

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma buli merupakan keganasan yang menduduki peringkat kesembilan dunia dan keganasan ke tujuh tersering pada pria. Data dari *Global Cancer Statistic* (GLOBOCAN) 2018 menempatkan karsinoma buli di peringkat kesepuluh kanker dengan angka kejadian terbesar di seluruh dunia dengan perkiraan sekitar 549.000 kasus dan 200.000 kematian setiap tahunnya (Bray, *et al.*, 2018). Sebanyak tiga perempat kasus didapatkan pada pria, namun pada wanita memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi (Marcus, 2018).

Karsinoma sel urotelial merupakan jenis histopatologi yang paling sering didapatkan pada karsinoma buli, mencakup sekitar 90% dari seluruh keganasan buli (Grindar, 2017). Penentuan derajat invasi tumor pada karsinoma urotelial buli sangat penting baik untuk prognosis maupun penentuan terapi. Stadium T1 tumor menginvasi lamina propria dan belum menginvasi muskularis propria. Stadium T2 tumor menginvasi muskularis propria. Stadium T3 tumor invasi ke *perivesical soft tissue* (misalnya tumour menginvasi bagian luar lemak perivesika). Stadium T4 tumor menginvasi secara langsung ke organ lain (Magers *et al.*, 2019). Karsinoma buli yang masih belum menembus lapisan muskularis (*Non Muscle Invasive Bladder Cancer- NMIBC*) yaitu stadium T1, memiliki tingkat rekurensi 50 hingga 70%. Prognosis NMIBC sangat bagus dan manajemen terapinya meliputi reseksi *cystoscopic* dan terapi intravesikular. Karsinoma buli yang sudah invasif atau menembus lapisan muskularis (*Muscle Invasive Bladder Cancer-MIBC*) yaitu

stadium T2, T3 dan T4 memiliki prognosis yang lebih buruk dengan terapi kombinasi antara radikal kistektomi dan *cisplatin-based combination chemotherapy* (Tanaka & Sonpavde, 2015; Zhao, *et al.*, 2016; Inamura, 2018).

Angiogenesis merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi pertumbuhan tumor. Pembentukan pembuluh darah baru berfungsi menyalurkan oksigen dan nutrisi pada sel tumor yang sangat proliferasif. Teori tersebut sesuai dengan penelitian yang selama berpuluh-puluh tahun telah dilakukan, yaitu pada tahun 1971, Judan Folkman mempublikasikan suatu hipotesis bahwa pertumbuhan tumor dapat bergantung pada angiogenesis dan penghambatan angiogenesis dapat mengontrol pertumbuhan tumor. Mekanisme seluler dan molekuler yang dapat mengatur pembentukan pembuluh darah baru pada tumor mulai dipelajari lebih jauh dan terungkap bahwa adanya jalur yang kompleks dari sinyal molekuler yang diproduksi oleh sel - sel yang membentuk pembuluh darah dan sel pada lingkungan mikro tumor. Pembuluh darah juga merupakan suatu kendaraan yang membawa sel imun menuju tumor, kendaraan yang menempatkan faktor-faktor yang diproduksi oleh tumor ke dalam sirkulasi (misalnya sitokin), dan pada akhirnya mengantarkan tumor ke dalam sirkulasi dan menginvasi jaringan lain (metastasis). Pembuluh darah merupakan suatu penjaga gerbang yang dapat mengantarkan kanker menjadi suatu penyakit sistemik (Magalhaes dan Dias, 2019).

Pembelahan sel yang cepat dalam pertumbuhan tumor meningkatkan kebutuhan akan oksigen dan nutrisi untuk proses metabolisme (Magalhaes dan Dias, 2019). Sebagai kompensasi terhadap kurangnya suplai oksigen dan nutrisi, untuk menghindari nekrosis, sel tumor mengekspresikan *Hypoxia-inducible factors* (HIF), sebagai regulator transkripsi yang utama dari respon adaptif terhadap

hipoksia (Bronsert dan Werner, 2018). HIF kemudian mengaktifkan transkripsi lebih dari 40 gen, termasuk VEGF, eritropoietin, *glucose transporters*, enzim glikolitik, HILPDA, dan gen lainnya, meningkatkan oksigen transport, atau memfasilitasi adaptasi metabolik terhadap hipoksia (Bronsert dan Werner, 2018).

VEGF merupakan *Family* dari faktor pertumbuhan dan reseptor VEGF membentuk suatu jalur sinyal angiogenesis tumor. Signifikansi prognosis dari ekspresi VEGF telah dipelajari pada berbagai tipe kanker seperti kanker serviks, gaster dan (Kaya, 2004; Choi, 2008). Beberapa studi menyatakan bahwa VEGF memiliki peran penting dalam pertumbuhan kanker buli (Garcia, *et al.*, 2007).

Dasar dari angiogenesis adalah migrasi sel endotel kedalam jaringan longgar disekitarnya. MMP memiliki peranan yang kompleks termasuk degradasi matriks ekstraseluler, pelepasan substansi proangiogenik (VEGF), proses *growth factor* (*Basic Fibroblast Growth Factor-bFGF* atau TGF- β) yang berperan dalam memfasilitasi angiogenesis tumor (Amalinei, *et al.*, 2010; Chen, 2011).

Degradasi dari membran basal dan pembentukan pembuluh darah baru merupakan karakteristik dari progresivitas dari karsinoma buli. *Matrix Metalloproteinase-7*, *-9* dan TIMP-1 terlibat dalam proses tersebut sehingga dapat menjadi biomarker yang potensial untuk karsinoma (Gunes, *et al.*, 2013). MMP-9 atau yang disebut juga gelatinase B, memiliki peran penting dalam invasi sel kanker dan metastasis serta merupakan jenis MMP yang paling sering diteliti (Huang, 2018).

Hingga saat ini belum ada penelitian yang meneliti tentang hubungan antara kedua marker ini pada karsinoma sel urothelial buli. Pada penelitian ini dilakukan analisis korelasi ekspresi VEGF dan MMP-9 dengan stadium T karsinoma

urothelial buli untuk mengetahui peran dan korelasi antara keduanya dalam proses invasi sel tumor. Penelitian tersebut belum pernah dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr Soetomo / FK Universitas Airlangga.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi VEGF dengan stadium T karsinoma sel urothelial buli?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 dengan stadium T karsinoma sel urothelial buli?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi VEGF dan MMP-9 dengan stadium T karsinoma sel urothelial buli?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan peran hubungan ekspresi VEGF dan MMP-9 pada berbagai stadium T karsinoma urothelial buli

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi VEGF dengan stadium T karsinoma urothelial buli.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi MMP-9 dengan stadium T karsinoma urothelial buli.
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi VEGF dan MMP-9 dengan stadium T karsinoma urothelial buli.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Sebagai tambahan informasi ilmiah mengenai peran ekspresi VEGF dan MMP-9 pada berbagai stadium T karsinoma urothelial buli.

1.4.2 Manfaat praktis

Pemeriksaan ekspresi VEGF dan MMP-9 diharapkan dapat menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya tentang penanda angiogenesis pada karsinoma urothelial buli.