

# Hubungan Antara Diabetes Tipe 2 Dengan Kanker Pankreas

*by Indah Sapta Wardani*

---

**Submission date:** 26-May-2023 04:09AM (UTC-0500)

**Submission ID:** 2102333990

**File name:** Hubungan\_Antara\_Diabetes\_Tipe\_2\_Dengan\_Kanker\_Pankreas.pdf (255.66K)

**Word count:** 2682

**Character count:** 17046

## TINJAUAN PUSTAKA

# Hubungan Antara Diabetes Tipe 2 Dengan Kejadian Kanker Pankreas

Ni Wayan Dewi<sup>1</sup>, Haldy D. Febrian<sup>2</sup>, Nadia Rahmawati<sup>2</sup>, Tri R. Istiharah<sup>2</sup>, Indah S. Wardani<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram.

\*Korespondensi:  
wayangdewi@gmail.com

### Abstrak

Kanker pankreas merupakan kanker yang memiliki angka kematian tertinggi ketiga setelah kanker paru-paru dan kanker kolorektal. Kanker ini juga memiliki prognosis yang buruk yang ditunjukkan dengan persentase tingkat kelangsungan hidup 5 tahun lebih rendah. Pada kanker pankreas memiliki beberapa faktor resiko yaitu: genetika dan riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, merokok, konsumsi alkohol, obesitas, dan riwayat diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus memiliki hubungan 2 arah dengan kejadian kanker pankreas. Mekanisme ini, melibatkan resistensi insulin, hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan peradangan kronis.

**Kata Kunci:** *pancreatic cancer, diabetes mellitus type 2, bidirectional relationship, and risk factors.*

## PENDAHULUAN

Kanker pankreas merupakan keganasan yang sulit disembuhkan dan menjadi penyebab ketujuh dari kematian akibat kanker pada negara - negara industri dunia<sup>8</sup>. Pada tahun 2019, *American Cancer Society* memperkirakan sekitar 56.000 kasus baru karsinoma pankreas yang terdiagnosis dengan sekitar 45.000 kasus kematian; menempati peringkat ketiga setelah kanker paru dan kanker kolorektal<sup>5</sup>. Data dari *Global Burden of Cancer (GLOBOCAN)* pada tahun 2020, insidensi kanker pankreas di Indonesia sebanyak 5.781 dengan kematian akibat kanker ini sebanyak 5.690 kasus. Prognosis dari kanker pankreas dikaitkan sangat buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang kurang dari 10%, dan sebesar 3% di Amerika Serikat<sup>3</sup>.

Perokok memiliki risiko untuk memiliki kanker pankreas tiga kali lebih tinggi daripada non-perokok dan 5-10% pasien memiliki riwayat keluarga. Penyakit ini bisa timbul tanpa nyeri seiring dengan usia, pankreatitis kronis, dan riwayat diabetes melitus tipe 2<sup>15</sup>. Sekitar 80% pasien kanker pankreas hadir disertai dengan diabetes tipe 2 onset baru

atau dengan gangguan toleransi glukosa<sup>13</sup>.

Diabetes melitus berada dalam tahap mencapai epidemik secara global. *International Diabetes Federation* memperkirakan bahwa secara global di 2017, ditemukan 1 dari 11 orang dewasa berusia 20-79 tahun (425 juta orang dewasa) menderita diabetes melitus dan lebih dari 90% merupakan penderita diabetes melitus tipe 2. Angka ini dengan proyeksi meningkat hingga 629 juta pada tahun 2045. Diabetes melitus adalah sekelompok gangguan metabolisme dengan berbagai etiologi yang ditandai oleh hiperglikemia kronis dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Diabetes melitus muncul ketika tubuh tidak mampu menghasilkan hormon insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Karakteristik dari diabetes melitus tipe 2 berupa terdapatnya resistensi insulin pada organ target, peningkatan hiperinsulinemia, dan disfungsi  $\beta$ -cell pankreatik<sup>3</sup>.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan

cara mengumpulkan literatur yang sesuai dan relevan dengan topik yang diangkat yaitu mengenai hubungan antara diabetes tipe 2 dengan kejadian kanker pankreas. Literatur dicari melalui mesin pencari *PubMed* dan *Google Scholar* dengan kata kunci pencarian yaitu *Pancreatic cancer, diabetes melitus type 2, bidirectional relationship AND risk factors*. Literatur yang dipilih berjenis *systematic review, meta-analysis, dan clinical trial*. Pencarian literatur dibatasi 10 tahun terakhir dan literatur yang dapat diunduh secara gratis melalui *PubMed* dan *Google Scholar*.

## DEFINISI

Kanker pankreas merupakan keganasan yang sulit disembuhkan dan menjadi penyebab ketujuh dari kematian akibat kanker pada negara-negara industri di dunia<sup>8</sup>. Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik adanya kenaikan kadar glukosa dalam darah. Diabetes melitus dibagi menjadi 4 tipe, yaitu diabetes melitus tipe 1, tipe 2, tipe gestasional dan tipe spesifik dengan penyebab lainnya. Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit kronik dengan progresif yang lama dan dapat memperburuk kondisi kesehatan seperti status fungsional, produktivitas dan kualitas hidup pasien<sup>2</sup>.

## FAKTOR RESIKO

Pada kanker pankreas, faktor risiko dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi obesitas, merokok, dan konsumsi alkohol. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dan genetik, serta riwayat diabetes melitus tipe 2<sup>4</sup>.

### Faktor Risiko Yang Dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi terdiri dari merokok, obesitas, dan konsumsi alkohol. Faktor pertama berupa merokok berupa *current smoker* dan *former smoke*. *Current smoker* didefinisikan sebagai seseorang yang telah merokok  $\geq 100$  batang dalam hidupnya dan saat ini sedang merokok setiap harinya, memiliki 74% peningkatan risiko untuk memiliki kanker pancreas. *Former smoker* didefinisikan sebagai perokok yang saat ini telah berhenti merokok tetapi

semasa hidupnya pernah merokok  $\geq 100$  batang<sup>7</sup>, dengan risiko 20% dibandingkan dengan nonperokok<sup>4</sup>.

Faktor risiko yang kedua adalah obesitas. Obesitas didefinisikan sebagai BMI/IMT lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup><sup>15</sup>. Risiko untuk memiliki kanker pankreas akan meningkat 5% tiap kenaikan 5 unit IMT. Faktor ketiga adalah konsumsi alkohol. Terdapat variasi dalam beberapa penelitian terkait kenaikan risiko untuk memiliki kanker pankreas. Rentangnya berkisar antara 15%-43%. Konsumsi alkohol ini berkaitan dengan kemungkinan untuk terkena pankreatitis kronik. Penyakit pankreatitis kronik menjadi salah satu faktor risiko terbentuknya kanker pancreas<sup>4</sup>.

### Faktor Risiko Yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi terdiri dari usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dan genetic, serta diabetes melitus tipe 2. Pada faktor usia telah dilaporkan bahwa 90% kasus kanker pankreas didiagnosis pertama kali pada usia 55 tahun. Kemudian faktor risiko kedua adalah jenis kelamin. Pada penelitian yang tersebar di berbagai negara, didapatkan hasil yang sama, yakni laki-laki lebih beresiko untuk memiliki kanker pankreas dibandingkan perempuan. Untuk rasio rata-rata laki-laki berbanding perempuan adalah 5.5:4. Perbandingan ini semakin terlihat pada kawasan negara dengan indeks perkembangan tinggi (*High Development Index*). Misalnya pada kawasan Eropa Timur, rasio laki-laki dengan perempuan yang memiliki kanker pankreas adalah 9.9:5.8. Sedangkan pada kawasan Asia Tengah, rasio laki-laki dan perempuan hampir sama, yakni 1.1:1<sup>4</sup>.

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi lainnya yang signifikan terhadap kejadian kanker pankreas adalah riwayat keluarga dan genetik. Seseorang dengan dua atau lebih keluarga tingkat pertama yang didiagnosis kanker pankreas berisiko 8 kali lebih tinggi. Risiko ini akan meningkat menjadi 32 kali lebih tinggi jika terdapat tiga atau lebih keluarga tingkat pertama yang terdiagnosis kanker pankreas. Keberadaan mutan DNA BRCA<sub>2</sub> dan PALB menjadi mutasi yang sering ditemukan pada kanker pankreas<sup>3</sup>. Faktor risiko lainnya adalah

diabetes melitus tipe 2. Hubungan antara diabetes melitus tipe 2 dengan kanker pankreas berjalan dua arah. DM dapat menjadi faktor risiko dan kejadian, dan kanker pankreas dapat menyebabkan seseorang memiliki DM<sup>3,4</sup>.

## MEKANISME HUBUNGAN KANKER PANKREAS DENGAN DM TIPE 2

### Resistensi Insulin

Insulin adalah hormon yang dihasilkan pada sel beta pankreas yang memiliki 2 rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  protein yang diperantai keadaan ketidakmampuan oleh disulfida, karena insulin disimpan dalam sel beta pankreas sebagai bentuk *Crystalline*. Resistensi insulin sering terjadi pada penderita DM tipe 2. Resistensi insulin merupakan suatu insulin untuk melakukan fungsi *uptake* dan utilisasi glukosa<sup>8</sup>. Pada diabetes melitus terjadi peningkatan resistensi insulin yang mengakibatkan penurunan massa sel  $\beta$  diakibatkan oleh meningkatnya produksi urin terus menerus sebagai kompensasi terhadap peningkatan kadar glukosa darah secara terus menerus dan juga perubahan fungsi *Islet Cell* sehingga terjadi proliferasi dan mengurangi Apoptosis sehingga terjadilah kanker pankreas. resistensi insulin terjadi pada postresptor yang mengakibatkan timbulnya gangguan toleransi glukosa yang disebabkan karena gangguan sekresi<sup>1</sup>.

Pasien yang mengalami kanker pankreas terkait DM tipe 2 memiliki karakteristik yaitu peningkatan resistensi Insulin dan diikuti hiperinsulinemia dengan mekanisme yang dimulai dari terbentuknya holoreseptor dan reseptor hibrida erodimer yang terdiri dari setengah reseptor insulin dan setengah growth faktor-1 (IGF-1). Ketika terjadi proses penggabungan insulin dan IGF-1 dengan reseptornya maka akan terjadi inisiasi tranduksi sinyal yang mengaktifkan jalur sinyal intraseluler seperti: *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *jalur phosphoinositide-3 kinase* (PI3K). Insulin adalah hormon pemacu pertumbuhan yang meningkatkan proliferasi sel dan penggunaan glukosa. Insulin dapat mempromosikan jalur pensinyalan IGF-1R spesifik untuk memediasi proliferasi sel, penghambatan apoptosis, dan pertumbuhan dengan mengikat reseptor

hibrida. Reseptor insulin ada dalam dua isoform varian splice, isoform B yang hanya mengenali insulin, sedangkan isoform A mengenali insulin dan IGF1. Isoform ini adalah isoform yang umum diekspresikan oleh tumor<sup>3</sup>.

### Hiperinsulinemia

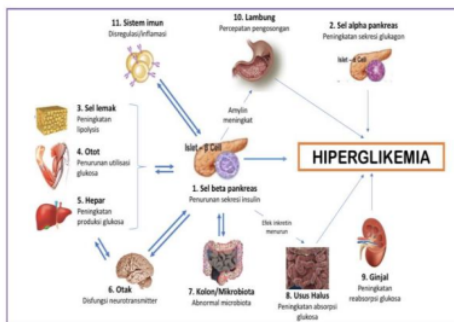
Hiperinsulinemia pada pasien DM tipe 2 terjadi karena adanya Resistensi insulin yang menyebabkan sel  $\beta$  pankreas mensekresikan insulin dalam jumlah yang lebih besar untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah. Ketika hiperinsulin mengkompensasi kadar glukosa dalam darah terjadi suatu disfungsi sehingga kadar glukosa dalam darah tetap meningkat. Selain itu, keadaan glukotoksitas dan lipotoksitas akibat kekurangan insulin relatif meskipun telah dikompensasi oleh hiperinsulinemia sehingga mengakibatkan sel beta pankreas mengalami disfungsi dan gangguan metabolisme glukosa berupa GDPT (gula darah puasa terganggu) akhirnya menjadi DM tipe 2<sup>12</sup>.

Efek hiperinsulinemia kronis dapat mengakibatkan respon metabolik termasuk perubahan IGFBP yang menimbulkan IGF-1 dan IGF-2 meningkat. Pada saat IGF-1 dan IGF2 meningkat resistensi insulin tidak menghambat aktivasi jalur mitogenik. Aktivasi mitogenik dan anti-apoptosis IGF-1 memiliki efek yang lebih kuat. Ini merupakan rangsangan pertumbuhan dalam sel yang mengekspresikan insulin dan IGF-1R. Secara keseluruhan pasien dengan diabetes melitus tipe 2 mengalami hiperinsulinemia dan meningkatnya kadar IGF-1 yang tinggi. Pengikatan Insulin dan IGF-1 pada reseptor mengaktifkan jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *Phosphoinositide-3 kinase* (PI3K) sehingga mendorong proliferasi sel dan penurunan apoptosis<sup>3</sup>.

### Hiperglikemia

Dalam hubungannya dengan kanker pankreas, hiperglikemia dikaitkan dengan terbentuknya radikal bebas. Pembentukan radikal bebas ini terjadi karena pada kondisi hiperglikemia terjadi proses glikosilasi (pengikatan gula) terhadap protein dan lemak sehingga terjadi proses oksidasi. Pada kondisi hiperglikemia terjadi akumulasi *advanced glycation end product* (AGEs) yang selanjutnya

dapat menyebabkan peningkatan terjadinya inflamasi. *Advanced glycation end product* (AGEs) merupakan sekelompok senyawa heterogen yang terakumulasi pada jaringan dan biasanya lebih mudah terakumulasi pada pasien Diabetes melitus akibat adanya peningkatan avabilitas karbohidrat dan substrat lemak. Pada suatu percobaan untuk mengetahui hubungan AGE dengan kejadian kanker pankreas dilakukan pemberian AGE eksogen pada tikus yang rentan mengembangkan kanker pankreas dan didapatkan peningkatan regulasi reseptor AGE (RAGE) pada neoplasia intraepitel pankreas yang secara nyata merangsang perkembangannya ke kanker pancreas Invasive <sup>3</sup>.



Gambar 1 : The Egregious Eleven

Adanya akumulasi AGE biasanya dideteksi dengan melihat adanya marker berupa *pentosinide*, *carboxymethyllysine* (CML), dan *methylglyoxal* (MG)<sup>6</sup>. CML mendorong pertumbuhan sel adenokarsinoma duktus pankreas dan menyebabkan peningkatan regulasi RAGE serta mengaktifkan jalur pensinyalan tumorigenik hilir, sehingga secara nyata merangsang perkembangan ke kanker pankreas invasif. Penemuan tersebut menunjukkan bahwa AGEs memodulasi perkembangan kanker pankreas melalui mekanisme yang dimediasi reseptor <sup>3</sup>.

Suatu penelitian yang dilakukan oleh Rahn et al, mengidentifikasi potensi kondisi hiperglikemia menyebabkan perkembangan kanker pankreas dengan mendorong induksi *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dan stemness kanker yang sudah ada pada awal tumorigenesis pankreas menunjukkan hasil yang positif. Penelitian tersebut melaporkan

bahwa hiperglikemia tidak mengubah fenotipe mesenkim tetapi memperburuk sifat *cancer stem cell* (CSC) dalam sel PANC-1. Kondisi CSC yang diperparah ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi nanog dan pembentukan holoclone dan mericlone yang bergantung pada nanog. Kondisi hiperglikemia juga menstimulasi pensinyalan TGF-Beta I pada sel H6c7-kras di mana pada kadar glukosa yang tinggi, sekresi TGF-Beta meningkat hingga 5 kali lipat <sup>7</sup>.

TGF-Beta I merupakan penginduksi EMT dan CSC-properti yang penting. Sejalan dengan peningkatan TGF-Beta terjadi penurunan ekspresi E-cadherine dan peningkatan ekspresi nestin. Dalam kondisi hiperglikemia, ekspresi E-cadherine hampir sepenuhnya hilang pada sel H6c7-kras, hilangnya atau berkurangnya E-cadherin menyebabkan sel tumor tidak mampu melekat pada sel lain. Selanjutnya saat sel-sel epitel berkembang melalui tahap-tahap karsinogenesis, sel-sel tersebut terus berada dalam tahap EMT. Studi tersebut menunjukkan bahwa hiperglikemia yang menjadi ciri khas diabetes melitus tipe 2 mendorong perkembangan adenokarsinoma duktus pankreas dengan mendorong induksi EMT <sup>8</sup>.

### Infalamsi Kronis

Inflamasi telah dijelaskan sebagai mediator kunci dari perkembangan kanker pankreas. Pada pasien diabetes mellitus terjadi resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang menyebabkan pasien rentan terhadap banyak jaringan adiposa dan sel inflamasi. Hal tersebut bisa memicu terjadinya inflamasi sistemik dan mengakibatkan tumorigenik. Asupan glukosa dan lemak juga bisa menimbulkan inflamasi dengan meningkatkan stress oksidatif, pengaktifan faktor inti kappa B (NF-KB) dan faktor-faktor inflamasi <sup>10</sup>.

NF-KB merupakan faktor transkripsi yang terlibat dalam komunikasi antara sel tumor dan sel imun. Pada kanker pankreas, NF-KB diaktifkan secara konstitutif dan akan berkaitan dengan transformasi seluler. Aktivasi NF-KB yang abnormal berkontribusi secara signifikan dalam proliferasi dan migrasi kanker pankreas. Faktor inti kappa B (NF-KB) diindikasikan mampu memodulasi makrofas inflamasi melalui regulasi langsung faktor

pertumbuhan dan diferensiasi I5 (GDF-15) yang banyak diekspresikan pada kanker pankreas. GDF-15 yang juga dikenal sebagai penghambat makrofag sitokin I (MIC-1) merupakan gen yang diregulasi NF-KB dan diproduksi oleh sel tumor di mana pensinyalannya pada makrofag berfungsi sebagai pendorong perkembangan kanker ini termasuk kanker pankreas <sup>10</sup>.

Sekresi GDF-15 menonaktifkan makrofag yang menginfiltrasi tumor dengan secara negatif mengubah *TGF-B-Activated Kinase I* (TAK1) yang selanjutnya menyebabkan penurunan regulasi ekspresi gen target NF-KB yaitu TNF dan iNOS. Dengan tidak adanya TNF dan NO, makrofag tidak lagi bisa menghilangkan sel tumor sehingga memungkinkan perluasan sel pankreas yang sedang berkembang. Selain itu, inflamasi kronik juga menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-4, IL-1-alfa, IL-8, IL-1-beta, dan lainnya yang bisa memengaruhi perkembangan kanker pankreas <sup>10</sup>.

## KESIMPULAN

Kanker pankreas adalah suatu penyakit ganas yang mematikan yang memiliki angka mortalitas yang tinggi ketiga setelah kanker paru dan kanker kolorektal serta memiliki prognosis yang sangat buruk. Pada studi epidemiologi menunjukkan bahwa risiko kanker pancreas meningkat pada pasien Diabetes tipe 2. Hubungan kanker pankreas dan DM tipe 2 sangat kompleks karena adanya resistensi insulin yang diikuti oleh hiperinsulinemia, hiperglikemia, dan inflamasi kronis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kelana, E. et al. (2016) 'Korelasi Indeks 20/(C-Peptide Puasa×Glukosa Darah Puasa) Dengan Homa-1r Untuk Menilai Resistensi Insulin Diabetes Melitus Tipe 2', *Majalah Kedokteran Andalas*, 38(4),p.155.doi:10.22338/mka.v38.i4.p155-164.2015.
2. Kementerian kesehatan republik indonesia (2020) 'Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus', *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI*.
3. Li, Y. et al. (2019) 'The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: Cause and consequence', *Cancer Management and Research*, 11, pp.82578268.doi:10.2147/CMA.R.S211972
4. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846. PMID: 30487695; PMCID: PMC6250924.
5. Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W., & Shroff, R. T. (2020). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 395(10242), 2008-2020.
6. Mulyati S. *Peranan Advanced Glycation End-products pada diabetes. Spesialis Gizi Klinik Siloam Hospital*. 2016: 43:422-6. Available at <http://www.cdjournal.com/index.php/CDK/article/view/69>
7. Rahn S, Zimmermann V, Viol F, et al. Diabetes as risk factor for pancreatic cancer: Hyperglycemia promotes epithelial-mesenchymal-transition and stem cell properties in pancreatic ductal epithelial cells. *Cancer Lett*. 2018;415:129–150. doi:10.1016/j.canl.2017.12.004
8. Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World journal of oncology*, 10(1), 10.
9. Sandika, J. (2020) 'Rasio Triglyceride / High Density Lipoprotein-Cholesterol dan Resistensi Insulin sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2', *Majority*, 9, pp. 1–5.
10. Shadhu K, Xi C. Inflammation and pancreatic cancer: An updated review. *Saudi J Gastroenterol*, 2019;25:3-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373214/>
11. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

12. Sulistiowati, E. and Sihombing, M. (2018) 'Perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 dari Prediabetes di Bogor , Jawa Barat Progression of Type 2 Diabetes melitus from prediabetes at Bogor, West Java, *jurnal penelitian dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan* 2 (1), pp. 59-69.
13. Souza, A. De et al. (2016) 'Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding', *Physiology & Behavior*, 176(5), pp. 139–148.  
Availableat:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916302150?via%3Dihub>.
14. The Global Cancer Observatory (2020) 'Cancer Incident in Indonesia', *International Agency for Research on Cancer*, 858, pp. 1–2.
15. Yilmaz, M. T. and Gürol, A. O. (2018) 'Relationship between type 2 diabetes and pancreatic cancer', *Translational Medicine Reports*, 2(1). doi: 10.4081/tmr.7002.

# Hubungan Antara Diabetes Tipe 2 Dengan Kanker Pankreas

---

GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/0**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---