pada pasien dengan penyakit ganas (Buergey et al., 2012). Pada tahun 1865, dihipotesiskan adanya hubungan antara trombosit dan kanker oleh Trosseau yang kemudian dinamakan sindrom Trousseau (Varki, 2007).

Sel kanker dan trombosit memiliki komunikasi dua arah yang kompleks. Hubungan antara trombosis dan kanker menunjukkan bahwa sel kanker dapat memicu produksi, aktivasi, dan perubahan fungsi trombosit melalui berbagai jalur (Franco et al., 2015). Disisi lain, trombosit dapat memainkan peran penting dalam pertumbuhan, metastasis, dan pertahanan sel kanker (Dajani et al., 2009). Pemahaman mengenai peran trombosit dalam karsinogenesis meliputi lima tahap utama yakni *tumor cell-induced platelet aggregation* (TCIPA), interaksi sel tumor

adot, penghindaran sel tumor dari sistem imun, angiogenesis, dan transisi senkim (EMT) (Xu et al., 2018, Braun et al., 2021).



Di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, (Aryanti et.al, 2024) menemukan hubungan yang signifikan antara peningkatan Index trombosit dengan stadium kanker kolorektal. Hasil uji Kruskal Wallis pada penelitian ini menunjukkan bahwa indeks trombosit yang memiliki bobot terbesar dalam memprediksi tingkatan stadium kanker kolorektal dimulai dari PC, PDW, PCT, dan terakhir adalah MPV

Platelet Index Based Scoring untuk Kanker Kolorektal (PIBS-CRC) adalah sebuah metode baru prediktor stadium Kanker kolorektal berbasis machine learning yang bertujuan untuk memanfaatkan data indeks trombosit sebagai alat bantu dalam memprediksi stadium kanker kolorektal. PIBS-CRC menawarkan potensi sebagai alat yang non-invasif, terjangkau, dan mudah diimplementasikan di berbagai fasilitas kesehatan, termasuk di rumah sakit dengan sumber daya terbatas. (Aryanti, et.al 2024).

Hal tersebut yang memberikan latar belakang bagi peneliti untuk menilai akurasi prediktor Stadium KKR berbasis Index Platelet (PIBS-CRC) terhadap stadium patologi (pTNM) AJCC 8 pada pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana akurasi prediktor stadium kanker kolorektal berbasis Index Platelet (PIBS-CRC) terhadap stadium patologi (pTNM) AJCC 8 pada pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai akurasi prediktor stadium kanker kolorektal berbasis Index Platelet (PIBS-CRC) terhadap stadium patologik (pTNM) AJCC 8 pada pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai Akurasi, sensitivitas dan spesifisitas prediktor Stadium KKR berbasis Index Platelet (PIBS-CRC) dalam menentukan stadium patologi (pTNM) pada pasien kanker kolorektal.
2. Mengetahui nilai AUC PIBS-CRC dalam menentukan stadium Patologi (pTNM)
3. Mengetahui Nilai Presisi, F1 Score dan Mathew correlation Coeffisient PIBS CRC dalam menentukan stadium patologi (pTNM).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Untuk memperkuat pemahaman tentang hubungan indeks trombosit (PIBS-CRC) dengan stadium (pTNM) kanker kolorektal, baik untuk penelitian multisenter selanjutnya mupun pengembangan skoring berbasis trombosit.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan dasar ilmiah untuk penggunaan skor PIBS-CRC dalam praktek
na meningkatkan akurasi penentuan stadium dan manajemen pasien.

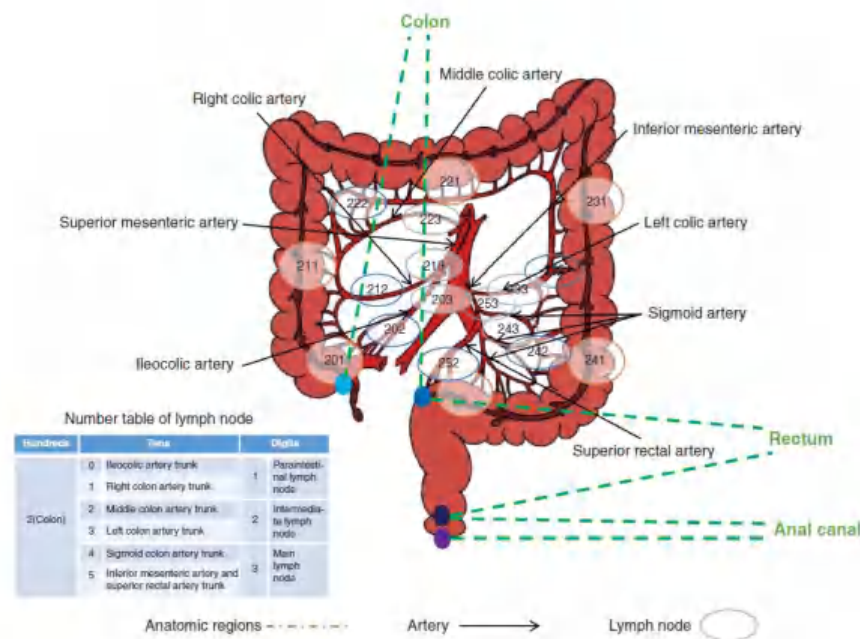


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

Usus besar orang dewasa termasuk kolon, rektum dan anal kanal. Kolon dapat dibagi menjadi kolon kanan (sekum, kolon asendens dan kolon transversum 2/3 kanan) dan kolon kiri (kolon transversum 1/3 kiri, kolon desenden dan kolon sigmoid). Suplai darah kolon terutama dari arteri mesenterika; berjalan bersama vena dengan nama yang sama, dan jaringan limfatik mengalir menuju kelenjar getah bening regional (Duan B et al.2022)



Gambar 1. Anatomi, suplai darah, dan drainase kelenjar getah bening kolon dan rektum. Bentuk oval menunjukkan grup limph node. Stasiun kelenjar getah bening kolon ditunjukkan dengan angka tiga digit di tahun 200-an. Penjelasan paling sederhana untuk memahami angka-angka, dari kiri ke kanan, adalah sebagai berikut: digit pertama, 2, mewakili kelompok anatomi kolon, digit tengah mewakili suplai darah arteri dan digit ketiga mewakili kelompok kelenjar getah bening. Konsep ini klasifikasi Japanese Kolorektal Karsinoma



Fungsi kolon kanan terutama untuk menyerap air dan beberapa nutrisi, sedangkan fungsi utama kolon kiri adalah untuk menyimpan dan mengeluarkan feces. Kolon mengeluarkan hormon gastrointestinal dan mukus alkali. Rektum proksimal menyatu dengan kolon sigmoid, dan rektum distal bergabung dengan anal kanal di linea dentata. Suplai darah rektum terutama berasal dari arteri rektalis superior dan inferior. Aliran balik vena terutama mengalir dari vena rektalis superior ke hati. Kelenjar getah bening regional rektum meliputi kelenjar getah bening pararektal, kelenjar getah bening arteri rektalis superior dan inferior, dll. Rektum dipersarafi oleh saraf otonom, fungsi utamanya adalah proses defekasi. Selain itu, rektum juga menyerap sedikit air, garam, glukosa, dan beberapa obat (Duan et al., 2022).

Berdasarkan lokasi tumor, 49,66% ditemukan pada rektum dan 49,09% pada kolon dan 1,25% dikedua tempat. Pada kanker kolon, paling sering pada kolon sigmoid (55%), kemudian kolon asenden (23,3%), kolon transversum (8,5%), kolon desenden (8,1%), caecum (8%) dan 2,1% pada kedua site. (Duan et.al., 2022)

Secara global, kejadian regional KKR bervariasi lebih dari 10 kali lipat. Pada tahun 2020, perkiraan tingkat kejadian kanker kolorektal di dunia mencapai 19,5% (World Health Organization (WHO), 2020). Hampir 55 % kasus KKR terjadi di negara maju dengan budaya barat. Tingkat kejadian tertinggi berada di Australia dan Selandia Baru, Eropa, dan Amerika Utara, dan tingkat terendah ditemukan di Afrika dan Asia Selatan-Tengah (Fitzmaurice et al., 2019). Perbedaan

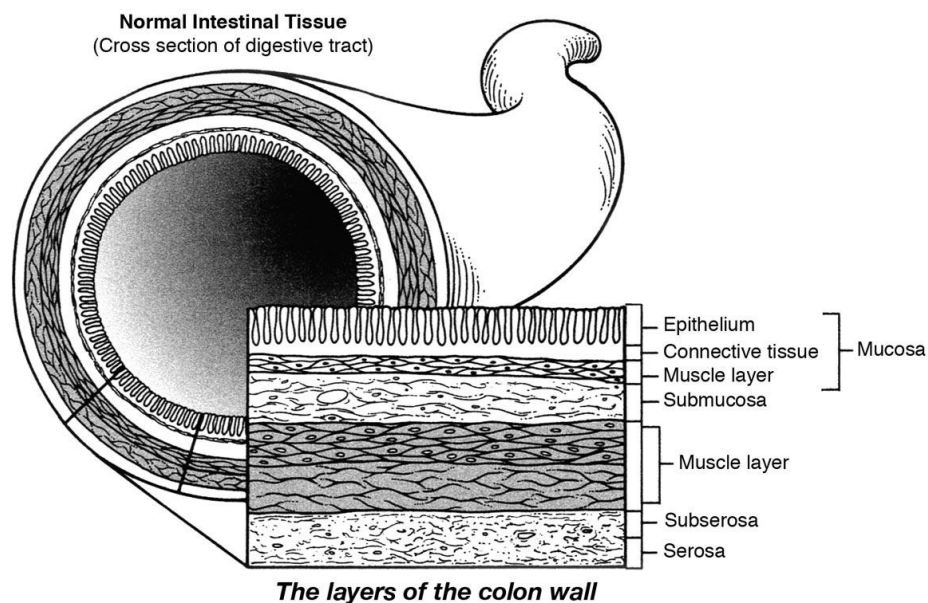


ini tampaknya disebabkan oleh perbedaan paparan makanan dan an, status sosial ekonomi yang rendah, dan tingkat skrining KKR yang

lebih rendah yang dikenakan pada latar belakang kerentanan yang ditentukan secara genetik (Doubeni et al., 2012).

2.2 Stadium kanker kolorektal

Kolon dan rektum dibentuk oleh beberapa lapisan. Lapisan ini dari dalam ke luar yaitu: Mukosa, terdapat beberapa lapisan termasuk otot tipis yaitu Muskularis mukosa. Lapisan kedua Submukosa (Jaringan fibrous dibawah muskularis mukosa). Lapisan ketiga Muskularis propria (lapisan otot tebal yang berkontraksi untuk mengalirkan isi usus). Subserosa (lapisan tipis jaringan konektif dan Serosa (lapisan tipis bagian terluar usus).



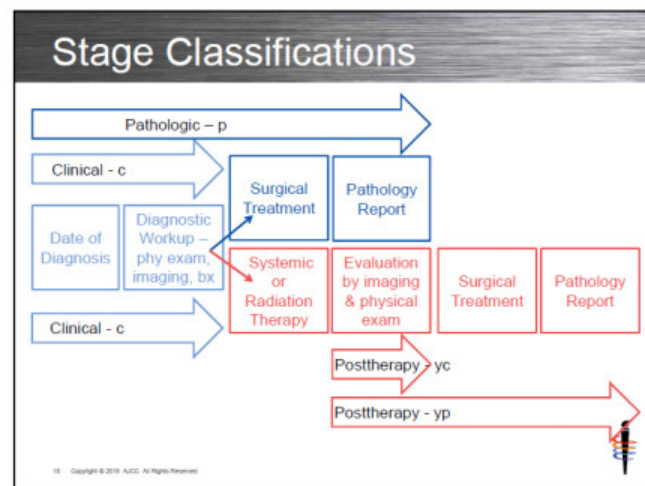
Gambar 2. Lapisan dinding kolon

Klasifikasi TNM adalah sistem untuk mengklasifikasikan tumor padat dan dapat digunakan untuk membantu dalam penentuan stadium kanker prognostik



and Sapra, 2023). Tujuan dari sistem TNM adalah untuk membantu dokter dalam merencanakan pengobatan, menilai prognosis, stratifikasi, evaluasi hasil terapi, dan fasilitasi edukasi (Greene and Sobin, 2008).

Sistem TNM ini banyak diterima dan digunakan secara internasional karena pertama, mencakup stratifikasi lengkap keterlibatan dinding usus, peritoneum, dan memperhitungkan jumlah metastasis kelenjar getah bening regional; kedua, desainnya multidisiplin, menggabungkan pendekatan penentuan stadium klinis (klasifikasi pra-perawatan: cTNM) dan patologis (klasifikasi pasca bedah: pTNM; kemoradioterapi pasca bedah dan setelah operasi: ypTNM), sehingga sesuai dengan konsep modern terapi multimodalitas. Ketiga, bersifat dinamis karena terus diperbarui melalui tinjauan para ahli terhadap data yang ada, sehingga menghasilkan beberapa edisi yang termuktahir (Rosen and Sapra, 2023).



Gambar 3. Klasifikasi stadium TNM (AJCC 8)

Stadium AJCC edisi kedelapan (AJCC-8) dirilis pada 6 Oktober 2016 di Chicago, IL, Amerika Serikat, dan diterapkan secara global pada 1 Januari 2018,



stadium CRC direvisi untuk memasukkan stadium baru yang melibatkan metastasis peritoneum (dinamakan stadium IV C).

Walau struktur dasar staging masih sama , terdapat banyak update dan klarifikasi. Tambahan yang penting yaitu deskripsi patologi Tis dysplasia yang lengkap. Penetrasi tumor ke lamina propria dan mungkin sampai muskularis mukosa, lesi Tis disebut adenocarcinoma intramukosa. Penetrasi tumor melewati membrana basalis pada setiap lokasi gastrointestinal dianggap invasif, tetapi pada kanker kolorektal hanya tumor yang menginvasi submukosa dapat bermetastasis. Oleh karena itu lesi Tis dimasukkan dalam register kanker, sementara dysplasia , termasuk high grade tidak termasuk. T (Tumor) tidak berubah, sama dengan AJCC 7 , T4 dibagi menjadi 4a dan T4b. Tumor yang menginvasi serosa (visceral peritoneum) disebut T4a. Terdapat klarifikasi yaitu tumor dengan perforasi ,yaitu tumor yang berhubungan dengan permukaan serosa melalui inflamasi , juga dianggap T4a. Pada kolon dan rektum yang tidak tertutup peritoneum seperti aspek posterior kolon asenden dan kolon desendens, serta rektum distal T4a tidak dapat digunakan. Tumor yang langsung invasi dan melekat ke organ/struktur sekitarnya dianggap T4b (Weiser M , 2018)

Kategori N juga tidak berubah; namun ada pembahasan pada KGB yang terdapat sel tumor dan mikrometastasis. Sel tumor isolated yaitu sampai 20 sel tumor pada subkapsul atau sinus marginal limfonous menjadi faktor prognostik kontroversi. Hal ini menurut AJCC 8 dianggap N0 (atau N0i) dan tidak menaikkan

n III. Micrometastasis adalah kluster 20 atau lebih sel metastasis (0,2 mm diameter 2 mm). Metaanalisis terbaru menunjukkan mikrometastasis



sebagai prognosis buruk. KGB yang terdapat mikrometastasis dianggap positif (N1). AJCC 8 mengklarifikasi interpretasi nodul tumor diskret pada aliran limfe regional tumor. Nodul yang tidak terdapat kelenjar limfe atau struktur vakuler dan neural dianggap sebagai deposit tumor yaitu N1c. Bentuk dan ukuran tumor deposit tidak disebutkan. Tumor deposit pada dinding vaskuler dianggap limfovaskuler invasion. Bila nodul tumor ditemukan sekitar struktur neural dianggap perineural invasion. N1c menaikkan staging menjadi stadium III. Jumlah tumor deposit dilaporkan tetapi tetap sebagai N1c. Jumlah tumor deposit tidak menambah jumlah positif KGB. Kategori M telah di perluas dengan tambahan M1c untuk metastasis peritoneum (M1a untuk satu metastasis dan M1b untuk metastasis lebih dari satu).Ini dilakukan karena didapatkan pasien dengan metastasis peritoneum secara umum lebih berat dibandingkan dengan metastasis organ (Weiser,M 2018)

Stadium KKR AJCC-8 merekomendasikan penilaian infiltrasi pembuluh limfatik vaskular dan deposisi tumor sebagai informasi tingkat prognostik, sementara status ketidakstabilan mikrosatelit dan status gen BRAF, KRAS, dan NRAS digunakan sebagai faktor prognostik (Amin et al., 2017)

Kanker kolorektal biasanya di staging setelah eksplorasi bedah dan pemeriksaan patologi spesimen operasi. Tujuan dari staging pTNM ini untuk mendapat staging yang akurat dan penanganan adjuvan yang baik. (Pathology outline)

Beberapa kriteria yang perlu dicantumkan dalam laporan patologi yaitu :



n penetrasi tumor (T), jumlah KGB yang diperiksa dan yang positif (N),
metastasis jauh pada organ yang lain, peritoneum atau pada KGB non

regional (M); status margin proximal dan distal, limfovaskular invasi (LVI), perineural invasion (PNI) dan tumor deposit (NCCN, 2024).

T - Tumor.

- **pTX:** Tumor tidak dapat dinilai
- **pT0:** Tidak terdapat bukti tumor primer
- **pTis:** Karsinoma in situ, karsinoma intramukosal (terlibatnya lamina propria tanpa meluas ke muskularis mukosa)
- **pT1:** Tumor invasi submukosa (melewati muskularis mukosa tetapi tidak sampai muskularis propria)
- **pT2:** Tumor invasi muskularis propria
- **pT3:** Tumor invasi melewati muskularis propria sampai jaringan perikolorektal
- **pT4:**
 - **T4a:** tumor invasi sampai peritoneum visceral (termasuk perforasi usus akibat tumor dan invasi tumor melalui inflamasi ke permukaan peritoneum viseral)
 - **T4b:** tumor langsung menginvasi atau melekat ke organ dan jaringan sekitarnya.

Notes:

- **pTis**
 - Tis (karsinoma in situ) yaitu karsinoma intramukosa, yang menginvasi lamina propria dan tidak menembus melewati muskularis mukosa).



- Karsinoma intraepitelial sama dengan high grade displasia dan tidak termasuk sebagai Tis, karena lesi ini tidak berpotensi menyebar (AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017).
- Tumor meluas melewati muskularis mukosa sampai submukosa termasuk pT1.
- Tis termasuk intraepitelial karsinoma (tumor terbatas di epitel oleh membrana basalis) dan karsinoma intramukosal (karsinoma invasi lamina propria).
- Karsinoma pada polip
 - Polip dengan karsinoma di staging menurut definisi pT karsinoma kolorektal
 - Reseksi bedah di rekomendasikan pada polip malignan high grade, invasif karsinoma ≤ 1 mm dari tepi reseksi atau terdapat invasi limfatik / vaskuler
- pT4
 - Bila tumor makroskopis melekat ke jaringan sekitar disebut cT4; bila tidak ditemukan tumor mikroskopis pada tempat adhesi diklasifikasikan sebagai pT3 dengan catatan.
 - Pembagian T4 menjadi 2 kategori (T4a and T4b) berdasarkan luaran yang berbeda dari pasien.
 - T4a tumor langsung menginvasi permukaan serosa (peritoneum visceral)
 - Ini termasuk tumor dengan perforasi.



- pT4a tidak digunakan pada bagian nonperitoneal dari kolon dan rektum (aspek posterior kolon asenden dan desenden, rektum distal)

N - *Node*.

- **pNX:** tidak dapat dinilai
- **pN0:** tidak ada metastasis KGB
- **pN1:** metastasis pada 1 - 3 Kgb regional
 - **N1a:** metastasis pada 1 Kgb regional
 - **N1b:** metastasis pada 2 - 3 Kgb regional
 - **N1c:** tidak terdapat positif Kgb tetapi terdapat tumor deposit di subserosa, mesenterium atau nonperitoneal perikolik atau jaringan perirektal / mesorektal
- **pN2:** metastasis pada 4 atau lebih Kgb regional
 - **N2a:** metastasis pada 4 - 6 Kgb regional
 - **N2b:** metastasis pada 7 atau lebih Kgb regional

Catatan:

- Untuk staging kelenjar yang akurat diperlukan minimal 12 kgb pada reseksi kuratif
- Jumlah kgb yang di periksa juga dilaporkan dapat dihubungkan dengan prognosis lebih baik.



- N terbatas pada kelenjar regional sesuai area drainage limfatik tumor, metastasis ke kgb yang bukan regional tumor dimasukkan ke metastasis jauh (M1a).
- Kgb dengan mikrometastasis (0.2 - 2 mm) dan makrometastasis (> 2 mm) disebut positif.
- Sel tumor isolated (sel tumor tunggal atau berkelompok ukuran terbesar (< 0.2 mm) diklasifikasikan N0 karena tidak mengubah prognosis.
- Deposit tumor adalah tumor yang terpisah memiliki bentuk, ukuran yang tidak terhubung dengan kgb, struktur vaskuler atau struktur neural dan ditemukan dalam drainage limfatik tumor primer.
- Apabila tidak ditemukan metastasis kgb, tumor deposit disebut N1c; sedangkan bila terdapat metastasis kgb, jumlah tumor deposit tidak ditambahkan kedalam kgb yang positif.

M - Metastasis.

- **M0**: tidak terdapat metastasis jauh menurut radiologis, tidak terdapat bukti tumor di organ yang lain. (kategori ini tidak ditentukan oleh patologis)
- **M1**: Metastasis
 - **M1a**: metastasis terbatas pada 1 organ tempat lain tanpa metastasis peritoneal
 - **M1b**: metastasis pada 2 atau lebih tempat atau organ tanpa metastasis peritoneal
 - **M1c**: metastasis pada permukaan peritoneum atau dengan metastasis di organ yang lain.



Notes:

- Metastasis pada kgb nonregional dipertimbangkan sebagai metastasis jauh (M1a)
- Metastases multiple pada organ, atau organ berpasangan (ovarium, paru), dihitung sebagai M1a

Stadium 0:	Tis	N0	M0
Stadium I:	T1 - T2	N0	M0
Stadium IIA:	T3	N0	M0
Stadium IIB:	T4a	N0	M0
Stadium IIC:	T4b	N0	M0
Stadium IIIA:	T1 - T2	N1 / N1c	M0
Stadium IIIB:	T1	N2a	M0
Stadium IIIB:	T3 - T4a	N1 / N1c	M0
Stadium IIIB:	T2 - T3	N2a	M0
Stadium IIIB:	T1 - T2	N2b	M0
Stadium IIIC:	T4a	N2a	M0
Stadium IIIC:	T3 - T4a	N2b	M0
Stadium IIIC:	T4b	N1 - N2	M0
Stadium IVA:	any T	any N	M1a
Stadium IVB:	any T	any N	M1b
Stadium IVC:	any T	any N	M1c
Stadium 0:	Tis	N0	M0

Tabel 1. Stadium TNM Kanker Kolorektal AJCC 8

2.3 Peran trombosit dalam progresi dan metastasis sel kanker

Trombosit adalah sel tanpa inti yang kecil yang berasal dari megakariosit dan produksi trombosit terutama terjadi di sum-sum tulang. Dalam perkembangan trombosit, proplatelet yaitu penonjolan dari megakariosit tumbuh kedalam pembuluh darah dan dipecahkan oleh tekanan dari aliran darah. Proplatelet dalam darah kemudian dibagi menjadi platelet atau trombosit yang lebih kecil. Secara



fungsi dari trombosit yaitu dalam hemostasis dan thrombosis. Namun, terdapat juga bukti bahwa trombosit mempunyai fungsi yang lain. Sebagai

contoh, trombosit memiliki banyak Toll-like reseptor fungsional yang dapat mengeluarkan sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi sehingga mempengaruhi sistem imunitas.

Diawal tahun 1865, Armand Trousseau melaporkan terbentuknya trombotosis vena dalam progresi kanker pankreas, menimbulkan dugaan hubungan antara pertumbuhan kanker dengan aktivitas trombosit dan pembekuan darah.

2.3.1 Tumor menyebabkan Trombositosis

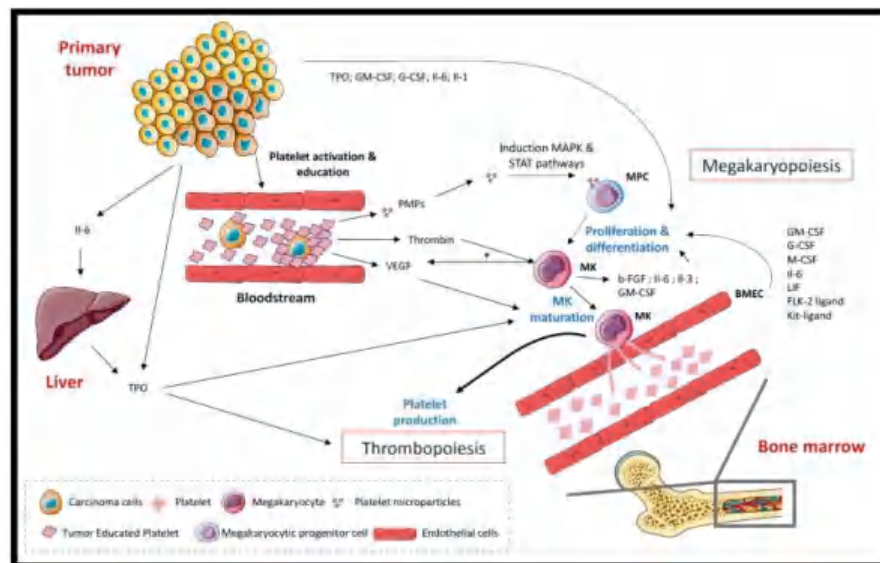
Trombositosis ditemukan pada 10-57% penderita dengan kanker, dengan jumlah yang bervariasi menurut tipe dari kanker. Hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dan tumor malignan pertama kali dilaporkan oleh Reis et al pada tahun 1872. Beberapa studi kemudian menemukan hal yang sama pada beberapa tipe kanker termasuk kolorektal, paru dan payudara, termasuk gaster, renal dan urogenital. Kemudian, pada kebanyakan keganasan, peningkatan jumlah trombosit berbanding terbalik dengan survival membuat trombositosis sebagai penanda prognostik buruk. (Zhou et al, 2023)

Mekanisme terjadinya trombositosis pada malignansi mulai diketahui beberapa dekade kemudian. Sierko & Wojtukiewicz akhir-akhir ini mengetahui mekanisme interaksi humoral antara sel tumor, sel endotel sum-sum tulang dan megakariosit. Yang berperan penting dalam trombositosis pada malignansi yaitu sekresi tumor-derived cytokine seperti IL-1, GM-CSF, G-CSF and IL-6, yang menstimulasi trombopoiesis melalui mekanisme thrombopoietin-dependent,

garuhi terutama pertumbuhan dan differensiasi megakariopoietik. trombosit memiliki kemampuan yang sama dalam sekresi sitokin inflamasi,



yang kemudian mempengaruhi sel endotel sum-sum tulang untuk membantu megakariositopoiesis. VEGF dan β -FGF juga dilepaskan oleh megakariosit dan mempengaruhi maturasi megakariosit dan migrasi transendotelial via loop autokrin (Yu et al.,2021)



Gambar 4. Sel tumor menginduksi terjadinya trombositis

2.3.2 Tumor menginduksi aktivasi dan agregasi trombosit

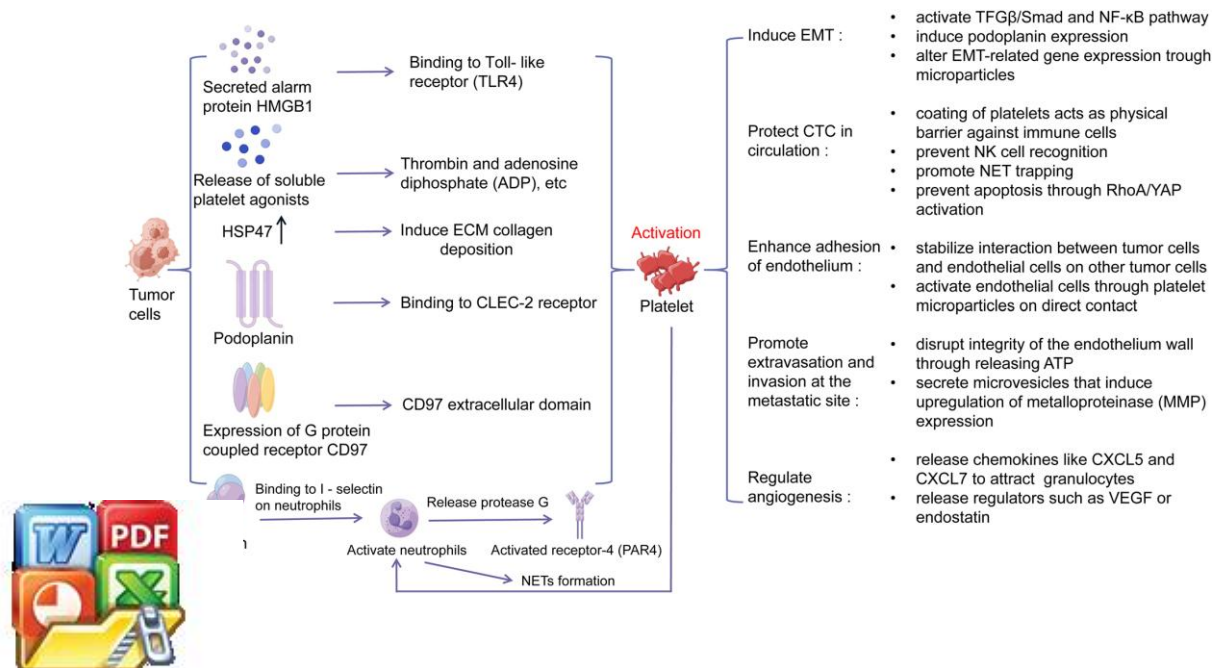
Terdapat beberapa bukti sel tumor yang menginduksi aktivasi dan agregasi trombosit. Mengaktifkan trombosit dan membentuk kompleks dengan trombosit menyebabkan Circulating tumor cel (CTCs) mengambil keuntungan dalam pertumbuhan dan metastasis tumor. Trombosit teraktivasi menjadi adhesive dan membungkus CTCs, melindunginya dari serangan sel imun. Interaksi trombosit juga membuat sel tumor (CTCs) melekat ke endotel vaskuler pada tempat metastasis. Trombosit teraktivasi juga juga dapat mengsekresikan banyak faktor



dan seperti transforming growth factor beta ($TGF\beta$), vascular endothelial factor (VEGF), and platelet-derived growth factor (PDGF) yang membantu

proses prometastasis seperti epithelial–mesenchymal transition (EMT) dan angiogenesis (Anvari et al.,2021)

Sel tumor dapat menginduksi aktivasi dan agregasi trombosit secara langsung, baik itu melalui pelepasan agonis trombosit yang soluble kedalam aliran darah atau melalui kontak langsung sel tumor dengan trombosit. Sel tumor dapat melepaskan faktor soluble klasik seperti adenosine diphosphate (ADP). ADP memiliki kapasitas untuk berkomunikasi dengan reseptor trombosit P2Y12 dan P2Y1 yang mengakibatkan aktivasi agregasi trombosit dan perubahan bentuk serta pelepasan tromboksan A2 oleh trombosit dan beberapa faktor pertumbuhan lainnya. Protein transmembran podoplanin yang ditemukan pada permukaan sel kanker dapat berinteraksi langsung dengan reseptor aktivasi trombosit (CLEC-2) (Zhou et al.,2023).



Gambar 5. Sel tumor mengaktifkan trombosit melalui beberapa mekanisme, termasuk sekresi protein alarm HMGB1, soluble agonis trombosit, meningkatkan ekspresi Hsp47 dan ekspresi protein G-coupled resptor CD97. Trombosit teraktivasi menimbulkan EMT pada sel tumor secara direk dan indirek dengan sekresi mikropartikel (MPs), ekspresi molekul adhesi dan sekresi growth factors yang membantu terjadinya metastasis

Dalam lingkungan tumor, sel yang lain juga dapat menjadi podoplanin yang menimbulkan aktivasi trombosit. Seperti sel endotel vaskuler (VECs) dan makrofag. Selain itu beberapa tipe sel kanker mengekspresikan protein G-coupled receptor (GPCR) CD97, dan domain ekstrasel dari CD97 juga dapat mengikat dan mengaktifasi trombosit. Menariknya, sel tumor juga dapat mengaktifasi trombosit melalui pelepasan damage-associated molecules. Protein alarmin HMGB1, yang dapat disekresikan oleh sel tumor dying dalam sirkulasi, merupakan ligand alami dari toll-like receptor 4 (TLR4) yang ada di permukaan trombosit. Xiong et al., baru-baru ini menemukan pada EMT, sel kanker payudara (CTCs) dapat menyimpan matrix ekstraseluler protein kolagen dan kolagen tipe I yang berada disekitar CTCs penting dalam interaksi dengan trombosit dan kolonisasi. Dalam kondisi normal trombosit bertemu kolagen saat cedera vaskuler dan kolagen akan mengaktifkan trombosit untuk pembentukan bekuan darah. Penambahan kolagen di buat dengan meningkatkan ekspresi Hsp47 pada CTCs (Zhou et al., 2023).

Sel tumor juga dapat menginduksi aktivasi dan agregasi trombosit secara indirek melalui jalur molekuler. Mekanisme sel tumor yang sering yaitu ekspresi agonis trombosit yang terlibat dalam jalur hemostasis atau koagulasi. Terdapat hubungan yang kuat antara aktifitas agregasi trombosit (PAA) dengan aktifitas

lan sel tumor (PCA). PCA adalah kemampuan mengubah prothrombin agonis thrombin dari trombosit yang merupakan tahapan penting dalam



jalur koagulasi. Inhibitor thrombin dapat menghambat sel tumor menginduksi agregasi trombosit, dihipotesiskan bahwa jalur satu arah sel tumor mengaktifkan trombosit melalui aktivasi faktor koagulan yang akhirnya akan membentuk thrombin. Dari sel tumor tikus, protein pada PAA dan PCA telah diisolasi. Komponen ini disebut prokoagulan dari kanker (CP), dan aktifitasnya tergantung dari faktor koagulan X. CP dari sel tumor dikatakan menjadi aktifator faktor X. Sebagai bagian dari jalur ekstrinsik, faktor X sel tumor sepertinya mengaktifkan trombosit melalui jalur ekstrinsik. Selain CP, sel tumor juga mengekspresikan tissue factors (TF). TF menginisiasi jalur koagulasi ekstrinsik dan normalnya diekspresikan oleh sel subendotelial. Oleh karena itu, TF hanya terpapar selama cedera vaskuler dan sel kanker dapat menyamai cedera vaskuler melalui ekspresi TF di permukaan. Tumor pankreas juga dapat membentuk thrombin dan menginduksi aktifitas trombosit. (adams et al.2015)

Sel tumor juga dapat mengaktifasi trombosit secara tidak langsung melalui sel innate imun dalam sirkulasi. Shao et al. telah menemukan karsinoma musinosum dapat mengikat P-selectin pada trombosit dan L-selectin pada neutrofil, sehingga mendekatkan kedua sel. Dengan berinteraksinya mucin dan sinyal bidireksional antara trombosit dan neutrofil via P-selectin dan P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) kedua trombosit dan neutrofil teraktivasi. Akhirnya katepsin G dilepaskan dari neutrofil yang akan menginduksi aktivasi dan agregasi trombosit melalui protease-activated receptor- 4 (PAR4). Terlebih lagi neutrophil extracellular traps

yaitu externalized DNA and proteases dari neutrofil, juga memiliki peran untuk mengaktifasi trombosit dan menginduksi trombosit.



Trombin terbukti dihasilkan oleh sel kanker. Trombosit yang teraktivasi trombin mengekspresikan faktor yang memfasilitasi kontak dengan sel tumor dan pada gilirannya meningkatkan aktivasi dan agregasi trombosit melalui aktivasi penuh reseptor membran spesifik pada trombosit (Jurasz et al., 2004).

Glikoprotein IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) adalah reseptor membran trombosit yang penting pada kanker. Trombosit yang direkrut dapat melekat pada permukaan sel tumor melalui jembatan GPIIb-IIIa-fibrinogen untuk menghindari sel tumor dari sistem imun, yang berlanjut terhadap kontribusi perkembangan tumor dan metastasis. Selain itu, integrin $\alpha v \beta 3$ diekspresikan dalam sel kanker payudara dan dapat memengaruhi TCIPA dengan mengikat sel tumor ke trombosit melalui fibrinogen (Felding-Habermann et al., 2001).

Agregasi trombosit yang diinduksi melalui jalur trombin menyebabkan pelepasan seluruh konten dari α -granula trombosit termasuk PDGF dan VEGF. VEGF meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan faktor koagulasi. Ekspresi MMP-2 pada permukaan sel kanker dijelaskan dalam studi yang dilakukan pada fibrosarkoma dan kolorektal dan kanker payudara di mana trombosit dan MMP-2 mempromosikan proses TCIPA (Yu et al., 2021).

2.3.3 Induksi Transisi epitel-mesenkim (EMT)

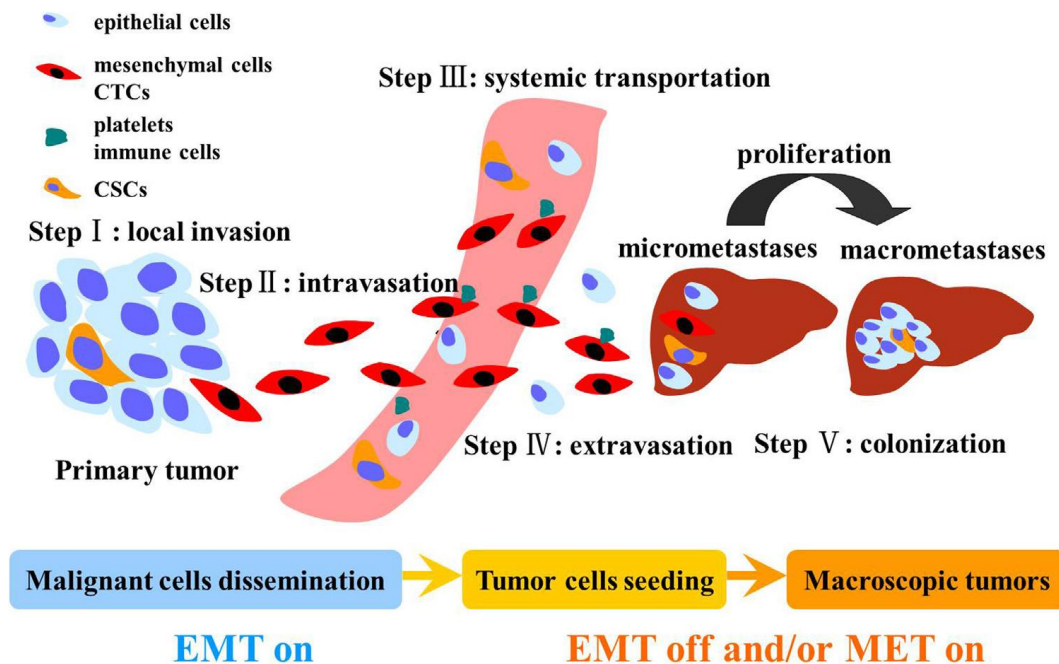
EMT adalah proses biologi ketika sel mengalami perubahan molekul dan biokimia. Ini termasuk aktivasi jalur signal dan faktor transkripsi ekspresi protein spesifik di permukaan sel dan reorganisasi aktin sitoskeleton. Akibatnya sel fenotipe dari epitelial menjadi mesenkimal seperti lebih motile dan invasif. Transisi ini, junction intraseluler dan polaritas apical-basal menjadi hilang,



ekspresi E-cadherin, protein yang penting untuk adhesi sel diganti oleh N-Cadherin, vimentin dan fibronectin. Terdapat dua tipe EMT yaitu EMT fisiologis dan patologik. EMT fisiologis terjadi selama embriogenesis dalam keadaan terkoordinasi. Sebaliknya EMT patologis adalah proses autonomi sel akibat stimulus ekstraseluler seperti pada kanker. TGF- β merupakan stimulus yang paling dikenal. Trombosit sebagai tempat penyimpanan TGF- β utama memainkan peran penting terjadinya EMT. Aktivasi platelet oleh sel kanker mengakibatkan trombosit melepaskan TGF- β dekat sel kanker (LI et al., 2019).

EMT berperan penting dan kompleks pada kanker kolorektal. Menurunnya ekspresi E-cadherin menunjukkan adanya metastasis kelenjar getah bening, tumor poor differensiasi dan prognosis buruk pada pasien kanker kolorektal, ini konsisten dengan fungsi E-cadherin sebagai penjaga gerbang status karsinoma epitelial. Sebaliknya meningkatnya ekspresi vimentin signifikan berhubungan dengan metastasis kgb dan prognosis buruk. Proses EMT awalnya diatur oleh 3 grup inti regulator transkripsi yang dapat menekan transkripsi E-cadherin secara langsung atau tidak langsung. (Cao et al., 2015)





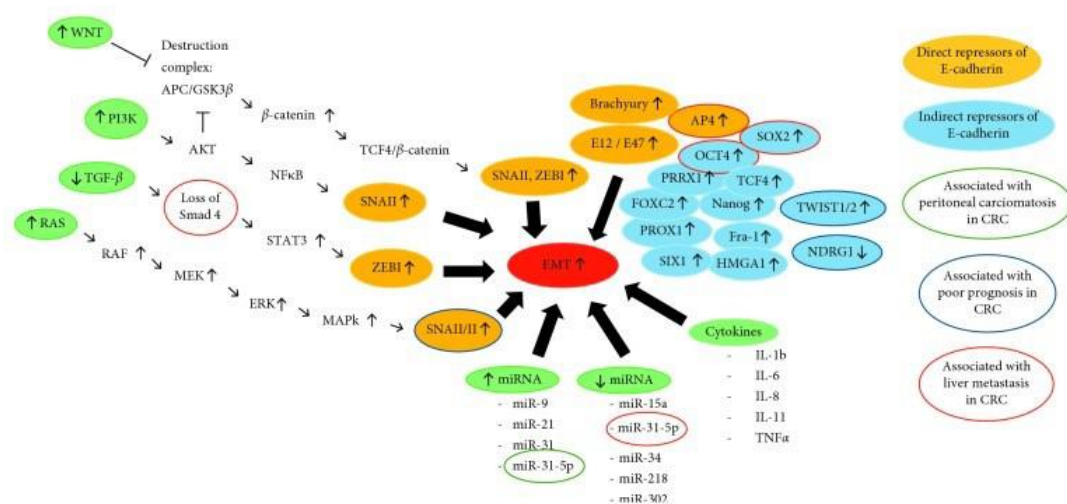
Gambar 6. Model dari metastasis tumor. Sel epithelial mengalami perubahan genetik menjadi karsinoma in situ. Sebagai respon terhadap signal promosi EMT, subpopulasi sel tumor pada bagian invasif dapat kehilangan tanda epithelial dan menginvasi matrix lokal (step 1) dan memasuki vaskuler (step II). Sel kanker yang mengikuti aliran darah adalah CTCs. Sel ini sudah mengalami EMT dibawa ke sistem sirkulasi dan survive melalui beberapa mekanisme (step III). Pada jaringan yang lebih jauh, fenotipe mesenkim membantu ekstravasasi sel tumor ke parenkim (step IV) untuk membentuk mikrometastasis. Seeding sel tumor pada tempat metastasis dapat terjadi dengan cepat, yang kemudian sel ini dapat menjadi dorman. Kemudian kolonisasi organ jauh membutuhkan reversi EMT atau aktivasi MET dan sel kemudian mendapat sifat epithelial kembali seperti tumbuh cepat untuk membentuk tumor makroskopik (step v). Pada beberapa tipe tumor, aliran sirkulasi dapat menjadi faktor penting. Lokasi metastasis, seperti kanker kolorektal sering bermetastasis ke hepar

Grup pertama yaitu transcription factors (TFs) dari famili Snail zinc-finger, termasuk SNAI1 and SNAI2 (SLUG). Grup kedua adalah famili protein ZEB1 dan ZEB2 (SIP1). Grup yang ketiga adalah famili faktor transkripsi basic helix-loop-helix (bHLH) yaitu termasuk TWIST1, TWIST2 dan E12/E47. Pada kanker kolorektal 85% spesimen reseksi memiliki ekspresi sedang kuat Twist1. Ekspresi

d ZEB1 signifikan berhubungan dengan menurunnya ekspresi E-cadherin regulasi ZEB1 dan ZEB2 berhubungan dengan angka survival yang rendah.



Transisi sel epitel-mesenkim sel kanker (EMT) dianggap sebagai mekanisme sentral dimana sel epitel yang ditransformasikan menjadi lebih invasif. Transisi epitel-mesenkim (EMT) adalah program kunci yang memungkinkan sel epitel yang diam untuk kehilangan adhesi sel-sel mereka dan memperoleh sifat-sifat mesenkim yang penting untuk invasi dan metastasis. Ini termasuk peningkatan mobilitas, invasifitas, peningkatan resistensi terhadap apoptosis, serta degradasi dan produksi komponen matriks ekstraseluler (Cao et al., 2015). Regulasi EMT terjadi pada berbagai tingkat molekuler (Gambar 6).



Gambar 7. Regulasi EMT pada berbagai tingkat molekuler (Xu et al., 2018)

Interaksi TGF-β yang diturunkan dari trombosit dan interaksi sel tumor-trombosit mengaktifkan TGF-β dan penambah rantai ringan faktor nuklir kappa dari jalur sel B teraktivasi (NF-kB) dalam sel kanker, sehingga menghasilkan EMT.

Baru-baru ini, aktivator NF-kB, TRAF, TBK1 juga diidentifikasi sebagai mediator EMT yang diinduksi trombosit. Sel tumor dengan fenotipe yang berubah melintasi basal dan endotel vaskular, berpindah ke organ target (Braun et al., 2021).



Trombosit yang teraktivasi mengeluarkan ATP dan MMP, yang menginduksi terbukanya penghalang endotel vaskular dan menurunkan struktur membran basal vaskular, mendorong sel tumor menyusup ke pembuluh darah dan menyerang lingkungan sekitarnya (Rodrigues and Granger, 2015). Selain itu, proses inflamasi sistemik pada tumor dan lingkungan ekstrasvaskuler yang kaya akan trombosit-fibrin mengaktifkan dengan kuat sel-sel inflamasi usus melalui integrin α_2 dan interaksi ini dapat mendukung pelepasan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan sehingga selanjutnya mendukung EMT (Cheng et al., 2021). Protease katepsin pada trombosit yang terlokalisasi di vesikel endosom atau lisosom sebagai ekso-enzim terlarut, dan dapat mempromosikan EMT (Steinbrecher et al., 2010).

2.3.4 Peran Trombosit pada Angiogenesis

Pertumbuhan dan metastasis tumor bergantung pada pembentukan pembuluh darah baru. Diketahui bahwa sel tumor tidak dapat tumbuh melebihi ukuran 2-3 mm tanpa jaringan pembuluh darah baru. Pembuluh darah ini diperlukan tidak hanya untuk menopang dan memberi nutrisi pada sel tumor yang memungkinkan invasi, ekstrasvasi, dan penyebaran lebih lanjut. Angiogenesis tumor meliputi pertumbuhan pembuluh darah, pertumbuhan sel endotel intususepsi, remodeling dan diferensiasi menjadi arterioli, venula, dan kapiler untuk mendukung pertumbuhan tumor (Michael et al., 2017).

Trombosit mengandung lebih dari 30 protein penting yang mengatur esis. Trombosit yang teraktivasi melepaskan butiran alfa yang memiliki α -angiogenik, seperti VEGF, faktor pertumbuhan epidermal (EGF), faktor



pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF), faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), matriks metalloproteinase (MMPs) untuk mendorong angiogenesis tumor, meningkatkan kemungkinan metastasis jauh sel tumor. Bergantung pada rangsangan eksternal, trombosit dapat secara selektif melepaskan faktor-faktor ini untuk merangsang atau menghambat pembentukan pembuluh darah pada tumor yang sedang tumbuh dengan sekresi faktor anti-angiogenik, seperti angiopoietin-1 (ANGPT1), sphingosine 1-phosphate (S1P), trombospondin-1 (TSP1) dan endostatin (Battinelli et al., 2011).

VEGF adalah salah satu protein angiogenik terpenting yang diangkut dan dilepaskan oleh trombosit. PDGF diperlukan untuk pertumbuhan sel otot polos, fibroblas, dan sel glial. Faktor angiogenik VEGF trombosit terdiri dari lebih dari 80% dari total VEGF yang bersirkulasi pada pasien kanker serta individu sehat. Dalam kondisi fisiologis, protein mendorong penyembuhan luka. (Palacios-Acedo et al., 2019).

Adhesi antara sel endotel pembuluh darah dan tumor dilanjutkan dengan sel tumor yang kemudian menembus dinding kanal kapiler dan mengikuti sirkulasi darah ke organ target. Mekanisme tindakan khususnya adalah sebagai berikut: (1) CD97 adalah reseptor terhubung protein G adhesi (GPCR) dan mengungkapkan antigen tumor secara berlebihan dalam berbagai jenis kanker. Interaksi CD97-trombosit mengoordinasikan invasi tumor dan kontraksi sel endotel, yang mengakibatkan peningkatan ruang antar sel dan mempromosikan difusi sel tumor

dan sirkulasi darah. (2) Setelah diaktifkan, trombosit mengeluarkan endin, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular. (3)



Galectin-3 pada permukaan tumor berikatan dengan glikoprotein trombosit 4 (GPVI), yang dapat menyebabkan serangkaian perubahan, seperti aktivasi trombosit, perubahan bentuk, degranulasi, dan sekresi ATP. ATP yang dilepaskan kemudian berinteraksi dengan reseptor purin endotel P2Y2, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular dan lebih lanjut meningkatkan migrasi silang sel tumor melalui endotel. Setelah interaksi antara trombosit dan sel tumor, trombosit mengeluarkan faktor kemotaktik CXCL5 dan CXCL7, dan granulosit direkrut oleh kemokin CXCL5/7 yang berasal dari trombosit melalui reseptor granulosit CXCR2. Trombosit dan granulosit direkrut secara teratur ke sel tumor untuk membentuk "niche metastasis awal", yang mempromosikan migrasi tumor keluar dari sel endotel. Kesimpulannya, interaksi antara trombosit dan sel tumor menciptakan kondisi yang menguntungkan untuk migrasi silang sel tumor melalui endotel (Wang et al., 2022).

Molekul yang diekspresikan pada trombosit juga dapat berpartisipasi dalam angiogenesis. CD40L yang larut juga mengikat CD40 yang diekspresikan pada trombosit, selanjutnya mengaktifkan trombosit. CD40L menstimulasi sel-sel progenitor endotel, meningkatkan sekresi MMP-9 dari sel-sel ini kemungkinan melalui jalur pensinyalan p38 MAPK, yang mendukung angiogenesis (Bou Khzam et al., 2013). Trombosit dapat berinteraksi dengan sel endotel inang melalui GPIIb/IIIa, sebuah kompleks integrin yang diekspresikan pada trombosit, yang berperan penting dalam spouting sel endotel yang dimediasi oleh trombosit (Triakha

)2).



Kemudian, protein butiran trombosit tidak hanya mendorong pertumbuhan pembuluh darah tumor, namun mencegah pendarahan tumor, mungkin dengan menjaga integritas suplai pembuluh darah tumor yang ada (Cho et al., 2021). Meskipun mekanisme pasti yang mendasari fenomena ini belum sepenuhnya dijelaskan, hal ini tampaknya terjadi secara independen dari pembentukan trombus (Li et al., 2014).

2.3.5 Proteksi sel tumor dalam sirkulasi

Metastasis tumor adalah proses yang tidak efisien karena kebanyakan sel tumor mati setelah ekstrasvasasi. Sel tumor sirkulasi (CTCs) menghadapi banyak hambatan termasuk program kematian sel (anoikis) setelah terlepas dari matrix ekstraseluler, tekanan regangan dari darah dan serangan dari sistem imun. Akibatnya hanya sedikit CTCs yang hidup dan tumbuh bermetastasis. Dalam sirkulasi, respon imun kuat terhadap CTCs dan banyak sel imun yang berinteraksi dengan CTCs untuk mengganggu survivalnya. Natural killer cell (NK) berkontribusi besar dalam eliminasi CTCs (Zhou et al., 2023).

Trombosit teraktivasi membungkus CTCs dan dengan lapisan fibrinogen membentuk lapisan proteksi CTCs melawan pengenalan NK sel. Menariknya beberapa studi menemukan bahwa saat fungsi NK sel terganggu pada model tikus, berkurangnya trombosit atau fibrinogen atau menghambat aktivasi trombosit kurang mempengaruhi terjadinya metastasis. Hal ini menunjukkan mekanisme kunci trombosit membantu metastasis yaitu membantu sel tumor menghindari

sel imun , khususnya NK cell.



Sel tumor yang terlepas dan masuk ke sirkulasi akan terbungkus oleh trombosit yang menyebabkan sel tumor dikenali sebagai sel tubuh inang. Selain itu, trombosit dapat mentransfer kompleks histokompatibilitas utama tipe I ke sel tumor, yang menyebabkan sel tumor meniru sel inang dan mengacaukan peran sel imun (Wirtz et al., 2011).

Trombosit mengeluarkan sejumlah besar faktor pertumbuhan dan kemokin pada saat aktivasi yang menyebabkan alergi sel NK bersama dengan downregulasi NKG2D (Kopp et al., 2009). TGF- β 1 menginduksi downregulasi imunoreseptor NKG2D mirip lektin tipe C pada sel NK, sehingga sel NK tidak dapat diaktifkan. (Viel et al., 2016). Natural killer cell group 2D (NKG2D) adalah reseptor permukaan sel NK yang mengaktifkan sel NK dalam darah, dan platelet mendorong sel tumor untuk mengeluarkan ligand yang dapat berikatan dengan reseptor NKG2D, dengan demikian menyamarkan epitop pengenalan sel NK terhadap sel tumor. Pada saat yang sama, beberapa peristiwa aktivasi sinyal juga signifikan terhambat, seperti degranulasi sel NK dan produksi IFN- γ , yang efektif menghambat pembersihan imun sel NK terhadap sel tumor. Selain itu, eksosom yang dilepaskan dari trombosit dilaporkan menyebabkan disfungsi sel NK dengan menekan ekspresi reseptor permukaan sel (NKG2D, NKp30, DNAM-1) sel NK (Sadallah et al., 2016). Trombosit berinteraksi dengan sel tumor, menyebabkan sekresi MICA dan MICB ke dalam mikro lingkungan tumor, yang dapat menghambat ekspresi reseptor NKG2D pada sel NK, mengakibatkan terhambatnya

sel NK dan pelarian imun sel tumor.



TGF- β matur dapat meningkatkan regulasi ekspresi Foxp3 yang membuat sel T efektor menjadi immunosupresif. TGF- β menekan diferensiasi sel T sitotoksik dan meningkatkan sel T regulator yang selanjutnya menghambat aktivasi sel NK dan sel T (Flavell et al., 2010). Selama interaksi antara trombosit dan sel NK, sel tumor juga mengekspresikan reseptor permukaan trombosit normal, yang mencegah sel NK mengenali sel tumor, sehingga menyebabkan pelepasan kekebalan tumor dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dini sel kanker metastatik (Metelli et al., 2018).

Baru-baru ini telah disoroti bahwa sel tumor juga dapat mengubah profil RNA trombosit. Mekanisme pasti dari hal ini belum dipahami dengan baik. Salah satu mekanismenya mungkin melalui sel kanker yang melepaskan RNA ke lingkungan lokalnya, kemungkinan melalui eksosom yang berasal dari tumor, dan mentransfer RNA mutan ke dalam trombosit (Skog et al., 2008). Di sisi lain, trombosit dapat menginduksi resistensi apoptosis dengan mengaktivasi aksis Yes-associated protein 1 (YAP1) via the RhoA-MYPT1-PP1 (Haemmerle et al., 2018). Lebih lanjut, trombosit mampu melindungi sel kanker dari apoptosis yang diinduksi obat antikanker dan penghambatan siklus sel. Trombosit memfasilitasi proses perbaikan DNA dan ekspresi MAPK p38 dan JNK-p54 yang memediasi proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan migrasi sel kanker (Dhillon et al., 2007). Trombosit juga dapat mengganggu siklus sel pada fase G0/G1. Peran trombosit dalam perkembangan tumor sangat kompleks dan beragam sehingga memerlukan

lebih lanjut (Pu et al., 2021)



2.3.6 Memperkuat adhesi sel tumor pada vaskuler di tempat metastasis

Dalam sirkulasi, CTCs karena ukuran yang lebih besar dengan cepat terperangkap di mikrovaskuler yang sempit. Namun terdapat bukti bahwa CTCs juga melekat di vaskuler yang lebar. Hal ini menunjukkan selain terperangkap secara pasif, CTCs juga membuat adhesi aktif pada endotel untuk melakukan ekstrasvasi dan seeding fokus metastasis. Trombosit juga berperan penting untuk membantu adhesi CTCs pada vaskuler. Trombosit mengekspresikan berbagai molekul adhesi seperti integrin (termasuk $\alpha\text{IIb}\beta 3$ / CD41, $\alpha\text{V}\beta 3$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$), immunoglobulin superfamily proteins (PECAM-1), C-type lectin receptor family proteins (P-selectin, CLEC-2), leucine-rich glycoproteins (GPIb-IX-V), dll. Molekul ini dapat membuat jembatan penghubung antara trombosit dengan dinding vaskuler, sel tumor dan trombosit lainnya. Selama membungkus CTCs, trombosit menstabilkan adhesi sel tumor dengan sel endotel vaskuler. Terlebih lagi, Kunita et al. menemukan bahwa dengan induksi agregasi trombosit (dengan menstimulasi ekspresi agrus di sel tumor) menyebabkan retensi sel tumor sirkulasi (CTCs) dan fokus metastasis. Trombosit menambah perlekatan ke endotel melalui “tethering/rolling” sebelum adhesi yang stabil terbentuk, karena trombosit mengurangi pergerakan rolling sel kanker pada sel endotel vaskuler. Diduga trombosit teraktivasi membantu adhesi sel karsinoma kolon melalui mekanisme tethering sekunder yaitu sel tumor berikatan dengan sel tumor yang sudah melekat ke dinding pembuluh darah. P-selectin dan $\alpha\text{IIb}\beta 3$ berperan dalam proses tethering



, Trombosit juga dapat menambah kemampuan binding sel tumor dengan meningkatkan jumlah molekul adhesi dipermukaan sel tumor (Anvari et al., 2021).

2.3.7 Trombosit membantu ekstrasvasasi dan invasi di tempat metastasis

Setelah CTCs melekat stabil pada endothelium tempat metastasis, trombosit lanjut membantu proses metastasis dengan membantu migrasi transendotelial, invasi dan kemudian survival dan proliferasi sel tumor. Pada studi in vivo, Weber menunjukkan pada tikus yang trombositopenia, sel tumor yang di injeksi intravena kebanyakan gagal untuk ekstrasvasasi setelah 3 hari, sedangkan kebanyakan sel tumor pada tikus liar telah keluar dari pembuluh darah. Terlebih lagi, integrin $\alpha V\beta 3$ aktif pada sel tumor yang penting dalam interaksi dengan trombosit lebih memudahkan migrasi transendotelial in vitro. Ini menunjukkan pentingnya interaksi sel tumor dan trombosit dalam ekstrasvasasi sel tumor. Sejalan dengan trombosit yang membantu migrasi melalui barrier endotel dengan merusak dinding endotel. ATP dilepaskan dari granula dense dalam trombosit untuk berinteraksi dengan reseptor P2Y2 pada sel endotel dan membuat gap pada barrier endothelial (Zhou et al., 2023).

Trombosit juga dapat meningkatkan kemampuan invasif tumor melalui matrix ekstraseluler, dan ini khas terlihat pada pergerakan sel melalui lapisan Matrigel in vitro. Pang dkk, menemukan degradasi dari lapisan Matrigel meluas ketika sel mammary adenocarcinoma distimulasi dengan trombosit teraktivasi. Ikatan trombosit dan sel tumor perlu dalam proses ini dalam menghambat P-selectin dan integrin $\alpha IIb\beta 3$ membatalkan kemampuan ikatan trombosit dan sel tumor untuk degradasi matrix ekstraseluler (Zhou et al., 2023)



lenariknya, pada beberapa jalur sel tumor lainnya, trombosit yang melepaskan mikrovesikel dapat menambah invasif sel tumor. Janowska-

Wieczorek et al. melaporkan inkubasi mikrovesikel dari trombosit pada sel kanker paru menyebabkan upregulasi ekspresi matrix metalloproteinase (MMP). MMPs sangat penting pada metastasis kanker dan juga berperan dalam degradasi ECM. Tipe sel tumor yang lainnya memiliki respon berbeda terhadap stimulasi mikrovesikel trombosit dan sel kanker yang mudah bermetastasis lebih berespon terhadap stimulasi mikrovesikel, sehingga ekspresi MMP bertambah (Janowska et al., 2005).

2.4 Index trombosit

Parameter yang berhubungan dengan trombosit dikenal sebagai index trombosit yaitu Hitung Tromboist (PC), Mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), dan plateletcrit (PCT). MPV menunjukkan volume rerata trombosit dalam darah, sementara PDW menggambarkan heterogenitas volume trombosit. PCT menggambarkan berat trombosit pada suatu volume.

2.4.1 Hitung Trombosit

Hitung trombosit (platelet count/PC) adalah jumlah trombosit dalam darah yang dapat dinilai dengan mesin hematologi rutin otomatis. Pada hampir 95% orang dewasa normal, jumlah trombosit bervariasi dari 150 hingga $450 \times 10^9/L$. Pasien dengan kanker sering kali memiliki jumlah trombosit yang sangat tinggi pada saat diagnosis (trombositosis), yang didefinisikan sebagai jumlah trombosit lebih dari $450 \times 10^9/L$ (Giannakeas et al., 2022).

Hubungan trombosit yang signifikan dalam pertumbuhan dan metastasis adalah konsep yang sudah lama ada. Mengingat singkatnya masa hidup : yang bersirkulasi (rata-rata 7 hari), manusia dewasa harus memproduksi



sekitar 100 miliar trombosit setiap hari untuk mempertahankan jumlah trombosit dalam kisaran normal. Pada kondisi sistemik, tingkat produksi trombosit dapat meningkat sebanyak 20 kali lipat normal (Haemmerle et al., 2018).

Interaksi antara trombosit dan kanker jelas bersifat timbal balik. Trombosit mempunyai efek stimulasi terhadap perkembangan kanker. sementara pada saat yang sama, adanya karsinogenesis mempengaruhi berbagai karakteristik dan fungsi trombosit. Tumor ganas telah terbukti meningkatkan jumlah dan fungsi trombosit untuk memicu perkembangan kanker (Lin et al., 2014). Sebaliknya, trombosit secara langsung maupun tidak langsung mendukung perkembangan tumor dan metastasis. Sejumlah faktor pertumbuhan yang mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis dan metastasis dilepaskan dari trombosit (Goubran et al., 2013).

Jumlah trombosit yang berlebihan merupakan penyebab peningkatan risiko metastasis yang signifikan pada setiap stadium kanker dan merupakan indikator prognosis yang buruk, misalnya pada kanker lambung, paru, dan ginjal (Caine et al., 2002). Sebuah studi kohort skala besar di Kanada menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang tinggi dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada banyak jenis kanker. Jumlah trombosit berpotensi digunakan sebagai ukuran stratifikasi risiko pada pasien kanker. Tingkat kematian akibat kanker lebih tinggi pada individu dengan jumlah trombosit tinggi (HR 1,52; 95%CI 1,48–1,55) dan lebih rendah pada individu dengan jumlah trombosit rendah (HR 0,91; 95%CI 0,88–0,93) (Giannakeas et al., 2022).



2.4.2 Mean Platelet Volume

Mean Platelet Volume (MPV) didefinisikan sebagai rasio PCT terhadap PC dan merupakan indeks yang mengukur volume rata-rata trombosit yang beredar. MPV didapatkan dari mesin otomatis hitung darah rutin berdasarkan distribusi ukuran atau volume trombosit. Nilai normal MPV berkisar antara 7,5 dan 12,0 fl. Dalam kondisi fisiologis, MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit, di mana bila jumlah berkurang, akan terjadi kompensasi peningkatan volume trombosit (Ntolios et al., 2016). Dalam kondisi patologis seperti inflamasi, kondisi megakariopoiesis dan trombositopoiesis yang meningkat akan meningkatkan PC dan MPV, bahkan pada indeks trombosit lainnya (Chu et al., 2010).

Proses karsinogenesis tidak terlepas dari kondisi hiperinflamasi dengan sekresi faktor prokoagulasi dan proinflamasi. Sitokin terutama IL-6 akan memicu pembentukan trombopoietin, dengan efek peningkatan ploidi nukleus megakariosit serta peningkatan volume sitoplasma. Akibatnya, bukan hanya hitung trombosit, tetapi MPV juga akan meningkat (Senchenkova et al., 2013).

Trombosit dengan volume lebih tinggi ditemukan berperan lebih dalam infiltrasi ke dalam jaringan. Trombosit yang lebih besar beragregasi lebih cepat dengan kolagen dan memiliki lebih banyak sekresi granul, lebih banyak reseptor glikoprotein Ib dan IIb/IIIa, dan terlebih lagi tingkat tromboksan A₂ yang lebih tinggi. β -Tromboglobulin dan faktor trombosit 4, yang merupakan protein spesifik yang dikeluarkan dari butiran α trombosit, semuanya berperan dalam progresifitas

dan tumor (Sobolewska et al., 2016).



Mengenai kanker kolorektal, penelitian mengenai kanker kolorektal dan MPV memberikan hasil yang berbeda. Meskipun sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa MPV yang tinggi dikaitkan dengan penyakit lanjut dan kelangsungan hidup yang buruk, beberapa penelitian menunjukkan temuan sebaliknya (Li et al., 2014). Meta analisis terbaru oleh Detopoulou et al. (2023) menunjukkan sebagian besar penelitian pada kanker lambung, payudara, endometrium, tiroid, dan paru-paru mendokumentasikan peningkatan MPV pada pasien kanker. Data masih dinilai kurang pada kanker esofagus, ovarium, dan kolorektal. Uniknya, penurunan MPV diamati pada kanker ginjal dan kandung empedu (Detopoulou et al., 2023).

2.4.3 Platelet Distribution Width

Platelet distribution width (PDW) adalah indeks trombosit yang mengukur volume dispersi trombosit, yang secara spesifik dapat didefinisikan sebagai koefisien variasi volume trombosit. PDW merupakan indikator rata-rata perubahan volume trombosit dan heterogenitas ukuran trombosit. PDW adalah kurva distribusi trombosit yang diukur pada nilai 20% dari tinggi kurva distribusi ukuran trombosit. PDW dilaporkan sangat bervariasi, dengan interval referensi berkisar antara 8,3 hingga 56,6% (Sachdev et al., 2014, Maluf et al., 2015). Dalam kondisi fisiologis, terdapat hubungan langsung antara MPV dan PDW, di mana keduanya biasanya berubah ke arah yang sama pada saat aktivasi trombosit. Walaupun begitu, beberapa penelitian menunjukkan hasil yang kontradiktif. Nilai PDW yang tinggi



temukan pada usia lanjut, gangguan kardiovaskular, kanker, dan penyakit lainnya (Vagdatli et al., 2010).

Perubahan PDW pada berbagai jenis kanker tidak konsisten. PDW tercatat meningkat pada kanker lambung dan kanker paru-paru. Sebaliknya, PDW ditemukan menurun pada kanker tiroid dan kanker payudara (Cui et al., 2017). Data yang bertentangan mungkin disebabkan oleh ukuran sampel yang kecil, kegagalan untuk menyingkirkan faktor perancu, tumor yang berbeda. jenis, dan populasi terpilih. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai tingkat PDW pada kanker.

Mekanisme mengenai peningkatan kadar PDW pada keganasan mencakup interaksi antara lingkungan mikro tumor dan trombosit yang teraktivasi. Sel tumor mengeluarkan sitokin seperti interleukin-6 (IL-6), faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF) dan CSF makrofag (M-CSF) yang merangsang megakariopoiesis. Trombosit yang teraktivasi pada gilirannya menstimulasi keadaan hiperkoagulabilitas pada kanker yang menyebabkan trombosit menutupi sel-sel tumor sehingga memungkinkan mereka untuk menghindari system kekebalan tubuh inang. Hal ini yang membuat hitung PDW menjadi tinggi. Di sisi lain, mekanisme spesifik untuk menjelaskan penurunan PDW masih belum diketahui secara pasti (Siddeek et al., 2020).

2.4.4 Plateletkrit

Plateletkrit (PCT) adalah volume yang ditempati trombosit dalam darah sebagai persentase dan dihitung berdasarkan rumus $PCT = \text{jumlah trombosit} \times MPV / 10.000$. Dalam kondisi fisiologis, jumlah trombosit dalam darah nkan dalam keadaan seimbang melalui regenerasi dan eliminasi. Kisaran ntuk PCT adalah 0,22–0,24%. Pada subjek sehat, PCT diatur secara ketat



agar tetap konstan, sedangkan MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit. Faktor genetik dan faktor didapat, seperti ras, usia, status merokok, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik, mengubah jumlah trombosit darah dan MPV (Wiwanitkit, 2004, Budak et al., 2016).

Nilai PCT bervariasi antara pasien dan subjek sehat dari berbagai jenis kanker. Ma et al. menetapkan bahwa nilai PCT lebih tinggi pada pasien dengan kanker ovarium epitel jika dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Ma et al., 2014). Namun, Oncel et al. menemukan bahwa nilai PCT lebih rendah pada kelompok pasien kanker paru-paru dibandingkan dengan kelompok kontrol (Oncel et al., 2015). Selain itu, telah diketahui bahwa nilai PCT pada pasien kanker paru dengan metastasis jauh lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa metastasis jauh (Lu et al., 2019). Dalam penelitian terbaru lainnya, peningkatan kadar PCT terbukti memiliki hubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada kanker pankreas (Wang et al., 2017). Oleh karena itu, PCT dapat digunakan sebagai indikator diagnosis dan prognosis beberapa jenis kanker.

2.5 Hubungan Indeks Trombosit dengan Stadium Kanker Kolorektal

Interaksi antara trombosit dan kanker jelas bersifat timbal balik. Trombosit mempunyai efek stimulasi terhadap perkembangan kanker. sementara pada saat yang sama, adanya karsinogenesis mempengaruhi berbagai karakteristik dan fungsi trombosit. Tumor ganas telah terbukti meningkatkan jumlah dan fungsi trombosit untuk memicu perkembangan kanker (Lin et al., 2014). Sebaliknya, trombosit

ngsung maupun tidak langsung mendukung perkembangan tumor dan



metastasis. Sejumlah faktor pertumbuhan yang mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis dan metastasis dilepaskan dari trombosit (Goubran et al., 2013).

Bukti keterlibatan platelet dalam kanker kolorektal didukung oleh berbagai penelitian dan observasi klinis yang menunjukkan bahwa interaksi antara platelet dan sel kanker kolorektal dapat memengaruhi perkembangan, invasi, dan metastasis kanker tersebut. Beberapa bukti meliputi:

1. Eksperimen Laboratorium

Studi in vitro telah menunjukkan bahwa platelet dapat memfasilitasi adhesi dan invasi sel kanker kolorektal. Interaksi ini dapat meningkatkan mobilitas sel kanker dan membantu mereka menyebar ke jaringan sekitarnya (Cariello et al., 2021, Moore and Emerson, 2012).

2. Studi Histopatologi

Analisis histopatologi dari sampel jaringan tumor kolorektal sering menunjukkan kehadiran platelet di sekitar tumor atau dalam pembuluh darah yang mengalir ke tumor. Pemeriksaan histopatologi adenokarsinoma kolon, menunjukkan agregat trombosit sepanjang epitelium usus. Adanya interaksi antara trombosit dan sel kanker ini dibuktikan dengan agregat trombosit sepanjang epitelium usus dan kolokalisasi CD44/P-selectin pada adenokarsinoma kolon. Hal ini menunjukkan kehadiran yang kuat dari trombosit di dalam mikro lingkungan tumor dan interaksi antara trombosit dan sel-sel usus dalam kanker.(Cariello et al., 2021)



Analisis sel kanker bersirkulasi (Circulating Tumor Cell)

Terdapat sejumlah bukti yang menunjukkan bahwa platelet mempengaruhi circulating tumor cell (CTC). Beberapa studi telah mengamati efek platelet terhadap sirkulasi dan metastasis sel tumor. Berikut adalah beberapa contoh bukti yang mendukung peran platelet dalam mempengaruhi CTC (Anvari et al., 2021):

- a. Studi in vitro. Penelitian in vitro telah menunjukkan bahwa penempelan platelet pada sel tumor dapat meningkatkan invasivitas dan kemotaksis CTC. Selain itu, penempelan platelet juga dapat melindungi sel tumor dari kerusakan mekanis dan deteksi oleh sel imun.
- b. Percobaan hewan. Beberapa studi menggunakan model hewan telah menunjukkan bahwa penempelan platelet pada sel tumor dapat meningkatkan kemampuan sel tumor untuk membentuk metastasis. Misalnya, penelitian pada tikus yang diinjeksi dengan sel tumor manusia menunjukkan bahwa penempelan platelet pada sel tumor meningkatkan jumlah dan ukuran metastasis.
- c. Analisis darah pasien. Analisis darah pasien yang menderita kanker juga telah memberikan bukti tentang interaksi antara platelet dan CTC. Studi telah menunjukkan bahwa tingkat agregasi platelet yang tinggi atau Tingkat platelet yang tinggi dalam darah pasien terkait dengan peningkatan risiko metastasis dan hasil yang buruk pada beberapa jenis kanker.
- d. Inhibisi platelet. Penghambatan aktivitas platelet telah terbukti mengurangi invasivitas dan kemampuan metastasis sel tumor. Beberapa penelitian telah menggunakan obat penghambat platelet, seperti aspirin atau antagonis



reseptor GPIIb/IIIa, dan menunjukkan efek penghambatan terhadap penyebaran sel tumor.

- e. Pengamatan mikroskopis. Pengamatan mikroskopis dari darah pasien dengan metode yang disebut "cytometric bead array" telah menunjukkan adanya agregat platelet-CTC. Hal ini menunjukkan bahwa platelet dapat berinteraksi dan menempel pada CTC dalam sirkulasi.

Penelitian mengenai hubungan indeks trombosit dengan stadium kanker kolorektal di Indonesia masih terbatas. Kebanyakan penelitian mengambil data hubungan trombositosis dengan survival pasien kanker kolorektal. Mayoritas penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi.

2.5.1 Hubungan Hitung Trombosit dengan Stadium Kanker Kolorektal

Di Kanada, penelitian retrospektif Ramjeesingh et al. (2016) pada 1096 pasien KKR menunjukkan bahwa sebanyak 222 (20.3%) mengalami trombositosis ($>400 \times 10^9/L$). Trombositosis tidak berhubungan dengan usia, jenis kelamin, komorbiditas, dan indeks massa tubuh. Namun, perbedaan yang signifikan secara statistik ditemukan antara trombositosis dengan subjek yang terdiagnosis pada stadium 4 ($p < 0,0001$). Trombositosis juga berhubungan dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan (1 tahun: 71,6% vs 88,1%, $p < 0,0001$; 2 tahun: 58,1% vs 78,1%, $p < 0,0001$; 5 tahun: 48,2% vs 64,7%, $p < 0,0001$) (Ramjeesingh et al., 2016).

Lin et al. (2012) menunjukkan bahwa peningkatan hitung trombosit menunjukkan korelasi yang signifikan secara statistik dengan pembesaran KGB

), metastasis jauh ($p = 0,014$), invasi vaskular ($p = 0,025$), invasi perineural dan stadium klinis TNM ($p = 0,014$) di CRC. Selain itu, kelangsungan hidup



5 tahun pasien dengan dan tanpa trombositosis berbeda secara signifikan (13% vs 56%, $p=0,001$) (Lin et al., 2012).

Sebuah studi retrospektif di Hungaria oleh Josa et al. (2015) menunjukkan kolorektal jumlah trombosit menurun secara signifikan setelah pengangkatan tumor primer pada 336 pasien yang menjalani operasi reseksi ($p < 0,001$). Trombositosis pra operasi merupakan penanda signifikan overall survival (HR 2,2; $p < 0,001$), bahkan signifikan secara independen setelah analisis multivariat dengan kontrol stadium, ukuran tumor, usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor (Josa et al., 2015).

Meta analisis Rao et al. (2018) dari 9 studi kohort retrospektif pada 3413 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa nilai hitung trombosit yang tinggi berhubungan dengan survival yang lebih rendah (HR 2,11; 95%CI 1,68-2,65) dan DFS yang lebih rendah (HR 2,51; 95%CI 1,84-3,43). Akan tetapi, dalam analisis subkelompok, peneliti menemukan bahwa terdapat potensi heterogenitas di antara penelitian yang disertakan, mungkin karena ukuran sampel pada beberapa penelitian, terutama kelompok dengan jumlah trombosit yang tinggi (Rao et al., 2018).

Meta analisis Long et al. (2016) dari 36 studi menunjukkan bahwa nilai hitung trombosit yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan survival yang lebih buruk (HR = 1,837; 95%CI 1,497-2,255; $p = 0,000$) dan DFS yang lebih buruk (HR = 1,635, 95%CI 1,237-2,160, $p = 0,001$) pada pasien kanker kolorektal. Dalam analisis subkelompok, hubungan ini juga dikonfirmasi masih berhubungan secara

1 dengan survival kanker kolorektal dengan setiap karakteristik (Long et



Di Amerika, penelitian retrospektif Guo et al. (2014) pada 310 pasien dengan CRC mengambil cut off trombositosis (cut off $400 \times 10^9/L$). Kejadian trombositosis ditemukan pada 75% pasien dengan stadium lanjut (stadium III dan IV). Tidak ada pasien dengan kanker stadium I yang mengalami peningkatan jumlah trombosit saat diagnosis. Lebih lanjut, ditemukan hubungan signifikan antara jumlah trombosit dengan kedalaman invasi kanker kolorektal ($p=0,001$) dan overall survival ($p<0,02$) dengan rasio hazard 2,2 (Guo et al., 2014).

2.5.2 Hubungan MPV dengan Stadium Kanker Kolorektal

Penelitian retrospektif Włodarczyk M, et al. (2016) di Polandia tahun 2008-2015 pada 130 pasien dengan kanker rektum menunjukkan bahwa MPV dapat menjadi biomarker progresivitas kanker rektum yang bermakna. Pada pasien dengan kanker rektum, nilai PC, MPV, dan PLR ditunjukkan masing-masing sebesar 246 ± 30 ; $10,65 \pm 0,79$; $228,9 \pm 119,2$ yang berbeda dengan kontrol dengan nilai masing-masing sebesar 251 ± 28 ; $11,41 \pm 0,76$; dan $194,8 \pm 118,2$. Hanya MPV dan PLR yang berbeda secara signifikan diantara kedua kelompok ($p<0.002$ dengan AUC 0,745; $p=0.008$ dan AUC 0,608). Lebih lanjut, peneliti membandingkan nilai MPV setelah dan sebelum reseksi, di mana ditemukan bahwa nilai MPV secara signifikan meningkat pada subjek dengan kanker rektum setelah menjalani operasi ($11,21 \pm 0,82$ vs $10,65 \pm 0,79$; $p<0.001$) (Włodarczyk et al., 2016).

MPV ditemukan dapat membedakan pasien kanker dan polip kolon. MPV signifikan lebih rendah pada kanker kolorektal dibandingkan polip ($p = 0,002$) dan kontrol sehat ($p < 0,001$), MPV/PC lebih rendah pada



kanker kolorektal dibandingkan dengan polip adenomatous dan kontrol sehat ($p < 0,001$) (Wu et al., 2019).

Penelitian retrospektif Li et al. (2014) menunjukkan bahwa subjek yang menderita kanker kolorektal memiliki nilai MPV yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Korelasi positif antara MPV dan stadium TNM. Selanjutnya, setelah kontrol faktor risiko lainnya, OR (95%CI) untuk kanker usus besar menurut kuartil MPV masing-masing adalah 1,000; 2,238 (1,014-4,943); 3,410 (1,528-7,613), dan 5,379 (2,372-12,198). Lebih lanjut, juga ditemukan Nilai MPV menurun secara signifikan setelah subjek menjalani reseksi tumor (11,4 fL vs 10,7 fL; $p < 0,001$) (Li et al., 2014).

Kontradiksi dengan penelitian di atas, Kopija dkk. (2020) dalam mengeksplorasi hubungan potensial antara indeks trombosit (jumlah trombosit, PLR, MPV, rasio MPV/PC) dan gambaran klinikopatologis pasien kanker kolorektal tidak menemukan hubungan antara indeks trombosit dengan tingkat histologis tumor, lokasi tumor primer, dan jenis kelamin (Copija et al., 2020).

2.5.3 Hubungan PDW dengan stadium kanker kolorektal

Penelitian Li et al. (2019) menunjukkan bahwa nilai PC lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan stadium T lanjut (242 ± 88 vs 279 ± 102 ; $p = 0,035$), tetapi tidak ada hubungan dengan stadium N dan M. Di sisi lain, nilai PDW lebih rendah secara signifikan pada pasien dengan stadium N positif ($17,2 \pm 0,8$ vs $17,5 \pm 1,0$; $p = 0,034$) dan metastasis ($16,9 \pm 0,9$ vs $17,4 \pm 1,0$; $p < 0,001$). Lebih lanjut,

nilai PDW kurang dari 16,5 ditunjukkan menjadi prediktor signifikan untuk



metastasis dengan AUC 0,712; sensitivitas 51%, dan spesifisitas 85,2%. Tidak ditemukan hubungan antara MPV dengan stadium TNM (Li et al., 2019).

2.5.4 Hubungan PCT dengan stadium kanker kolorektal

Zhu et al. (2018) pada 783 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa PC, MPV, PCT secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan kanker kolorektal dibandingkan subjek sehat atau subjek dengan adenoma kolorektal ($p < 0.001$ dengan sensitivitas dan spesifisitas 62% dan 72%, 69% dan 59%, serta 64% dan 80%). Variabel PC dan PCT ditemukan berhubungan signifikan dengan stadium kanker kolorektal ($p < 0.001$), tetapi tidak ditemukan hubungan antara MPV dan PDW dengan stadium kanker kolorektal. Nilai PC makin tinggi seiring dengan peningkatan stadium kanker kolorektal dengan nilai $238,9 \pm 5,6$; $275,5 \pm 6,2$; $278,5 \pm 4,9$; dan $284 \pm 8,7$. Nilai PCT juga ditemukan makin tinggi seiring dengan peningkatan stadium dengan nilai $0,237 \pm 0,0065$; $0,266 \pm 0,0059$; $0,278 \pm 0,0056$; dan $0,282 \pm 0,0097$ (Zhu et al., 2018). Di sisi lain, Qian et al. (2019) menunjukkan bahwa PCT tidak berhubungan dengan stadium, bahkan bila TNM dinilai secara terpisah ($p = 0.189$) (Qian et al., 2019).

2.6 Model Prediksi Kanker Kolorektal

Prediksi stadium TNM (tumor, node dan metastasis) kanker kolorektal telah banyak dilakukan penelitian dengan menggunakan berbagai parameter seperti jenis kelamin, usia, index massa tubuh (IMT), Riwayat penyakit sama dalam keluarga, merokok, alkohol , penanda tumor, hasil patologi seperti ukuran tumor, diferensiasi

tadium tumor dan lain-lain. Saat ini penggunaan machine learning



memberikan manfaat pada penelitian klinis. Para peneliti telah mengusulkan penggunaan machine learning pada kanker kolorektal dan jenis kanker lainnya.

2.6.1 Model Prediksi Internasional

Model prediksi stadium kanker kolorektal masih terbatas karena hampir seluruh model dikembangkan untuk memprediksi survival dari kanker kolorektal. Terdapat 3 penelitian yang mengembangkan model prediksi stadium kanker kolorektal.

1. Gupta et al. (2009) mengembangkan model prediksi stadium T kolorektal dari rekam medis 4021 pasien di Taiwan dengan mempertimbangkan variable indeks massa tubuh, riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, diabetes, kebiasaan merokok, alkohol, kadar CEA, albumin, kreatinin, dan leukosit. Metode machine-learning yang mereka gunakan menunjukkan akurasi 90% dengan *random forest* (Gupta et al., 2019).
2. Sa et al. (2017) mengembangkan model prediksi hanya untuk stadium T kanker kolorektal dari variable usia, CEA, CA19-9, lokasi tumor, dan karakteristik tumor di CT scan, di mana akurasi model adalah 87%. Namun, kekurangan dua model ini hanya mempertimbangkan stadium T tumor
3. Lu et al. (2023) mengembangkan *deep learning system* untuk prediksi stadium kanker kolorektal dan mutasi RAS. Peneliti menggunakan basis dari CT scan abdomen dengan kontras yang dikombinasikan dengan nilai CEA, serta usia dan jenis kelamin. Dengan model neural network, dapatkan nilai validasi sebesar 98% untuk stadium dan 95% untuk mutasi

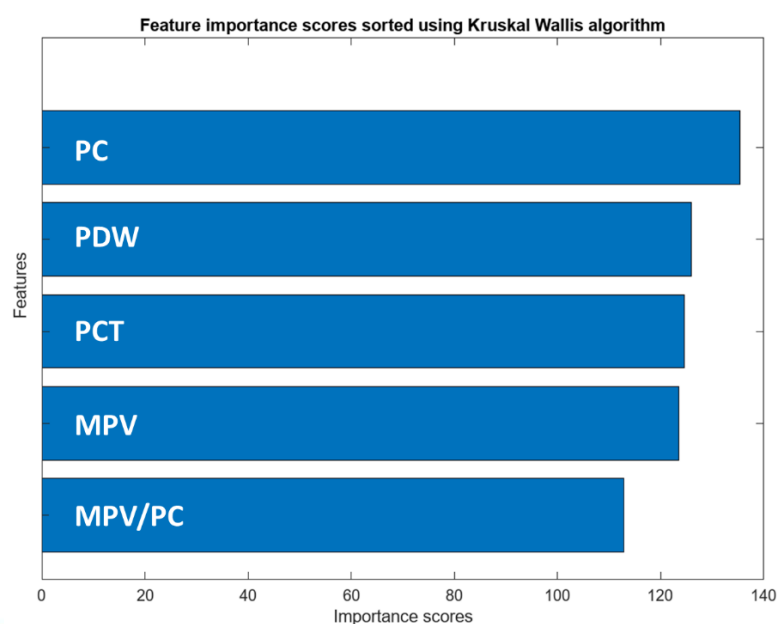


RAS. Namun, kekurangan model ini menggunakan biomarker tumor yang tidak bisa dilakukan di seluruh fasilitas kesehatan (Lu et al., 2023).

2.6.2 Model Prediksi PIBS(CRC)

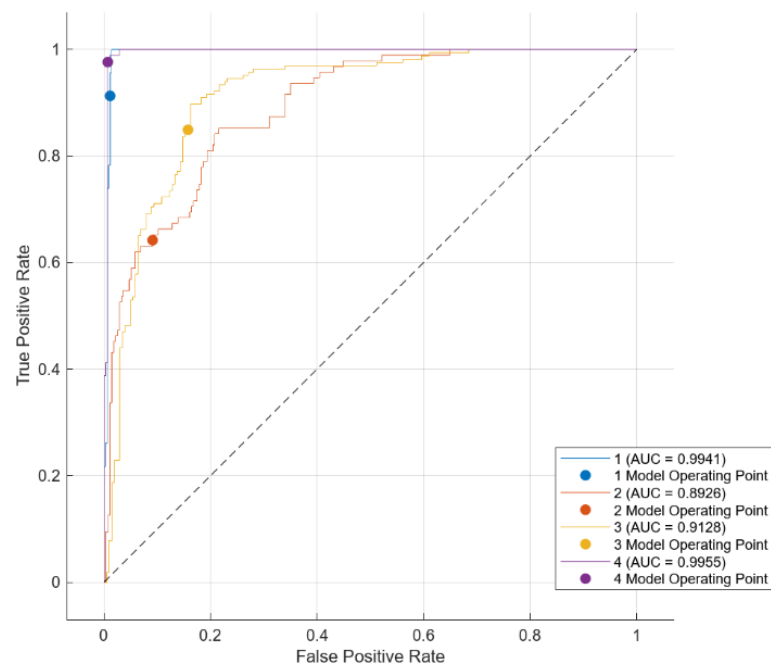
Indeks trombosit adalah kelompok parameter trombosit baik jumlah maupun ukuran yang terdiri dari hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *platelecrit* (PCT). Ditambahkan dengan rasio MPV/PC, ditemukan indeks trombosit dapat digunakan untuk diagnosis dan prognosis penyakit kanker (Zhang et al., 2017, Oncel et al., 2015)

Dalam pembuatan model prediksi berbasis indeks trombosit untuk prediksi stadium kanker kolorektal dalam hal ini, karena kekuatan statistik PC dan MPV secara terpisah lebih tinggi dibandingkan rasio MPV/PC, maka diambil variabel PC dan MPV secara tunggal tanpa mengambil nilai rasio keduanya. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa indeks trombosit yang memiliki bobot terbesar dalam memprediksi tingkatan stadium kanker kolorektal dimulai dari PC, PDW, PCT, dan terakhir adalah MPV (Ariyanti et al., 2024) (Gambar 8)



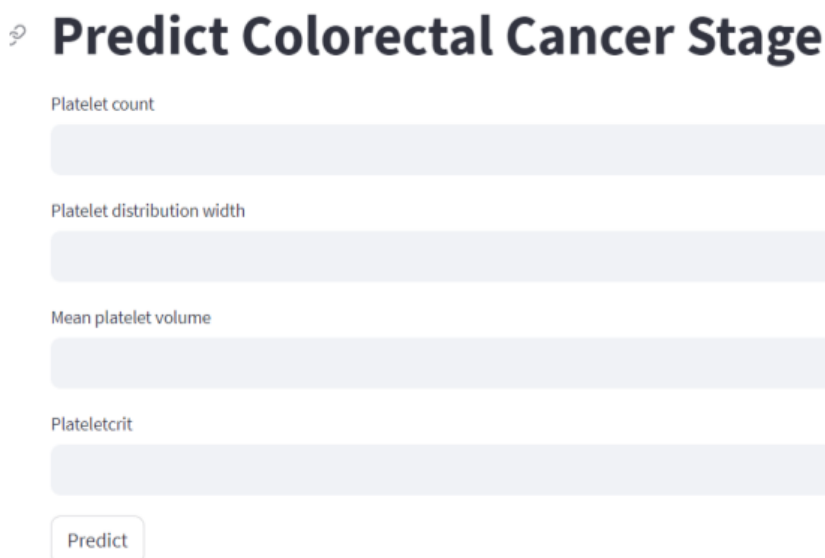
Gambar 8. Uji Kruskal Wallis untuk menentukan variabel indeks trombosit yang paling bermakna dalam memprediksi stadium kanker kolorektal

Dilakukan rancangan model prediksi dengan algoritma *machine learning* pada program Matlab. Hasil rancangan model prediksi stadium kanker kolorektal berbasis algoritma *machine learning* ditunjukkan paling baik dengan metode Supported Vector Machine (SVM) (82,9%), dilanjutkan dengan KNN (82,7%), Neural Network (81,5%), Naive Bayes (80,5%), dan paling buruk dengan regresi logistik (51,5%). Model prediksi berbasis SVM ini memiliki kurva ROC yang ditunjukkan pada Gambar 7. Masing-masing nilai kemaknaan untuk Stadium 1 adalah AUC 100%; TPR 93%; PPV 84%; Stadium 2: 96,5%; TPR 64,2%; PPV 70,9%; Stadium 3: 93%; TPR 84,9%; PPV 81,5%; dan Stadium 4: 98,6%; TPR 97,6%; PPV 97,6% (Aryanti et al., 2024)



Gambar 9. Kurva ROC model prediksi stadium kanker kolorektal dari indeks trombosis berbasis SVM

Model prediksi tersebut kemudian lebih lanjut dikembangkan dalam bahasa pemrograman Python untuk menentukan validasi internal dan validasi eksternal dengan *train test data split* 70:30. Nilai validasi internal adalah 79,2% dan validasi eksternal 89,2%. Model ini kemudian *dideploy* menjadi aplikasi portabel pada *Streamlit* dengan tautan [https://trombositbaru-uekiugszspno4u4wxqqpio.streamlit.app/\(Aryanti](https://trombositbaru-uekiugszspno4u4wxqqpio.streamlit.app/(Aryanti) et al.,2024) (Gambar 10).



Predict Colorectal Cancer Stage

Platelet count

Platelet distribution width

Mean platelet volume

Plateletcrit

Predict

Gambar 10. Aplikasi model prediksi stadium kanker kolorektal dari indeks trombosit berbasis SVM

