

Hubungan Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan Derajat Diferensiasi dan Invasi Limfovaskular pada Adenokarsinoma Kolorektal

Nana Liana¹, Noza Hilbertina¹, Loli Devianti², Husna Yetti³

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

²Departemen Patologi Anatomi, Rumah Sakit Achmad Mochtar, Bukittinggi

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

Penulis korespondensi: dr. Noza Hilbertina, M.Biomed., SpPA.

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Jl. Perintis Kemerdekaan, Padang 30126. e-mail: h.noza@gmail.com nanalian4@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia. Karsinoma kolorektal adalah tumor heterogen dengan gambaran klinikopatologik dan nilai prognostik berbeda. Pada stadium yang sama, penderita memiliki perjalanan penyakit berbeda sehingga diduga terdapat faktor prognostik lain yang mempengaruhi prognosis selain stadium tumor, nodus dan metastasis (TNM). Salah satu faktor tersebut adalah angiogenesis, terutama *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor proangiogenik utama. Ekspresi VEGF tinggi pada adenokarsinoma kolorektal dikaitkan dengan peningkatan jumlah pembuluh darah di area invasif, proliferasi sel dan metastasis jauh. Namun belum diketahui bagaimana hubungan VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah 39 blok parafin dengan diagnosis *adenocarcinoma not otherwise specific* (NOS) di empat Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat tahun 2018. Kemudian dilakukan penilaian derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular. Ekspresi VEGF pada sel tumor dinilai dengan pewarnaan imunohistokimia. Analisis statistik bivariat menggunakan uji *Fisher's Exact* dengan $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Hasil

Pada adenokarsinoma kolorektal diferensiasi *high grade*, seluruhnya dengan ekspresi VEGF tinggi (100%) sedangkan pada diferensiasi *low grade* ekspresi VEGF tinggi sebesar 60,7%. Pada adenokarsinoma kolorektal dengan invasi limfovaskular positif lebih banyak ditemukan ekspresi VEGF tinggi (80,6%). Analisis statistik menunjukkan hubungan bermakna antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi ($p=0,017$) dan dengan invasi limfovaskular ($p=0,028$).

Kesimpulan

Ekspresi VEGF pada sel tumor mempunyai hubungan bermakna dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, ekspresi VEGF, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular.

The Association of VEGF Expression with Degree of Differentiation and Lymphovascular Invasion in Colorectal Adenocarcinoma

ABSTRACT

Background

Colorectal carcinoma is the third most common malignancy in the world. Colorectal carcinoma is a heterogeneous tumor with different clinical pathologic features and prognostic values. For the same tumor-stage, patients could have difference prognosis and it has been suggested that the angiogenesis might be correlated with the prognosis, especially expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the main pro-angiogenic factor. High VEGF expression in colorectal adenocarcinoma is associated with increased blood vessels in invasive tumor area, cell proliferation and metastases. However, relation VEGF expression with the degree of differentiation and lymphovascular invasion is not known.

Methods

This was a retrospective observational study with cross sectional approach. Samples were obtained from 39 paraffin blocks with diagnosis adenocarcinoma not otherwise specific (NOS) in four Anatomical Pathology Laboratory in West Sumatera 2018 and evaluated for degree of differentiation and lymphovascular invasion. VEGF expressions in tumor cell were analyzed using immunohistochemistry staining. Bivariate statistical analysis used *Fisher's Exact* test and value $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Colorectal adenocarcinoma with high grade differentiation entirely had high VEGF expression (100%), while low grade differentiation with high VEGF expression was 60.7%. Lymphovascular invasion positive was mostly found with high VEGF expression (80.6%). Statistical analysis showed significant association between VEGF expression with degree of differentiation ($p=0.017$) and lymphovascular invasion ($p=0.028$).

Conclusion

The conclusion was VEGF expression had significant association with degree of differentiation and lymphovascular invasion of colorectal adenocarcinoma.

Key words: colorectal adenocarcinoma, VEGF expression, degree of differentiation, lymphovascular invasion.

PENDAHULUAN

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

Karsinoma kolorektal merupakan tumor heterogen yang menunjukkan gambaran klinikopatologik dan nilai prognostik berbeda. Sistem stadium tumor, nodus dan metastasis (TNM) merupakan faktor prognostik yang dipakai saat ini. Penilaian stadium berdasarkan analisis KGB masih memberikan nilai prognostik yang terbatas karena sekitar 30% dari penderita dengan histopatologi KGB negatif (pN0) meninggal karena penyakit metastatik. Oleh karena itu dibutuhkan faktor prognostik tambahan selain penilaian metastasis.⁴

Invasi limfovaskular merupakan manifestasi biologis dari perilaku agresif karsinoma kolorektal dan telah diakui secara luas sebagai indikator patologik independen untuk prognosis dan pedoman panduan terapi post-operasi.⁴ Penderita dengan invasi limfovaskular mempunyai progresifitas penyakit yang lebih tinggi sehingga mempengaruhi derajat diferensiasi.⁵ Studi Resch Annika menyatakan bahwa derajat diferensiasi memiliki dampak klinis yang mendalam yaitu kehilangan diferensiasi saat progresi tumor berhubungan dengan agresifitas tumor sehingga mengindikasikan luaran penderita yang buruk.⁶

Pertumbuhan dan penyebaran karsinoma kolorektal tersebut dipengaruhi oleh angiogenesis. Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dari sel endotel pembuluh darah yang ada. Angiogenesis dipengaruhi oleh faktor-faktor angiogenik, baik yang bersifat memacu (faktor pro-angiogenik) maupun yang bersifat menghambat (faktor anti-angiogenik). Faktor pro-angiogenik utama yang terlibat dalam

angiogenesis adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF).⁷ Peran VEGF dalam karsinoma kolorektal sebagian besar terkonsentrasi pada VEGF-A (umumnya disebut sebagai VEGF).⁸ Ekspresi VEGF tinggi pada kasus adenokarsinoma kolorektal dikaitkan dengan peningkatan jumlah pembuluh darah di area tumor invasif, proliferasi sel dan metastasis jauh.⁹

Studi klinis dan praklinis berbasis bukti menunjukkan VEGF sebagai faktor angiogenik penting dalam karsinoma kolorektal. Studi Larijani LV, *et al.* menemukan hubungan antara ekspresi VEGF dengan gambaran klinikopatologik seperti stadium penyakit, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular, metastasis KGB dan ketahanan hidup penderita.¹⁰ Sebaliknya studi Zygon J, *et al.* pada 139 penderita karsinoma kolorektal didapatkan tidak ada korelasi antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan intensitas ekspresi VEGF tidak berhubungan dengan ketahanan hidup secara keseluruhan.¹¹ Selain itu Almeida EG, *et al.* juga memperoleh hasil yang sama bahwa ekspresi VEGF tidak berhubungan dengan derajat diferensiasi, stadium penyakit, rekurensi penyakit dan ketahanan hidup.¹²

Berdasarkan uraian diatas invasi limfovaskular dan derajat diferensiasi adalah sebagai faktor prognostik penting pada adenokarsinoma kolorektal. Namun belum diketahui bagaimana hubungan VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular. Data ini diperlukan sebagai tambahan nilai prognosis dalam pemantauan kasus adenokarsinoma kolorektal. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal di empat laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua kasus adenokarsinoma kolorektal yang telah didiagnosis di empat laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat yaitu Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang dan RS Achmad Mochtar Bukittinggi tahun

2018. Sampel penelitian adalah kasus *colorectal adenocarcinoma NOS* yang mempunyai data lengkap meliputi umur, jenis kelamin, menjalani tindakan reseksi dan minimal tiga blok tumor. Pada 39 sampel yang diambil secara *simple random sampling* dilakukan reevaluasi slaid HE berupa derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular.

Penilaian derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal berdasarkan klasifikasi WHO 2019 yaitu *low grade* dan *high grade*. Kriteria *low grade* jika struktur kelenjar lebih dari 50%, sedangkan *high grade* struktur kelenjar kurang dari 50%.¹³ Invasi limfovaskular adalah terdapatnya sel-sel tumor di dalam ruang yang dilapisi endotel atau terdapat kerusakan dinding pembuluh limfovaskular oleh sel-sel tumor. Hasil penilaian invasi limfovaskular adalah positif dan negatif.¹⁴

Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi primer VEGF-A dengan pengenceran 1:200 (Finetest, *antibody monoclonal*). Metode pewarnaan imunohistokimia yang digunakan adalah *Avidin Biotin Complex (ABC)*, yang dilakukan dengan prosedur manual di laboratorium Patologi Anatomi RS Sardjito, Yogyakarta. Penilaian ekspresi VEGF berupa intensitas dan persentase warna coklat pada sitoplasma sel tumor dengan pembesaran 100x dan 400x menggunakan mikroskop Olympus CX23. Berdasarkan persentase sel tumor yang terpulask dibagi menjadi skor 0-3 yaitu: 0 (bila terpulask 0%), 1+ (terpulask kurang dari 5% sel-sel ganas), 2+ (terpulask 5-50% sel-sel ganas), dan 3+ (terpulask lebih dari 50% sel-sel ganas). Berdasarkan intensitas warna coklat pada sitoplasma sel tumor yang terpulask VEGF maka dibagi menjadi skor 0-3 yaitu: 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang) dan 3 (kuat). Skor akhir dari imunoreaksi dihitung dengan menjumlahkan skor persentase dengan skor intensitas, dikelompokkan menjadi: negatif : (0); lemah (1-2); sedang (3) dan kuat (4-6). Skor negatif dan lemah dihitung sebagai ekspresi rendah sedangkan sedang dan kuat dihitung sebagai ekspresi tinggi.¹⁵

Analisis univariat berupa data deskriptif karakteristik adenokarsinoma kolorektal yaitu umur, jenis kelamin, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan ekspresi VEGF. Uji statistik

yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal adalah *Fisher's Exact test*. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Kasus *colorectal adenocarcinoma NOS* terbanyak ditemukan pada kelompok usia 51-60 tahun (38,5%) dengan rata-rata usia penderita 57,15 tahun. Jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki dengan perbandingan 1,6:1. Diferensiasi *low grade* mendominasi derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal yaitu 71,8%. Sebagian besar kasus ditemukan invasi limfovaskular yaitu sebesar 79,5% dengan invasi pembuluh kecil lebih banyak daripada invasi vena. Ekspresi VEGF tinggi ditemukan pada 28 kasus (71,8%). Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologik adenokarsinoma kolorektal.

Karakteristik	Frekuensi	(%)
Usia		
31-40 tahun	2	5,1
41-50 tahun	7	17,9
51-60 tahun	15	38,5
61-70 tahun	14	35,9
71-80 tahun	1	2,6
Jenis kelamin		
Perempuan	24	61,5
Laki-laki	15	38,5
Derajat diferensiasi		
<i>Low grade</i>	28	71,8
<i>High grade</i>	11	28,2
Invasi limfovaskular		
Negatif	8	20,5
Positif	31	79,5
Invasi pembuluh kecil	23	59,0
IVEM	2	5,1
Invasi pembuluh kecil + IVEM	6	15,4
Ekspresi VEGF		
Rendah	11	28,2
Tinggi	28	71,8

Tabel 2 menunjukkan bahwa adenokarsinoma kolorektal diferensiasi *high grade* seluruhnya dengan ekspresi VEGF tinggi (100%), sedangkan ekspresi VEGF tinggi pada diferensiasi *low grade* sebesar 60,7 %. Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi (nilai $p=0,017$) yaitu semakin tinggi ekspresi VEGF semakin buruk derajat diferensiasi. Hasil

pewarnaan imunohistokimia VEGF dapat dilihat pada Gambar 1.

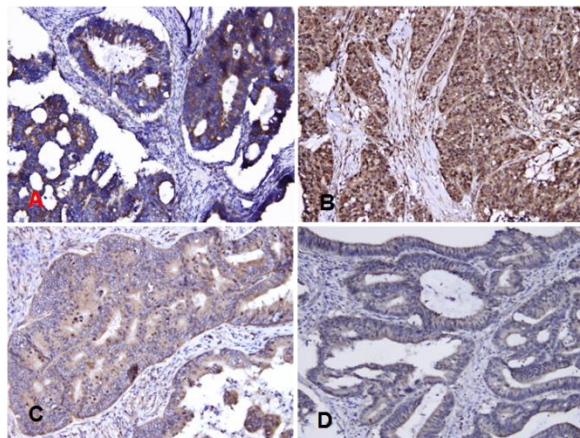
Tabel 2. Hubungan ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi pada adenokarsinoma kolorektal.

Karakteristik	Derajat diferensiasi		Total	p-value
	Low grade f (%)	High grade f (%)		
Ekspresi VEGF				
Rendah	11 (39,3)	0 (0)	11	0,017
Tinggi	17 (60,7)	11 (100)	28	
Total	28 (100)	11 (100)	39	

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa pada adenokarsinoma kolorektal dengan invasi limfovaskular positif lebih banyak ditemukan ekspresi VEGF tinggi (80,6%) dibandingkan ekspresi VEGF rendah (19,4%). Ekspresi VEGF berhubungan signifikan dengan derajat invasi limfovaskular dimana semakin tinggi ekspresi VEGF semakin tinggi terdapatnya invasi limfovaskular (p=0,028).

Tabel 3. Hubungan ekspresi VEGF dengan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal.

Karakteristik	Invasi limfovaskular		Total	p-value
	Negatif f (%)	Positif f (%)		
Ekspresi VEGF				
Rendah	5 (62,5)	6 (19,4)	11	0,028
Tinggi	3 (37,5)	25 (80,6)	28	
Total	8 (100)	31 (100)	39	



Gambar 1. Gambaran Ekspresi VEGF pada Adenokarsinoma Kolorektal (pembesaran asli 200x). A. Ekspresi VEGF pada kontrol positif, tampak sitoplasma sel tumor terpulus kecoklatan. B. Ekspresi VEGF

dengan intensitas kuat (derajat diferensiasi *high grade*) C. Ekspresi VEGF dengan intensitas sedang (derajat diferensiasi *low grade*). D. Ekspresi VEGF dengan intensitas lemah (derajat diferensiasi *low grade*).

DISKUSI

Insiden karsinoma kolorektal puncaknya pada usia 60 tahun sampai 70 tahun, kurang dari 20% kasus terjadi sebelum usia 50 tahun.¹⁶ Pada penelitian ini kelompok usia terbanyak adenokarsinoma kolorektal adalah usia 51-60 tahun. Hal ini sesuai dengan data *Globocan* yang menyatakan insiden karsinoma kolorektal meningkat usia di atas 50 tahun, dari 1,8 juta kasus di dunia diperkirakan 59% terjadi pada usia 50 sampai 74 tahun.¹ Pada penelitian ini adenokarsinoma kolorektal lebih banyak terjadi pada perempuan (61,5%) dengan perbandingan 1,6:1. Akan tetapi berbeda dengan penelitian lainnya, Gunasekaran V *et al.* memperoleh laki-laki lebih banyak yaitu sebesar 59,5%.¹⁷

Derajat diferensiasi yang terbanyak diperoleh pada penelitian ini adalah adenokarsinoma berdiferensiasi *low grade* sebanyak 71,8%. Hal ini senada dengan penelitian Gunasekaran V *et al.* yang mendapatkan diferensiasi *low grade* sebanyak 90,9%.¹⁷ Penelitian lainnya Devianti L. *et al.* di Bukittinggi dan Jayadi T *et al.* di Yogyakarta juga melaporkan hal yang sama.^{18,19} Derajat diferensiasi menunjukkan perbedaan antara tumor dari jaringan normal. Tumor berdiferensiasi baik sangat mirip dengan jaringan normal secara morfologi dan fungsi, ditandai dengan maturasi tinggi, keganasan *low grade* dan progresi lambat. Sebaliknya tumor berdiferensiasi buruk sangat mirip dengan morfologi sel induk dan kehilangan fungsi biologik, ditandai dengan maturasi rendah, keganasan *high grade*, progresi cepat dan metastasis lebih awal.²⁰ Derajat diferensiasi berperan penting sebagai faktor prognostik dan secara signifikan mempengaruhi tingkat ketahanan hidup. Penderita dengan diferensiasi *low grade* mempunyai angka ketahanan hidup 5 tahun lebih baik dibandingkan diferensiasi *high grade*.

Invasi limfovaskular pada penelitian ini didapatkan hasil positif sebanyak 79,5%. Invasi pembuluh kecil lebih banyak ditemukan dari pada invasi vena yaitu sebanyak 59%. Penelitian Betge J. *et al.* melaporkan hal yang

sama bahwa invasi pembuluh kecil lebih banyak daripada invasi vena, masing-masing dengan persentase 33% dan 23% serta invasi vena ektramural lebih banyak daripada invasi vena intramural.²¹ Berdasarkan kepustakaan insiden invasi limfovaskular bervariasi antara 10% sampai 89,5%.²² Temuan invasi limfovaskular secara signifikan terkait dengan jumlah blok tumor yang diperiksa. Talbot *et al.* melaporkan bahwa 42% tumor dengan invasi vena akan terlewatkan jika hanya diperiksa pada 2 blok tumor saja, sedangkan dengan pemeriksaan rutin 5 blok tumor hanya 4% tumor dengan invasi vena yang kemungkinan terlewatkan.²¹

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi VEGF tinggi sebanyak 71,8%. Hasil penelitian ini sama dengan laporan Ganggaiswari, *et al.* bahwa proporsi ekspresi VEGF tinggi sebanyak 71,8% kasus.²³ Temuan ini mendekati hasil studi Larijani LV, *et al.* dimana ekspresi VEGF tinggi diperoleh 51,7% kasus.¹⁰ Interpretasi nilai ekspresi VEGF dapat dipengaruhi oleh berbagai hal, di antaranya jumlah sampel, stadium penyakit, jenis antibodi dan teknik pewarnaan, jenis fiksasi, waktu fiksasi, waktu penyimpanan potongan tumor, dan sistem penilaian *immunostaining*.²⁴ Anannamcharoen S, *et al.* menyatakan penyimpanan blok jaringan yang lama dapat mempengaruhi intensitas pewarnaan dan akurasi interpretasi. Selain itu, jumlah sampel yang lebih besar dapat meningkatkan validitas hasil.⁹

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi ($p=0,017$). Hasil yang sama dilaporkan oleh Mohamed HAD, *et al.* bahwa terdapat hubungan positif yang signifikan antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi ($p<0,05$). Pada studi tersebut ekspresi VEGF lebih kuat pada diferensiasi *high grade* dan 5,5% kasus ekspresi VEGF negatif adalah diferensiasi *low grade*.²⁵ Hashim AF, *et al.* juga memperoleh hubungan overekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi ($p<0,05$).²⁶ Sebaliknya Ashwini K, *et al.* memperoleh tidak ada korelasi antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi ($p=0,107$).¹² Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel, distribusi stadium, perbedaan kriteria skoring dan tipe antibodi yang digunakan.²⁴

Vascular endothelial growth factor adalah faktor angiogenik kuat yang berhubung-

an dengan progresi tumor pada berbagai tumor solid termasuk karsinoma kolorektal. Studi terbaru melaporkan selain di sel endotel, VEGF dan reseptornya juga terdeteksi pada sel tumor meliputi prostat, ovarium, melanoma, *non-small cell lung*, pankreas dan kolon. VEGF yang diproduksi oleh sel tumor dapat bekerja secara autokrin pada sel tumor itu sendiri.²⁷ Pada karsinoma kolorektal, ekspresi VEGF yang tinggi secara signifikan berhubungan dengan derajat diferensiasi buruk. Hal ini dikaitkan dengan VEGF yang mengaktifkan VEGFR-2 akan tetapi mekanismenya masih belum jelas. Terdapat pendapat bahwa fungsi loop autokrin VEGF/VEGFR2 menstimulasi proliferasi sel kanker dan resisten terhadap apoptosis.²⁸

VEGF juga berkaitan dengan ko-reseptor seperti NRP-1. Overekspresi NPR-1 dihubungkan dengan peningkatan agresivitas tumor meliputi karsinoma derajat diferensiasi tinggi.²⁷ Studi Hansel DE, *et al.* menemukan ekspresi NPR-1 pada adenokarsinoma kolon lebih tinggi daripada adenoma kolon.²⁹ Transduksi pensinyalan VEGF/NRP-1 mengaktifkan jalur Ras diikuti fosforilasi ERK1/2 dan protein Akt sehingga terjadi proliferasi sel tumor. Akan tetapi masih belum jelas apakah NPR-1 memediasi aktivasi Ras secara langsung atau tidak langsung dan mekanisme pastinya membutuhkan studi lebih lanjut.²⁷

Penelitian ini juga menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal ($p=0,028$). Hasil ini sejalan dengan studi Mohamed HAD, *et al.* bahwa terdapat hubungan signifikan antara ekspresi VEGF dengan invasi limfovaskular ($p<0,05$).²⁵ Hal ini tidak jauh berbeda dengan studi Ashwini K, *et al.* dan Mohamed SY, *et al.* yang memperoleh hasil bahwa ekspresi VEGF tinggi cenderung terdapat pada invasi limfovaskular positif.^{12,30}

Neovaskularisasi diperlukan untuk pertumbuhan dan penyebaran sel tumor ke lokasi sekunder. Mediator utama angiogenesis tumor adalah VEGF. Amplikasi VEGF pada penderita karsinoma kolorektal dikaitkan dengan penyakit yang sangat agresif yang ditandai dengan tingginya insiden invasi vaskular.³¹ Overekspresi VEGF oleh sel tumor memainkan peran penting dalam invasi sel tumor. Pada karsinoma

kolorektal, interaksi VEGF dengan VEGFR-1 meningkatkan kemampuan migrasi dan invasi sel tumor. Proses tersebut melalui aktivasi jalur pensinyalan hilir ERK1/2 dan JNK MAPK. Stimulasi VEGF dengan VEGFR-1 menyebabkan peningkatan migrasi sel tumor dan fosforilasi tirosin dari FAK, paxillin dan p130cas.³²

Studi Bhattacharya R, *et al.* juga menunjukkan bahwa penghambatan VEGF intraseluler sangat mempengaruhi migrasi dan invasi sel karsinoma kolorektal. Studi tersebut membuktikan bahwa deplesi dari VEGFR-1 menyebabkan gangguan migrasi sel yang sama dengan yang diamati dengan deplesi VEGF sehingga menunjukkan kompleks VEGF-VEGFR-1 mempengaruhi migrasi dan motilitas sel tumor. Pada sel karsinoma kolorektal ekspresi VEGF dan VEGFR-1 dapat menghambat aktivitas fosfatase sehingga membantu mempertahankan kadar normal pRKT dan pFAK yang aktif sehingga mendukung terjadinya migrasi. Akan tetapi pada deplesi VEGF atau VEGFR-1 terjadi aktivasi fosfatase sehingga menurunkan pRKT atau pFAK dan menghambat migrasi sel.³³

Aktivasi VEGFR1 juga menyebabkan peningkatan sekresi enzim proteolitik seperti MMP-2, MMP-9 dan uPA. MMP-2 dan MMP-9 memecah kolagen tipe IV dan laminin dari membran basal. Selain itu juga mendegradasi matriks ekstraseluler sehingga sel tumor mencapai matriks ekstraseluler, menembus membran basal pembuluh dan invasi ke limfovaskular.⁸ Penghambatan VEGF mempengaruhi terhadap kerusakan kapiler tumor dan menurunkan kemampuan invasi sehingga mengurangi aktivitas metastasis. Selain itu penurunan tekanan intraseluler mengakibatkan tumor lebih sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi.³⁴

KESIMPULAN

Ekspresi VEGF menunjukkan hubungan yang bermakna dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskular pada adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

- CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
2. International Agency for Research on Cancer WHO. Cancer today. IARC Web site. <https://gco.iarc.fr/today/>. Accessed April 21, 2020.
3. Yayasan Kanker Indonesia. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2014, Data Histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2017.
4. Wyk HC Van, Roxburgh CS, Horgan PG, Foulis AF, Mcmillan DC. The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2014;90:77-90.
5. Aktekin A, Özkara S, Gürleyik G. The factors effecting lymphovascular invasion in adenocarcinoma of the colon and rectum. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 2):314-8.
6. Resch Annika. Prognostic value of tumor grading in colorectal cancer. Systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Institute of Pathology Medical University of Graz*. 2015;(8).
7. Torino F, Sarmiento R, Longo R, Gasparini G. Therapeutic Agents That Inhibit Angiogenesis. In : Coleman WB, Tsongalis GJ, ed. *The Molecular Basis of Human Cancer*. 2nd ed. New York: Springer; 2017. 757-70 p.
8. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2012;23:1011-27.
9. Anannamcharoen S, Nimmanon T. Study of the vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and microvascular density (MVD) in primary colorectal cancer specimens. *J Med Assoc Thai*. 2012; 95: 1041-7.
10. Larijani LV, Ghasemi M, Charati JY. Evaluation of vegf immunohistochemical expression and correlation with clinicopathologic features in colorectal cancer. *Govaresh*. 2015;20:199-204.
11. Zygoń J, Szajewski M, Kruszewski WJ, Rzepko R. VEGF, Flt-1, and microvessel density in primary tumors as predictive factors of colorectal cancer prognosis. *Mol Clin Oncol*. 2017;243-8.
12. Ashwini K, Padmavathi R. A study on

- expression of vascular endothelial growth factor in colorectal malignancies and its correlation with various clinicopathological parameters. *J Clin Diag Res.* 2018;12:1-4.
13. ID Nagtegaal, MJ Arends, M Salto-Tellez. Colorectal Carcinoma. In: the WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumours digestive system tumors. 5th ed. IARC; 2019. 177-87 p.
 14. Tang LH, Berlin J, Branton P, Hospital IF, Church F, Burgart LJ, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. 2016;(January).
 15. Martins SF, Garcia EA, Alexandre M, Luz M, Pardal F, Rodrigues M, *et al.* Clinicopathological correlation and prognostic significance of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 and VEGFR-3 expression in colorectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2013;10:55-67.
 16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Small and Large Intestine. *Robbins Basic Pathology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 630-4 p.
 17. Sumadi IWJ. Karakteristik klinikopatologi karsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2013-2017. 2019;10:552-6.
 18. Jayadi T, Tirtoprodjo P. Hubungan ekspresi protein NM23-H1, densitas limfovaskuler peri-tumoral dan invasi limfovaskuler dengan stadium dan diferensiasi histopatologi adenokarsinoma kolorektal. *Maj Patol Indones.* 2013;22:1-8.
 19. Devianti L, Agus S. Hubungan antara beberapa faktor prognostik klinikopatologik karsinoma kolorektal di RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi Tahun 2015-2017. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2017;8:269-74.
 20. Qi L, Ding Y. Screening of differentiation-specific molecular biomarkers for colon cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2018;2543-50.
 21. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, *et al.* Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer.* 2012;118:628-38.
 22. Betge J, Langner C. Vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: Predictors of outcome in colorectal cancer vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: Predictors of outcome in colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011;74:516-29.
 23. Ganggaiswari A, Kresno SB, Krisnuhoni E. VEGF expression and desmoplastic reaction as potential progressive factors in young patients with colorectal cancer. *Acta Med Indones.* 2010;42:6-11.
 24. Gravani K, Karameris A, Kombouras C. Prognostic significance of VEGF expression evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in colorectal cancer. *J Surg Res.* 2008;147:99-107.
 25. Dayem HA, Sayed H, All A El, Abd A, Aziz E. Correlation of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization with colorectal carcinoma: A pilot study abstract in the current study the expression of VEGF and neovascularization. *J Adenocarcinoma & Osteosarcoma.* 2016;1:1-14.
 26. Hashim AF, Al-janabi AA, Mahdi LH, Al-toriahi KM, Yasseen AA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor expression correlates with histologic grade and stage of colorectal cancer. *Libyan J Med.* 2010;1:5-8.
 27. Cao Y, Guangqi E, Wang E, Pal K, Dutta SK, Barsagi D. VEGF exerts an angiogenesis-independent function in cancer cells to promote their malignant progression. *Cancer Res* 2012;72:3912-8.
 28. Chen M, Tzeng C, Chen P, Lin J, Lin T, Chen W, *et al.* VEGF -460T→C polymorphism and its association with VEGF expression and outcome to FOLFOX-4 treatment in patients with colorectal carcinoma. *Pharmacogenomics J.* 2011;(11):227-36.
 29. Hansel DE, Wilentz RE, Yeo CJ. Expression of neuropilin-1 in high-grade dysplasia, invasive cancer, and metastases of the human gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2004;28:347-56.
 30. Mohamed SY, Mohammed HL, Ibrahim HM, Mohamed EM, Salah M. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the prognosis of colorectal cancer cases. *J Gastrointest Cancer.* 2019, 50:23-34.

31. Larsen AK, de Gramont A, Poindessous V, Bouygues A, Ayadi M, Mésange P. Functions and clinical implications of autocrine VEGF signaling in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2013; 9:270-7.
32. Ceci C, Atzori MG, Lacal PM, Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and its inhibition in modulating tumor invasion: Experimental evidence in different metastatic cancer models. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:1-53.
33. Bhattacharya R, Fan F, Wang R, Ye X, Xia L, Boulbes D, *et al.* Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion. *British J Cancer.* 2017;117:848-55.
34. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5051-60.