

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Kanker kolorektal adalah kanker yang paling umum ketiga pada pria dan kedua pada wanita, serta merupakan penyebab kematian kedua terbanyak karena kanker di seluruh dunia, dengan lebih dari 1,2 juta kasus kanker baru dan 608.700 kasus kematian. (Effendi-YS & Rey, 2018; Liao et al., 2015)

Menurut data GLOBOCAN tahun 2020, kanker kolorektal menempati urutan kedua paling mematikan dan urutan ketiga diagnosis kanker yang paling sering di dunia. Hampir 2 juta kasus baru dan sekitar 1 juta kematian diperkirakan terjadi pada tahun 2020. Di Amerika Serikat dan sebagian besar Asia, insiden karsinoma kolorektal ditemukan sebanyak 59 ribu kasus baru pada pria dan 58 ribu kasus baru pada wanita, dengan angka kematian tertinggi pada pria. Sedangkan di Eropa, insiden kasus baru dan angka kematian tertinggi akibat karsinoma kolorektal terbanyak ditemukan pada wanita dibandingkan pada pria. (World Health Organization, 2020) Obesitas, gaya hidup yang tidak sehat, konsumsi daging merah, konsumsi alkohol dan tembakau dianggap sebagai faktor predisposisi pertumbuhan kanker kolorektal. (Rawla et al., 2019)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2018, menjelaskan bahwa secara global terdapat 1,80 juta kasus baru kanker kolorektal yang di diagnosis dan 862.000 pasien meninggal karena kanker kolorektal. Di AS, sekitar 145.600 kasus kanker kolorektal terdiagnosis setiap tahun yang terdiri dari 1.014.200 kasus kanker usus besar dan sisanya adalah kanker rektal. Secara umum, 71% kanker kolorektal terjadi di usus besar dan 29% di rektum. Sekitar 50.000 pasien meninggal karena kanker kolorektal setiap tahun di AS. (Ahmed, 2020)

Secara keseluruhan risiko untuk mendapatkan kanker kolorektal adalah 1 dari 20 orang (5%). Di Indonesia, kanker ini menempati urutan ke-3, yang diakibatkan oleh perubahan pada diet orang Indonesia, baik sebagai konsekuensi peningkatan kemakmuran serta pergeseran ke arah cara makan orang barat (westernisasi) yang mengandung tinggi lemak tetapi rendah serat (MENKES,

2018). Data GLOBOCAN tahun 2020, insiden kanker kolorektal baru di Indonesia sebanyak 33.427 kasus atau sekitar 8,4% dari total 396.914 kasus kanker. (World Health Organization, 2020)

Walaupun metode terapi telah berkembang dengan baik, namun kanker kolorektal tetap menjadi penyebab kematian utama karena kanker. Meski kebanyakan pasien kanker kolorektal telah dilakukan operasi pengangkatan tumor serta menjalani pengobatan tambahan seperti radiasi dan kemoterapi, namun beberapa pasien dapat mengalami kekambuhan dan sering kali sel tumor resisten terhadap pengobatan (Li et al., 2014), selain itu juga invasi dan metastasis menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas kanker. (Kumar, Vinay., Abbas, Abul K., Aster, 2021)

Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFR) merupakan reseptor tirosin kinase (RTK) yang diekspresikan pada membran sel dan dapat distimulasi dan diaktifkan oleh sinyal ekstraseluler. (Dai S, 2019) Keluarga *Fibroblast Growth Factor Receptors* (FGFR) terdiri dari empat reseptor tirosin kinase transmembran: FGFR1, FGFR2, FGFR3 dan FGFR4, serta FGFR5 atau FGFR1 yang merupakan anggota keluarga kelima yang tidak memiliki domain tirosin kinase. (Chae YK., 2016; Ratti, M., 2023)

Masing-masing anggota berbeda satu sama lain dalam afinitas ligan dan distribusi jaringan mereka. (Chae YK, 2016), Ligan asli FGFR adalah Fibroblast Growth Factors (FGF) (Dai S , 2019). FGF adalah mitogen berspektrum luas dan mengatur berbagai fungsi seluler, termasuk migrasi, proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup. (Yang Li et al, 2020)

FGFR/FGF adalah jalur pensinyalan tirosin kinase yang memiliki peran mendasar dalam banyak proses biologis, termasuk perkembangan embrionik, regenerasi jaringan, proliferasi, diferensiasi sel dan angiogenesis. Semakin banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa jalur ini memainkan peranan penting dalam onkogenesis melalui amplifikasi gen, mutasi atau translokasi pada tumor dengan berbagai histologi. (Tiong, Kai Hung, et al 2013; Yang Li et al, 2020)

Berbagai penyimpangan pada jalur pensinyalan FGFR menyebabkan berbagai penyakit pada manusia, seperti sindrom craniosynostosis dan

dwarfisme bawaan, penyakit ginjal kronis (CKD), obesitas, resistensi insulin, dan berbagai tumor. (Yang Li et al, 2020)

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa penyimpangan pada FGFR berperan penting dalam patomekanisme berbagai kanker. Pengaktifan jalur pensinyalan FGFR terjadi apabila terbentuk ikatan antara FGF dan FGFR (dibantu oleh Proteoglikan heparan sulfat -HSPGs). Ikatan ini akan menginduksi dimerisasi reseptor yang memicu aktivasi FGFR. Aktivasi FGFR membawa kinase intraseluler ke dalam jarak yang dekat, memungkinkan mereka untuk saling mentransfosforilasi. Selanjutnya terjadi pembentukan berbagai kompleks untuk memulai transduksi sinyal hilir termasuk aktivasi kaskade PLC γ , MAPK, AKT, dan STAT. Pada akhirnya kaskade ini menstimulasi proliferasi sel, diferensiasi, angiogenesis, anti apoptosis dan metastasis. (Zhou WY, et al.2016)

Ada banyak laporan yang dipublikasikan mengenai ekspresi FGFR2 pada berbagai jenis kanker. Amplifikasi gen atau mutasi missense FGFR2 terjadi pada karsinoma lambung, paru-paru, payudara, ovarium, dan karsinoma endometrium serta melanoma.(Matsuda Yoko, et al. 2012)

Pada karsinoma kolorektal, Y. Sun et al melaporkan bahwa pensinyalan FGFR yang tidak normal menyumbang 31,03% dari semua pasien karsinoma kolorektal di Cina. (Y. Sun et al, 2020). Angka ini cukup tinggi, namun penelitian yang dilakukan oleh Hisateru Yasui dkk pada 389 pasien CRC di Jepang, menunjukkan hasil FGFR2 positif pada 2,9% pasien, sementara 16,2 % lainnya menunjukkan HER2 positif. (Yasui, Hisateru, et al.2022)

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penghambat FGFR selektif telah diuji dalam studi klinis untuk mengevaluasi efek terapeutiknya pada pasien, misalnya AZD4547, NVP- BGJ398 dan LY2874455. Sebagai contoh, terapi target pada jalur pensinyalan memegang peranan penting dalam praktik klinis dalam mengobati intrahepatic colangiocarcinoma dan beberapa uji klinis sementara berjalan untuk memeriksa keamanan dan efektifitas antiFGFR pada gaster, kolon dan karsinoma pankreas dengan berbagai hasil. (Ratti, M. Et al, 2023)

Ponatinib adalah TKI generasi ketiga baru yang digunakan pada leukemia

myeloid kronis dan leukemia limfositik akut positif- Philadelphia. Dovitinib adalah penghambat kuat beberapa reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam pertumbuhan tumor dan angiogenesis, termasuk FGFR1-3. Lucitanib adalah penghambat selektif oral, poten, dan selektif dari aktivitas tirosin kinase FGFR1-3. Pemigatinib adalah penghambat oral FGFR1-3 dengan efektifitas yang telah terbukti pada kolangiokarsinoma dan neoplasma mieloid / limfoid yang disebabkan oleh penyimpangan FGFR. Semua obat baru ini telah diuji untuk penghambatan FGFR termasuk pada pasien karsinoma kolorektal, tetapi pengembangan lebih lanjut dibatasi oleh toksisitasnya. (Ratti, M. Et al, 2023)

Melihat perkembangan terapi target dengan menggunakan inhibitor tirosin kinase, khususnya FGFR2 inhibitor pada berbagai keganasan, maka peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana ekspresi FGFR2 pada karsinoma kolorektal, apakah terdapat korelasi antara ekspresi FGFR2 dihubungkan dengan *grading* histopatologi, status invasi limfovaskular, dan metastasis ke kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal, sehingga diharapkan penelitian ini dapat memberi sumbangsih prediktif terapi dengan menggunakan terapi target FGFR2 inhibitor pada karsinoma kolorektal. Selain itu, penelitian ekspresi FGFR2 pada adenokarsinoma kolorektal belum pernah dilakukan menggunakan sampel di Makassar.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan ekspresi FGFR2 dengan *grading* histopatologi, ada tidaknya invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.5.1. TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan ekspresi FGFR2 dengan *grading* histopatologi, ada tidaknya invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal

1.5.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menentukan *grading* histopatologi adenokarsinoma kolorektal
2. Menentukan ada atau tidak ada invasi limfovaskuler pada adenokarsinoma kolorektal
3. Menentukan ada atau tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal
4. Menentukan ekspresi FGFR2 pada adenokarsinoma kolorektal berdasarkan *grading* histopatologi, invasi limfovaskuler dan metastasis ke kelenjar getah bening.
5. Menentukan hubungan ekspresi antara FGFR2 pada adenokarsinoma kolorektal dengan *grading* histopatologi, invasi limfovaskuler dan metastasis ke kelenjar getah bening.

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara ekspresi FGFR2 dengan *grading* histopatologi, ada tidaknya invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal, dimana:

1. Ekspresi FGFR2 lebih tinggi pada adenokarsinoma kolorektal *high-grade* dibandingkan adenokarsinoma kolorektal *low- grade*.
2. Ekspresi FGFR2 lebih tinggi pada adenokarsinoma kolorektal dengan invasi limfovaskular dibandingkan dengan ekspresi pada adenokarsinoma kolorektal tanpa invasi limfovaskular.
3. Ekspresi FGFR2 lebih tinggi pada adenokarsinoma kolorektal yang bermetastasis dibandingkan dengan ekspresi pada adenokarsinoma kolorektal yang tidak bermetastasis.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1.5.1. BIDANG AKADEMIK

1. Memberikan informasi ilmiah tentang peran FGFR2 pada karsinogenesis adenokarsinoma kolorektal
2. Meningkatkan pemahaman tentang peran FGFR2 dalam patogenesis invasi dan metastasis adenokarsinoma kolorektal
3. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam aspek pengembangan target terapi untuk adenokarsinoma kolorektal

1.5.2. BIDANG PENGEMBANGAN ILMU

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam aspek pengembangan target terapi untuk adenokarsinoma kolorektal

1.5.3. BIDANG PELAYANAN (APLIKASI KLINIK)

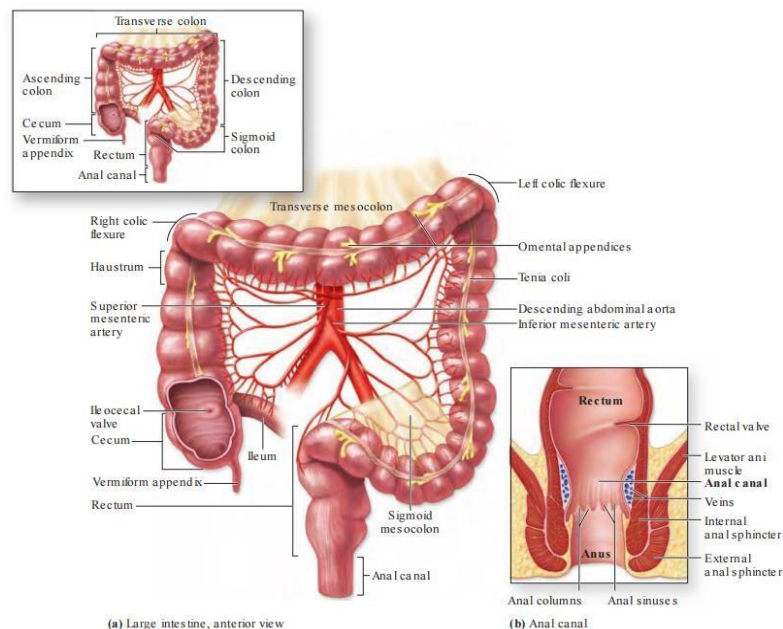
1. Sebagai faktor prediktif dan faktor prognostik tambahan untuk adenokarsinoma kolorektal
2. Sebagai pilihan terapi tambahan (target terapi) untuk adenokarsinoma kolorektal

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. ANATOMI DAN HISTOLOGI KOLOREKTAL

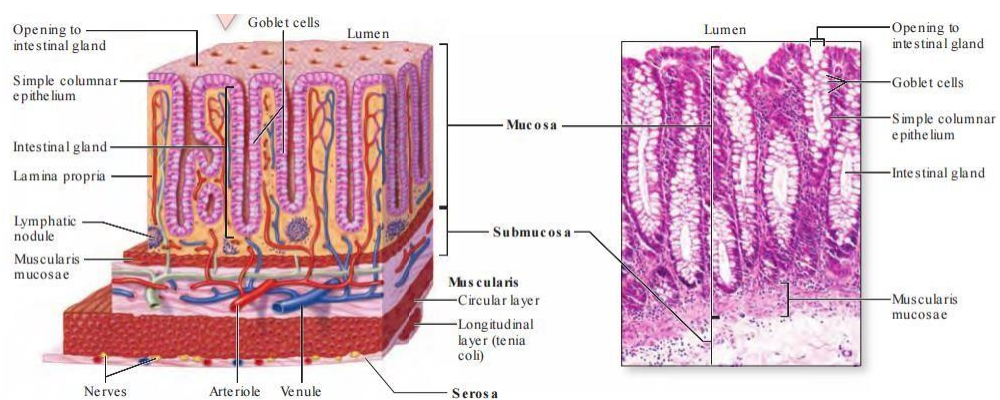
Usus besar atau bowel terdiri dari beberapa bagian yaitu sekum dengan katup ileocecal dan apendiks, kolon asendens, kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoid dan rektum- tempat tinja disimpan sebelum dikeluarkan. Usus besar memiliki diameter yang lebih besar (6-7 cm). Dinding usus besar berkerut menjadi serangkaian kantung besar yang disebut haustra. (Mescher, 2016). Kolon asenden dan kolon transversum bersama-sama disebut kolon proksimal, sedangkan kolon desenden dan sigmoid disebut kolon distal. (American Cancer Society, 2020)

Usus besar menyerap air dan elektrolit serta membentuk bahan yang tidak dapat dicerna menjadi tinja. (Mescher 2016) Setelah melewati usus halus (intestinal), limbah yang tersisa setelah melalui usus besar masuk ke rektum (6 inci atau 15 cm terakhir dari sistem pencernaan), disimpan di sana sampai melewati anus. Otot berbentuk cincin (sfingter) di sekitar anus mencegah feses keluar dan akan mengalami relaksasi saat buang air besar. (American Cancer Society, 2020)



Gambar 1. Anatomi normal kolorektal (Mescher, 2016)

Secara histologi, kolon dibagi menjadi 4 lapisan yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna (muskularis propria), dan serosa (atau, dalam rektum, jaringan perimuskular). Mukosa terdiri dari selapis sel epitel kolumnar yang melapisi kriptus, di bawahnya terdapat lamina propria, dan lapisan tipis otot polos yang disebut muskularis mukosa. Kriptus mukosa ini berorientasi sejajar satu sama lain dan tegak lurus dengan muskularis mukosa. (Arnold et al., 2015; Goldblum et al., 2018).



Gambar 2. Histologi normal kolorektal (Mescher, 2016)

Mukosa usus besar ditembus oleh kelenjar interstisial tubular. Kelenjar dan lumen usus dilapisi sel-sel absorptif dan sel-sel goblet. Sel-sel absorptif kolumnar atau kolonosit memiliki mikrovili tidak teratur dan celah interseluler lebar yang menandakan penyerapan cairan aktif. Sel goblet yang menghasilkan mukus pelumas menjadi semakin banyak sepanjang kolon dan rectum. Pada epitel kriptal bagian dalam juga mengandung sel-sel Paneth dan sel-sel endokrin. Sel-sel Paneth biasanya terbatas pada sekum dan kolon asendens, dan keberadaannya di distal kolon transversal menandakan metaplasia, biasanya karena cedera kronis. Sel punca epitel terletak di sepertiga bawah tiap kelenjar. (Arnold et al., 2015; Mescher, 2016)

Lamina propria kaya akan sel limfoid dan limfonodus yang sering meluas sampai ke dalam submukosa. Banyaknya MALT sehubungan dengan banyaknya populasi bakteri usus besar. Apendiks mempunyai sedikit atau tidak mempunyai fungsi absorptive, tetapi merupakan komponen penting MALT. Lamina propria

juga mengandung sel plasma, histiosit, dan sel mast yang tersebar dalam suatu jalinan dari serat kolagen, bundel otot polos, pembuluh darah, dan saraf. Sel ganglion intramukosal juga dapat dilihat, baik sendiri-sendiri atau dalam kelompok tetapi tidak mempunyai efek patologis yang signifikan. Pembuluh darah di lamina propria terdiri dari kapiler (didistribusikan secara teratur) dan pembuluh limfe (terbatas pada daerah tepat di atas muskularis mukosa). (Goldblum et al., 2018; Mescher, 2016)

Submukosa terdiri dari jaringan ikat yang longgar dengan konstituen sel mirip dengan lamina propria. Ini juga berisi pleksus saraf submukosa dari Meissner. (Goldblum et al., 2018)

Muskularis kolon mempunyai lapisan sirkular dan longitudinal dengan pleksus saraf myenterika Auerbach terletak di antaranya. Tetapi berbeda dengan usus halus, dimana serat-serat lapisan luar dari kolon tergabung dalam tiga pita memanjang yang disebut taenia coli. Kolon bagian intraperitoneal ditutupi serosa, yang ditandai dengan tonjolan kecil menggantung jaringan lemak. Serosa terdiri dari satu lapis sel mesotelial gepeng sampai kuboid dan jaringan fibroelastik. (Goldblum et al., 2018; Mescher, 2016)

Ujung distal dari saluran cerna adalah kanal anus, sepanjang 3-4 cm. Pada batas anorektal, pelapis mukosa rectum yang adalah epitel selapis silindris, digantikan oleh epitel berlapis gepeng. Mukosa dan submukosa kanal anus membentuk sejumlah lipatan memanjang, yaitu kolumna rektal. Dekat anus lapisan sirkular muskularis rektum membentuk sfingter ani interna. Defekasi melibatkan kerja volunteer otot dari sfingter ani eksterna. (Mescher, 2016)

Usus besar disuplai oleh cabang arteri mesenterika superior (dari sekum ke fleksura splenikus) dan arteri mesenterika inferior (distal dari fleksura splenikus). Bagian bawah dari rektum diirigasi oleh arteri rektal media dan inferior, yang merupakan cabang dari arteri iliaka interna. Drainase limfatik usus besar terutama melalui mesenterium ke dalam kelompok kelenjar getah bening parakolik yang terletak di sepanjang arkade marginal vaskular. Stasiun berikutnya adalah kelompok nodal intermediate (lebih proksimal, pada tingkat cabang arteri utama), kelenjar getah bening sentral atau utama (berdekatan dengan arteri mesenterika

superior dan inferior), dan seluruh rantai para-aorta. Drainase limfatik dari rektum adalah menuju nodus arteri mesenterika inferior, rantai hemoroidal superior, hipogastrik dan nodus iliaka utama. (Goldblum et al., 2018)

2.2. ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

Kanker kolorektal adalah kanker pada colon atau rektum yang bisa disebut sebagai kanker kolorektal, tergantung lokasinya (American Cancer Society, 2020). Kebanyakan kanker kolorektal adalah adenokarsinoma (tumor ganas epitelial pada usus besar yang menunjukkan diferensiasi kelenjar dan musinosa). (American Cancer Society, 2020; Nagtegaal et al., 2019)

Karsinoma kolorektal dibedakan menjadi tiga kelompok berdasarkan lokasinya, yaitu: sebelah kanan atau karsinoma kolon proksimal (termasuk sekum, kolon asenden, dan kolon transversum), karsinoma kolon sebelah kiri (lokasinya bisa dimana saja mulai dari fleksura splenik sampai di sigmoid), dan karsinoma rektal. Kebanyakan kanker kolorektal adalah sebelah kiri atau rektal. (Nagtegaal et al., 2019)

2.2.1. FAKTOR RESIKO

Kanker kolon dapat muncul secara sporadis (70%), kluster keluarga (20%) dan sindrom turunan (10%). Usia rata-rata diagnosis kanker kolon di atas 50 tahun dan sebagian besar terkait dengan faktor lingkungan, dan 20% sisanya merupakan kluster keluarga tanpa adanya sindrom turunan yang dapat diidentifikasi. Sindrom CRC yang paling sering diwariskan adalah poliposis adenomatosa familial (FAP) dan sindrom Lynch (kanker kolorektal non-poliposis herediter [HNPCC]). Sekitar 5% dari semua kanker CRC disebabkan oleh kedua sindrom yang diturunkan ini, tetapi sebanyak 10% hingga 15% pasien CRC lainnya akan membawa mutasi berisiko tinggi yang tidak terkait dengan FAP atau HNPCC. (Lotfollahzadeh S, et al. 2023, Molavi, 2018).

Riwayat pribadi atau keluarga dengan CRC, polip adenomatosa, dan polip dengan displasia vili atau tubulovili mengindikasikan risiko tinggi untuk terjadinya kanker primer CRC yaitu 3% hingga 5% pada 5 tahun atau bahkan lebih lama lagi

setelah reseksi sehingga memerlukan interval skrining yang lebih dekat. Riwayat keluarga sangat penting dalam penilaian risiko kanker kolorektal, terutama pada pasien yang lebih muda dari 50 tahun (Iacobuzio-Donahue et al., 2012). Setelah usia 55 tahun, pasien dengan riwayat keluarga tingkat pertama dengan kanker kolorektal hanya memiliki sedikit peningkatan resiko terkena kanker kolorektal dan kematian (Noffsinger, 2017). Resiko meningkat menjadi 100% pada pasien-pasien dengan FAP. (Nagtegaal et al., 2019)

Penyakit radang usus (IBD), terutama kolitis ulseratif, memiliki hubungan yang terkenal dengan kanker kolon, dengan perkiraan insiden 0,5% per tahun antara 10 dan 20 tahun setelah waktu diagnosis IBD dan 1% per tahun setelah itu mencapai probabilitas risiko 30% pada dekade keempat pasien dengan pankolitis. Penyakit Crohn dapat meningkatkan risiko kanker kolon, terutama jika terjadi di daerah *ileocolic*. (Lotfollahzadeh S., et al. 2023)

Di sebagian besar negara, kejadian kanker kolorektal lebih tinggi di antara penduduk perkotaan daripada di pedesaan, mungkin karena pengaruh makanan. Beberapa populasi pasien juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara status sosial (yang diukur dengan tingkat pendidikan tertinggi) dan risiko kanker kolorektal. (Noffsinger, 2017)

Usia masih tetap menjadi faktor risiko terpenting untuk perkembangan kanker kolorektal. Studi epidemiologi dan eksperimental menunjukkan bahwa pengaruh lingkungan memainkan peran utama dalam asal mula penyakit. Faktor risiko kanker kolorektal menurut *World Cancer Research Fund* adalah obesitas, aktivitas fisik, asupan daging merah, daging olahan, dan alkohol. Hubungan merokok dengan kanker kolorektal masih kontroversi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa merokok tembakau menyebabkan kanker kolorektal, dan hubungan ini tampaknya lebih kuat untuk kanker rektal. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015; Mármol I, et al., 2017)

Penderita kanker masa kanak-kanak yang menerima radiasi abdomen (lebih besar dari 30 Gy) berisiko terkena kanker kolorektal, dan skrining direkomendasikan 10 tahun kemudian atau pada usia 35 tahun. Penyakit lain yang

meningkatkan risiko kanker kolorektal lebih tinggi adalah diabetes melitus/resistensi insulin, fibrosis kistik, ureterosigmoidostomy, penyakit akromegali yang tidak terkontrol, dan transplantasi ginjal yang mengalami penekanan imun jangka panjang. (Lotfollahzadeh S.,et al.2023; Nagtegaal et al., 2019)

Diet tinggi sayuran, buah-buahan, dan biji-bijian telah dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kolorektal. Ada bukti yang menyatakan tentang peran serat makanan dalam mengurangi risiko kanker kolorektal. Mekanisme perlindungan oleh serat meliputi pengurangan waktu transit feses melalui usus, pengenceran karsinogen feses, pengaturan mikrobiota usus, pengikatan asam empedu karsinogenik, dan produksi asam lemak rantai pendek. Serat juga dapat menurunkan pH tinja, yang tampaknya bersifat melindungi. (Noffsinger, 2017)

Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa aspirin atau NSAID lain memiliki efek perlindungan. Hal ini konsisten dengan penelitian yang menunjukkan bahwa beberapa NSAID menyebabkan regresi polip pada pasien dengan FAP dimana rektum dibiarkan di tempatnya setelah kolektomi. Diduga efek ini dimediasi oleh penghambatan enzim cyclooxygenase-2 (COX-2), yang banyak diekspresikan dalam 90% karsinoma kolorektal dan 40% hingga 90% adenoma dan diketahui meningkatkan proliferasi epitel, terutama sebagai respons terhadap cedera. (Kumar et al., 2018)

2.2.2. PATOGENESIS

Transformasi epitel kolon normal menjadi lesi prakanker (adenoma) dan pada akhirnya menjadi karsinoma invasif memerlukan akumulasi mutasi genetik baik somatik (didapat) dan/atau *germline* (diturunkan). Teori karsinogenesis kolon menunjukkan evolusi mutasi klonal yang memberikan keuntungan *survival-immortality* sel dan memungkinkan untuk mengembangkan lebih banyak mutasi yang mendukung ciri khas kanker lainnya seperti proliferasi, invasi, metastasis, dan lain-lain. (Lotfollahzadeh S.,et al.2023)

Peningkatan akuisisi dan toleransi mutasi adalah ciri khas perkembangan karsinoma kolorektal, dan disebut sebagai ketidakstabilan genom. Ada dua bentuk

umum ketidakstabilan genom yang penting untuk perkembangan neoplasia kolorektal, yaitu ketidakstabilan kromosom (*chromosomal Instability* / CIN) dan ketidakstabilan mikrosatelit (*microsatellite instability* / MSI). Jalur penggerak ketiga dalam perkembangan karsinoma kolorektal adalah akumulasi gen *silencing* epigenetik (*CpG Island Methylator Phenotype* / CIMP). (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015; Mármol I, et al., 2017)

1. Ketidakstabilan kromosom (*Chromosomal Instability* / CIN)

CIN ditandai dengan peningkatan dan kehilangan kromosom yang terus-menerus, yang menyebabkan perubahan jumlah DNA somatik yang tinggi (*somatic copy number alterations* / SCNAs), dengan penguatan/ amplifikasi dan kehilangan/delesi DNA yang menghasilkan kelompok gen yang lebih kecil. CIN terjadi pada 70% hingga 80% karsinoma kolorektal dan merupakan jalur utama yang mendasari perkembangan adenoma- karsinoma konvensional. Perubahan genetik yang paling sering dan khas pada jalur adenoma-karsinoma kolorektal konvensional termasuk alterasi menjadi APC, KRAS, TP53, SMAD4, atau PIK3CA terjadi pada 84% jalur ketidakstabilan kromosomal ini. (Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

Kebanyakan alterasi APC adalah mutasi inaktif yang ditemukan pada 80% adenoma dan karsinoma, yang muncul sangat awal dalam urutan patogenesis dan memulai pembentukan adenoma. Agar adenoma berkembang, kedua salinan gen penekan tumor APC harus dinonaktifkan secara fungsional, baik melalui mutasi atau peristiwa epigenetik. APC adalah kunci regulator negatif dari β -catenin, sebuah komponen dari jalur persinyalan Wnt. Protein APC secara normal mengikat dan mempromosi degradasi β -catenin. Mutasi ini biasanya menyebabkan pemotongan protein APC, dengan penurunan kemampuan untuk langsung mendegradasi β -catenin dengan demikian melepaskan β -catenin dari regulasi fosforilasi oleh glikogen sintase kinase-3 β (GSK3 β) yang mengakibatkan akumulasi β -catenin pada inti, mengaktifkan transkripsi sejumlah target hilir lain, seperti cyclin D dan Myc dan menyebabkan pensinyalan abnormal melalui jalur Wnt. Ini diikuti dengan mutasi tambahan, termasuk aktivasi mutasi KRAS, yang juga mendorong pertumbuhan dan mencegah apoptosis. Studi microarray terbaru

menunjukkan bahwa profil transkripsi dari aktivasi β -catenin menyerupai program stem sel dari kriptas usus. APC juga terlibat dalam interaksi sitoskeletal, dan, meskipun peran potensial paling penting dalam tumorigenesis belum didefinisikan secara tepat, APC telah langsung diimplikasikan dalam adhesi sel-sel, migrasi, segregasi kromosom (stabilitas genom), dan apoptosis. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

Bukti lebih lanjut tentang pentingnya abnormalitas pensinyalan Wnt pada tumorigenesis kolorektal dibuktikan dengan adanya mutasi pada gen β -catenin (CTNNB1) pada beberapa tumor yang tidak memiliki mutasi APC. Berbeda dengan mutasi APC yang tidak aktif, mutasi CTNNB1 residu asam amino target yang terintegrasi dengan fosforilasi, mengakibatkan aktivasi onkogenik dari pensinyalan Wnt. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

Mutasi *KRAS* ditemukan pada 40% dari adenoma dan kanker pada lokasi spesifik (kodon 12, 13, 61, dan lainnya), aktivasi onkoprotein *KRAS* dengan mengurangi atau menonaktifkan aktivitas enzimatis GTPase intrinsiknya, sehingga menahan protein dalam keadaan aktif terikat GTP. Hal ini mengirimkan sinyal konstitutif melalui jalur pensinyalan proliferasi RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK), yang dapat mengaktifkan mutasi *BRAF*. Selain itu, *KRAS* juga dimasukkan ke dalam jalur penekanan apoptosis PI3K, yang juga dapat diaktifkan oleh mutasi pada *PIK3CA* atau *PTEN*. Progresi neoplastik juga dikaitkan dengan mutasi tumor suppressor gen lain, yaitu *SMAD2* dan *SMAD4*, yang merupakan efektor sinyal TGF- β . Secara normal, sinyal TGF- β menghambat siklus sel, maka kehilangan gen ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019)

Gen penekan tumor *TP53*, yang mengkode P53, kadang-kadang disebut penjaga genom, karena responnya terhadap kerusakan DNA dan stres lainnya dengan menginduksi penghentian siklus sel melalui p21, sehingga memberi kesempatan untuk memperbaiki DNA yang rusak, atau menginduksi apoptosis melalui BAX (dan protein lain) ketika terjadi kerusakan DNA yang lebih berat. Mutasi yang menonaktifkan fungsi p53 ditemukan pada 60% kanker, dan mutasi ini sering terjadi pada tahap akhir perkembangan adenoma-karsinoma pada

kanker sporadik, meskipun dapat terjadi lebih awal pada karsinogenesis yang berhubungan dengan penyakit inflamasi usus. Hilangnya fungsi gen TP53 dan gen supresor tumor yang lain sering disebabkan oleh delesi kromosom, yang dapat disimpulkan bahwa instabilitas kromosom merupakan penanda dari APC/ β -catenin pathway. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019)

2. Ketidakstabilan mikrosatelit (*microsatellite instability* / MSI)

Ketidakstabilan mikrosatelit (*microsatellite instability* / MSI) terjadi karena defek dalam perbaikan ketidakcocokan DNA (*DNA mismatch repair* / MMR) mempengaruhi sejumlah besar gen. MSI ditandai dengan perubahan yang tersebar luas dalam ukuran urutan DNA berulang, yang terjadi pada sekitar 10% hingga 15% dari karsinoma kolorektal. Mutasi ini umumnya diam, karena mikrosatelit biasanya berada di daerah nonkode, tetapi urutan mikrosatelit lainnya terletak di daerah pengkodean atau promotor gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel, seperti yang mengkode reseptor TGF- β tipe II dan protein pro apoptosis BAX. Karena TGF- β menghambat proliferasi sel epitel kolon, reseptor TGF- β tipe II mutan dapat berkontribusi dalam pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, sementara kehilangan BAX dapat meningkatkan kelangsungan hidup klon yang abnormal secara genetik. Dalam subset kanker usus besar dengan ketidakstabilan mikrosatelit, ada yang tidak mengalami mutasi pada enzim perbaikan ketidakcocokan DNA. Tumor ini menunjukkan hipermetilasi fenotip pulau CpG. Pada tumor ini, daerah promotor MLH1 biasanya mengalami hipermetilasi sehingga mengurangi ekspresi MLH1 dan fungsi perbaikan. Ini adalah karakteristik dari banyak karsinoma kolorektal yang timbul pada neoplastik bergerigi (*serrated*). MSI juga merupakan mekanisme yang mendasari perkembangan kanker sindrom Lynch, yang disebabkan oleh cacat bawaan pada DNA MMR. Pada sindrom Lynch, MSI berkembang dalam adenoma konvensional dan mendorong perkembangan cepat menjadi kanker. (Kumar et al., 2018; Nagtegaal et al., 2019; Odze & Goldblum, 2015)

3. CpG island methylator phenotype (CIMP)

CIMP adalah akuisisi yang tersebar luas dari hipermetilasi dinukleotida CpG di daerah promotor gen. Disebut sebagai perubahan epigenetik (karena tidak mengubah urutan DNA), ini merupakan mekanisme utama dari inaktivasi gen penekan tumor seperti TP16, CDHI, dan MLH1. Metilasi pulau CPG yang tersebar luas disini berbeda dengan metilasi yang sangat terbatas yang terjadi di sebagian besar karsinoma kolorektal, dan ini dikenal sebagai CIMP frekuensi tinggi (CIMP-H). CIMP-H adalah gambaran karakteristik dari karsinoma kolorektal yang muncul di jalur bergerigi (*serrated pathway*), dan muncul di 20% hingga 30% karsinoma kolorektal, termasuk hampir semua kanker yang juga mempunyai *silencing* hipermetilasi MLH1. Genetik yang mendasari dasar fenotipe CIMP-H kurang dipahami, tapi ada bukti bahwa faktor genetik dan paparan lingkungan (misalnya, merokok, penghentian estrogen) mungkin terkait dengan perkembangan karsinoma pada jalur bergerigi (*serrated pathway*). Sebuah hipotesis kerja berkembang dimana faktor genetik dan epidemiologi berkontribusi pada kejadian metilasi abnormal polip bergerigi kolon kanan dan mempengaruhi untuk terjadinya *silencing* metilasi dari MLH1, MGMT, dan gen penting lainnya. Mungkin kejadian ini mendorong perkembangan dari displasia menjadi adenokarsinoma. Karsinoma yang berkembang ini disebut sebagai adenokarsinoma "bergerigi" dan sering ditemukan fenotipe molekuler MSI-H atau CIMP-H, atau keduanya. (Odze & Goldblum, 2015)

Untuk meningkatkan hasil klinis dan prognosis pasien, sangat penting untuk mengeksplorasi lebih lanjut mekanisme molekuler tumorigenesis dan perkembangan serta mengembangkan pendekatan terapeutik baru untuk mengobati CRC. (Pjao li et al 2019)

2.2.3. MANIFESTASI KLINIK & METASTASIS

Gejala yang sering muncul pada pasien karsinoma kolorektal termasuk perubahan pola defekasi yang persisten, anemia dan hematokezia, nyeri perut, sembelit, perut kembung, atau tenesmus (untuk lesi rektosigmoid). Kanker kolon kanan lebih kecil kemungkinannya terkait dengan gejala obstruktif karena

kandungan tinja cair di kolon proksimal dan kaliber lumen lebih besar. Tumor kolon cecal dan ascending juga memiliki rata-rata kehilangan darah harian empat kali lebih tinggi daripada tumor di lokasi kolon lain. Oleh karena itu, kelemahan, malaise, kelelahan, dan penurunan berat badan pada pasien tersebut dapat terjadi akibat anemia defisiensi besi. Gagal jantung atau angina pektoris mungkin merupakan gejala yang muncul pada pasien anemia. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Perubahan kebiasaan buang air besar mempengaruhi 22% sampai 58% pasien dengan karsinoma kolorektal dan paling sering terjadi ketika neoplasma muncul di usus besar kiri. Perubahannya seringkali minimal, tetapi progresif, dan termasuk diare dan sensasi pengosongan rektal yang tidak lengkap atau inkontinensia. Saat tumor tumbuh dan semakin mengelilingi dinding usus, kaliber tinja menurun dan sembelit, obstipasi, dan tanda-tanda obstruksi usus lainnya muncul. (Noffsinger, 2017)

Banyak pula pasien yang tanpa gejala yang terdiagnosa saat skrining melalui pemeriksaan darah samar feses atau melalui endoskop. Evaluasi dengan endoskop dapat memperlihatkan gambaran karsinoma kolorektal dan lesi-lesi prekursor pada permukaan mukosa usus besar. (Nagtegaal et al., 2019)

Antigen karsinoembrionik (CEA) adalah antigen terkait glikokaliks yang telah terdeteksi dalam serum 72% -97% pasien dengan karsinoma kolorektal. Antigen ini akan hilang setelah reseksi tumor dan muncul kembali jika terjadi kekambuhan atau metastasis. Nilai yang lebih tinggi ditemukan pada tumor yang telah menyebar ke luar dinding usus, disineoplasma berdiferensiasi buruk, dan pada tumor yang berhubungan dengan invasi angiolimfatik dan perineurial. Tes ini seringkali negatif pada stadium awal karsinoma kolorektal dan karena itu tidak efektif sebagai alat skrining. Kegunaan utamanya terletak pada pemantauan terapi, dalam deteksi dini metastasis, dan sebagai indikator untuk tinjauan kedua pembedahan. (Goldblum et al., 2018)

Di negara berisiko rendah, karsinoma sekum dan kolon asendens terjadi lebih sering daripada karsinoma kolon kiri, sedangkan di negara berisiko tinggi,

karsinoma kolorektal lebih sering muncul di daerah rektosigmoid, distribusi serupa juga terlihat pada Amerika Serikat.(Noffsinger, 2017)

Penyebaran adenokarsinoma kolorektal dapat terjadi intramural atau intraluminal, yaitu melalui invasi perineural, limfatik dan atau vena; melalui penyebaran langsung ke struktur di dekatnya; melalui kavum peritoneal dan membran serosa; atau pun melalui implantasi pada luka operasi dan tempat anastomosis. (Noffsinger, 2017) Invasi limfatik, yaitu adanya sel tunggal atau kelompok sel tumor di saluran limfatik yang merupakan faktor risiko morfologis untuk adanya metastasis kelenjar getah bening. (Nagtegaal et al., 2019) Penyebaran melalui pembuluh limfatik adalah jalur paling umum untuk penyebaran awal karsinoma. (Kumar, Vinay.,Abbas, Abul K., Aster, 2021) Invasi vaskular dapat disubklasifikasikan menurut lokalisasi yaitu di dalam dinding usus (invasi vaskular intramural dan di luar dinding usus atau ektramural. (Nagtegaal et al., 2019)

Pasien dengan karsinoma kolorektal sering mengalami metastasis jauh. Tempat paling umum dari metastasis karsinoma kolorektal adalah kelenjar getah bening regional dan hati. Hati adalah tempat utama dari metastasis hematogen, diikuti oleh paru. Metastasis hati terjadi pada saat diagnosis pada 15% sampai 25% pasien dan akan berkembang pada 60% pasien dengan penyakit progresif. Insiden metastasis bervariasi dengan ukuran dan lokasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening regional. Secara keseluruhan, 75% hingga 77% dari metastasis jauh melibatkan hati, 5% hingga 50% melibatkan paru, dan 5% hingga 8% melibatkan otak. Pasien dengan metastasis hati mungkin menunjukkan metastasis sekunder ke kelenjar getah bening yang mengalir ke hati. (Goldblum et al., 2018; Noffsinger, 2017) Karsinoma rektal bermetastasis ke tulang lebih sering daripada karsinoma kolon melalui drainase vena, karena tumor rektal terletak berdekatan dengan pleksus vena paravertebral. Distribusi metastasis tulang terutama ke tulang belakang, diikuti oleh panggul. Pasien dengan tumor tersembunyi mungkin awalnya datang dengan metastasis tulang. (Noffsinger, 2017)

2.2.4. GAMBARAN MAKROSKOPIK DAN HISTOPATOLOGI

Gambaran makroskopik karsinoma kolorektal bervariasi, dengan tipe endofitik dan eksofitik, dan berbagai derajat fibrosis. Tumor besar eksofitik, dan polypoid adalah yang paling banyak dan sering terjadi di sekum, jarang menyebabkan obstruksi, dan sering menjadi cukup besar sebelum terjadinya gejala klinis. Tipe yang biasa ditemukan yaitu dengan ulserasi dengan tepi yang tidak rata meluas ke sekeliling kolon. Karsinoma kecil berukuran diameter 1 sampai 2 cm, biasanya berwarna merah, granular, lesi seperti kancing yang secara variatif terangkat di atas permukaan mukosa yang berwarna kecokelatan, dan seringkali berbatas tegas. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Adenokarsinoma yang timbul di kolon transversal dan desendens biasanya menjadi infiltratif dan ulserasi, menghasilkan tumor annular dan konstiksi, memberi gambaran khas berupa lesi “*apple-core*” pada studi barium. Secara makroskopik, lesi ini tampak bulat tidak teratur, dengan tepi yang menonjol, warna merah muda atau putih pucat dan cekung di tengah. Usus biasanya melebar di bagian proksimal tumor. Tumornya keras karena reaksi stroma desmoplastik. Nekrosis sentral dan ulserasi tumor transmural dapat menyebabkan perforasi dan peritonitis. (Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Karsinoma kolorektal infiltrasi difus jarang terjadi, tetapi bila terjadi, mereka mengubah usus besar menjadi tabung yang kaku menyerupai *gastric linitis plastica*. Pola pertumbuhan lainnya adalah karsinoma yang datar atau superfisial yang baru dikenali, yang timbul dari adenoma datar. Karsinoma ini sering muncul sebagai plak datar pada permukaan mukosa dengan invasi intramural yang luas. (Noffsinger, 2017; Odze & Goldblum, 2015)

Mayoritas (90-95%) dari seluruh karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma. Ciri khasnya adalah adanya invasi melalui muskularis mukosa ke dalam submukosa. Meskipun kebanyakan kasus di diagnosis sebagai adenokarsinoma NOS, beberapa subtype histopatologi dapat dibedakan dengan karakteristik klinik dan molekular yang spesifik. (Nagtegaal et al., 2019; Noffsinger, 2017). Yang termasuk ke dalam subtype dari adenokarsinoma kolon yaitu *Serrated adenocarcinoma*, *adenoma-like adenocarcinoma*, *micropapillary*

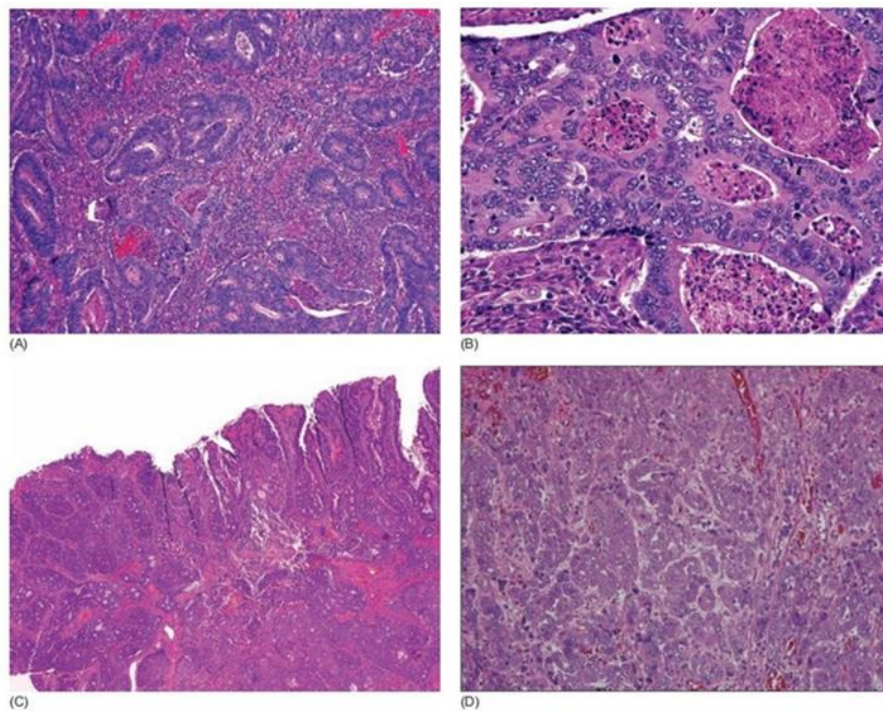
adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma signet-ring cell carcinoma, medullary adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma carcinoma, undifferentiated, NOS, carcinoma with sarcomatoid component. (Nagtegaal et al., 2019)

2.2.5. GRADING DAN PROGNOSIS

Grading karsinoma kolorektal berdasarkan pada bentukan kelenjar (WHO, 2019) yaitu *low grade* (diferensiasi baik sampai sedang) dan *high grade* (diferensiasi jelek) tumor. (Nagtegaal et al., 2019)

- Tumor diferensiasi baik: Lebih dari 95% tumor mempunyai bentuk kelenjar yang regular, kistik, atau tubular dengan lumen yang terbuka. Terdiri dari sel-sel tumor kuboid atau kolumnar dengan sitoplasma eosinofilik atau jernih dengan jumlah yang bervariasi. Inti selnya vesikuler dengan kromatin kasar. (Damjanov & Fan, 2013)
- Tumor diferensiasi sedang: Bentukan kelenjar 50-95% dari tumor. Sel tumor pada area yang tidak berbentuk kelenjar mungkin tersusun dalam kelompok-kelompok yang ireguler atau sarang-sarang solid. Daerah dengan bentukan kelenjar bisa memperlihatkan pola kribriiform atau inti yang berlapis-lapis. (Damjanov & Fan, 2013)

- Tumor berdiferensiasi jelek: Bentuk kelenjar kurang dari 50% massa tumor. Kebanyakan sel neoplastik tersusun dalam lembaran solid, sarang-sarang, atau pita-pita. Kelenjar mempunyai bentuk yang jelek, dan sel-sel tumor sangat pleomorfik. Dapat ditemukan sel-sel tunggal yang menginvasi jaringan di dekatnya dan dapat menunjukkan bentuk morfologi sel *signet ring*. (Damjanov & Fan, 2013)



Gambar 3. Adenokarsinoma kolorektal *low-grade* (A-B), Adenokarsinoma *high grade* (C–D) (Lamps et al., 2016)

Sistem staging TNM, yang diadopsi oleh UICC (*Union International Center Cancer*) dan AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), sekarang paling banyak digunakan di Amerika Utara. Klasifikasi TNM didasarkan pada kedalaman invasi tumor ke dinding usus, perluasan ke struktur yang berdekatan, dan jumlah kelenjar getah bening regional yang terlibat, serta ada atau tidaknya metastasis jauh. Klasifikasi TNM berlaku untuk stadium klinis dan patologis. (Noffsinger, 2017)

Banyak faktor yang mempengaruhi prognosis pasien karsinoma kolorektal, termasuk adanya penyakit yang sudah ada sebelumnya seperti sindrom herediter (misalnya, poliposis adenomatosa familial atau sindrom Lynch) dan penyakit radang usus (misalnya kolitis ulserativa atau penyakit Crohn), juga, karakteristik

pertumbuhan tumor, termasuk adanya invasi vaskular atau limfatik (baik mural maupun ektramural), ukuran dan derajat tumor, dan metode dan tingkat pengobatan. Jenis kelamin pasien, lokasi tumor di dalam usus besar, dan adanya perforasi atau obstruksi juga mempengaruhi prognosis. Metastasis ke peritoneum, kelenjar limfe, dan liver adalah penyebab kematian utama pada kanker kolorektal (Noffsinger, 2017; K. Wang et al., 2018)

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa penetrasi peritoneum visceral (keterlibatan serosa) menjadi indikator prognostik merugikan yang penting. Namun, kadang sulit untuk menentukan status keterlibatan peritoneal dalam beberapa kasus. Keterlibatan kelenjar getah bening regional (N) juga merupakan parameter prognostik kritis. Setidaknya harus ada 10 (dan idealnya 12) kelenjar getah bening diperiksa pada spesimen yang belum menjalani terapi neoadjuvant. Beberapa telah menemukan rasio kelenjar getah bening yang terkena dengan jumlah total kelenjar getah bening menjadi faktor prognostik penting. Adekuasi eksisi bedah juga merupakan faktor prognostik yang penting. (Goldblum et al., 2018)

2.3. FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTORS (FGFR)

Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFR) merupakan reseptor tirosin kinase (RTK) yang diekspresikan pada membran sel dan dapat distimulasi dan diaktifkan oleh sinyal ekstraseluler. (Dai S, 2019) Keluarga FGFR terdiri dari empat reseptor tirosin kinase transmembran, yaitu FGFR1, FGFR2, FGFR3 dan FGFR4, dan FGFR5 atau FGFR1 yang merupakan anggota keluarga kelima yang tidak memiliki domain tirosin kinase. (Chae YK., 2016; Ratti, M., 2023)

Masing-masing anggota berbeda satu sama lain dalam afinitas ligan dan distribusi jaringan mereka dengan variasi pada penyambungan FGFR1-3 yang menyebabkan timbulnya beberapa keragaman tambahan. (Chae YK., 2016; Ratti, M., 2023)

Meskipun FGFR5 secara struktural mirip dengan FGFR lainnya, ia

tidak memiliki domain tirosin kinase protein intraseluler, yang digantikan oleh ekor intraseluler pendek yang kaya histidin. Karena tidak adanya domain tirosin kinase, FGFR5 tidak dapat memberi sinyal melalui transautofosforilasi (seperti FGFR lainnya), dan karenanya tidak berfungsi sebagaimana FGFR lainnya. Sebaliknya, FGFR5 diusulkan untuk bertindak sebagai reseptor umpan yang mengikat ligan FGF dan menjauhkannya dari FGFR konvensional. (Tiong, Kai Hung, 2013)

Ada tujuh isoform FGFR (1b, 1c, 2b, 2c, 3b, 3c dan 4) karena adanya penyambungan alternatif pada domain mirip Ig-III, dengan kekhususan pengikatan ligan yang berbeda. (Zhou WY, 2016)

Ligan asli FGFR adalah faktor pertumbuhan fibroblast/ *Fibroblast Growth Factor* (FGF). (Dai S., 2019) FGF adalah faktor pertumbuhan polipeptida yang bekerja dengan aktivasi beberapa reseptor tirosin kinase spesifik. FGF berperan dalam banyak proses seperti perkembangan embrio, morfogenesis, migrasi, diferensiasi, proliferasi sel, kelangsungan hidup, migrasi, dan angiogenesis. FGF bekerjasama dengan heparin atau heparin sulfat proteoglikan (HSPG) untuk mengaktifkan FGFR yang akhirnya mengarah ke berbagai respons seluler yang diinduksi oleh FGF. Mutasi fungsional pada FGFR menyebabkan pensinyalan FGFR yang menyimpang yang diidentifikasi pada berbagai jenis penyakit manusia, seperti sindrom craniosynostosis dan dwarfisme bawaan, penyakit ginjal kronis (CKD), obesitas, resistensi insulin, dan berbagai keganasan seperti limfoma, kanker prostat dan kanker payudara serta keganasan lainnya. (Sisir Nandi et al., 2016; Yang Li et al., 2020;)

Ekspresi FGF dikendalikan pada tingkat transkripsi, stabilitas mRNA, dan translasi. FGF adalah kontributor utama perkembangan embrionik. FGF membantu dalam pembentukan sumbu tubuh primer, ekstremitas dan struktur lainnya. Aktivitas FGF tergantung pada koordinasi fungsi seluler mendasar (seperti kelangsungan hidup, replikasi dan motilitas) melalui efek pada ekspresi gen dan sitoskeleton. FGF merupakan keluarga terbesar dari

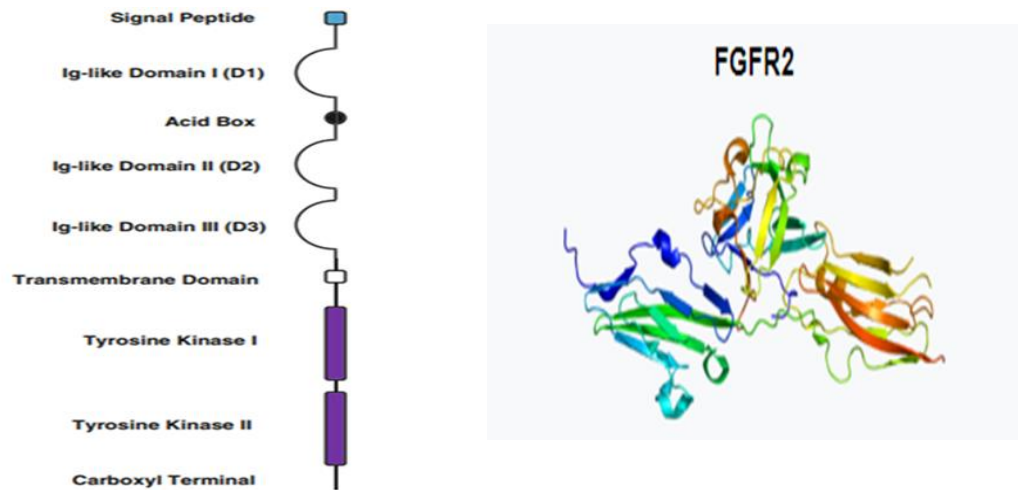
ligan faktor pertumbuhan, yakni terdiri dari 22 anggota. Ada 48 isoform FGFR yang berbeda yang bervariasi dalam sifat pengikatan ligan dan domain kinase. Setiap reseptor dapat diaktifkan oleh beberapa FGF dan dalam banyak kasus satu FGF dapat diaktifkan lebih dari satu reseptor. (Sisir Nandi et al., 2016)

Berdasarkan urutan homologi dan filogeni, 18 FGF mamalia kanonik dibagi menjadi enam subfamili, yaitu lima subfamili parakrin dan satu subfamili endokrin. Lima subfamili parakrin terdiri dari subfamili FGF1 (FGF1 dan FGF2), subfamili FGF4 (FGF4, FGF5, dan FGF6), subfamili FGF7 (FGF3, FGF7, FGF10, dan FGF22), subfamili FGF8 (FGF8, FGF17, dan FGF18), dan subfamili FGF9 (FGF9, FGF16, dan FGF20). Subfamili FGF19 (FGF19, FGF21, dan FGF23) memberi sinyal secara endokrin. (Xie Y, et al 2020).

Koreseptor kaskade FGF/FGFR termasuk heparan sulfat proteoglikan (HSPG) (untuk FGF parakrin) dan Klotho (untuk FGF endokrin). (Xie Y, et al 2020).

FGFR / *FGF signaling pathway* adalah jalur pensinyalan tirosin kinase yang memiliki peran mendasar dalam banyak proses biologis, termasuk perkembangan embrionik, homeostasis dan regenerasi jaringan serta angiogenesis. Jalur pensinyalan ini juga memainkan peranan penting dalam berbagai fungsi sel, termasuk proliferasi, diferensiasi, apoptosis dan migrasi. (Tiong, Kai Hung et al., 2013; Zhou WY et al., 2016))

2.3.1. STRUKTUR FGFR



Gambar 4 Struktur dasar FGFR

(Tiong, Kai Hung.,2013)

Setiap FGFR terdiri dari tiga domain imunoglobulin ekstraseluler (Ig) (D1-D3), *acid box*, heliks transmembran tunggal, domain tirosin kinase terpisah intraseluler (TK1 dan TK2). (Tiong, Kai Hung,et al 2013; Dai S, et al., 2019; Sisir Nandi et al., 2016). *Acid box* terdiri dari 30 serin residu dan menghubungkan D1 dan D2. *Acid box* diperlukan untuk mengikat kation bivalen untuk interaksi optimal antara FGFR dan heparan proteoglikan sulfat (HSPG). D2 dan D3 membentuk kantong pengikatan ligan dan memiliki domain berbeda yang mengikat FGF dan HSPG. Domain transmembran memfasilitasi transduksi sinyal dari domain ekstraseluler ke domain intraseluler. Lanjutan dari membran sitoplasma adalah daerah juxtamembran, diikuti oleh domain tirosin kinase yang terbelah, dan berakhir pada ekor COOH. (Tiong, Kai Hung et al., 2013; Sisir Nandi et al., 2016; Turner N et al., 2010)

2.3.2. AKTIVASI DAN PENSINYALAN FGFR

Ikatan antara FGF dan FGFR (dibantu oleh Proteoglikan heparan sulfat HSPGs) menginduksi dimerisasi reseptor yang memicu aktivasi FGFR. (Zhou WY

et al., 2016)

Aktivasi FGFR membawa kinase intraseluler ke dalam jarak yang dekat, memungkinkan mereka untuk saling mentransfosforilasi. Selanjutnya terjadi pembentukan berbagai kompleks untuk memulai transduksi sinyal hilir termasuk aktivasi kaskade PLC γ , MAPK, AKT, dan STAT. (Zhou WY et al.,2016)

Yang unik dari kompleks pensinyalan FGFR adalah FGFR substrate 2 (FRS2), protein adaptor yang berikatan dengan fosfotyrosin spesifik pada domain intraseluler dari dimer FGFR aktif. FRS2 itu sendiri terfosforilasi oleh FGFR dan berfungsi sebagai tempat penambatan untuk kompleks adaptor Grb2-Sos yang mengaktifkan jalur RAS / RAF / MAPK. FRS2 terfosforilasi juga merekrut protein pengikat terkait GRB2 (GAB1), yang mengaktifkan PI3K. (Aphrothiti J. Hanrahan et al., 2014; Turner N et al., 2010)

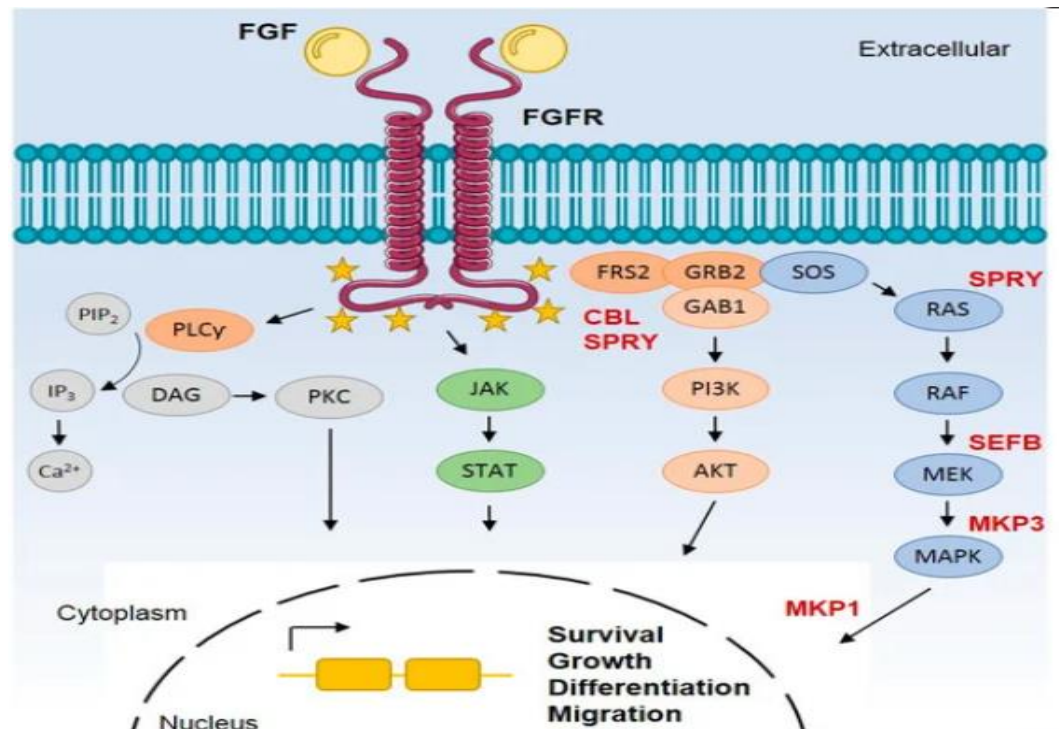
Residu fosfotirosin di daerah terminal karboksil FGFR memberikan ikatan selektif dan kuat ke Src molekul yang mengandung domain homolog 2 (SH2), seperti fosfolipase C γ (PLC γ). Interaksi ini menyebabkan hidrolisis fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP2) untuk menghasilkan dua efektor, inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) dan diasilgliserol (DAG). Akumulasi IP3 selanjutnya merangsang pelepasan kalsium dari penyimpanan internal, sedangkan DAG memediasi aktivasi protein kinase C (PKC) dan target hilir lainnya seperti jalur Ras / Mek / MAPK. (Tiong, Kai Hung et al., 2013; Aphrothiti J. Hanrahan et al., 2014; Turner N et al., 2010)

Protein aksesori seperti protein adaptor B (Shb) yang mengandung domain SH2 dan kolagen yang mengandung domain SH2 (Shc) juga berinteraksi dengan FGFR untuk memfasilitasi sinyal transduksi. Shb2 berikatan dengan tirosin 766 di FGFR2 untuk memfasilitasi fosforilasi FRS2 untuk aktivasi selanjutnya dari jalur Ras / MEK / MAPK. Mirip dengan Shp2, Shc adalah molekul perantara yang memediasi perakitan FGFR dan Grb2-SOS kompleks, juga untuk mengaktifkan jalur Ras / Raf / Mek / MAPK. Shc secara eksklusif memiliki lokalisasi yang sama dengan FGFR2 di membran plasma dan kompartemen membran intraseluler. Lokalisasi Shc dan stabilisasi pengikatan domain SH2-nya ke FGFR2 adalah dikaitkan dengan keberadaan domain pengikatan fosfotirosin. (Tiong, Kai Hung,et

al 2013; Katoh, M., 2013; Turner N et al., 2010)

FGFR juga berikatan dengan transduser sinyal dan aktivator transkripsi/*Signal transducer and activator of transcription* (STAT) dan ribosomal protein S6 kinase 2 (RSK2). Interaksi antara FGFR dan STAT adalah pertama kali diamati dalam studi polimorfisme, di mana mutasi titik-K650E dari FGFR3, dan isoform FGFR lainnya, menyebabkan aktivasi konstitutif dari FGFR dan STAT. STAT3 selanjutnya mengikat Tyr677 terfosforilasi dari FGFR. Selain itu, tirosin aktivasi STAT3 membutuhkan ekspresi berlebih dari FGFR1 atau FGFR2 (Tiong, Kai Hung et al., 2013; Turner N et al., 2010).

Mekanisme kontrol umpan balik negatif dari FGFR hanya dipahami sebagian. Setelah reseptor teraktivasi diinternalisasi, menghasilkan degradasi atau daur ulang reseptor, dalam proses yang sebagian dikendalikan oleh monoubiquitylation yang dimediasi Cbl. Pensinyalan MAPK, khususnya pensinyalan eRK1 dan eRK2, telah terbukti memfosforilasi FRS2 pada banyak residu serin dan / atau treonin, menghambat perekrutan GRb2. Pensinyalan hilir bisa jadi dilemahkan melalui induksi fosfatase MAPK seperti MAPK fosfatase 3 (MKP3), protein Sprouty (SPRy) dan anggota keluarga SeF yang memodulasi pensinyalan reseptor di beberapa titik dalam kaskade transduksi sinyal. MKP3 mendefosforilasi eRK1 dan eRK2 untuk melemahkan pensinyalan MAPK, dan SPRy protein dianggap berfungsi baik secara dominan maupun negatif, dengan bersaing untuk pengikatan GRb2 dan selanjutnya mencegah aktivasi RAS yang dimediasi SoS, atau secara langsung mengikat RAF dan memblokir pensinyalan MAPK berikutnya. Demikian pula, SeF dapat berfungsi pada berbagai tingkatan dan memiliki bentuk transmembran yang dapat berinteraksi langsung dengan FGFR; baik bentuk transmembran dan varian sambungan yang terbatas pada sitoplasma tampaknya mampu menghambat fosforilasi eRK. (Turner, N., 2010)



Gambar 5 Fisiologi Jalur pensinyalan FGF/FGFR

(Pacini, L et al, 2021)

2.3.3. DEREGLASI PENSINYALAN FGFR PADA BERBAGAI KANKER

Ada beberapa mekanisme yang diusulkan untuk onkogenesis terkait FGFR, yakni:

1. Aktivasi atau *driver mutation* yang menghasilkan pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel;
2. Neo-angiogenesis; dan
3. Resistensi yang didapat dari terapi kanker lainnya. (Chae YK, et al. 2017)

Ekspresi berlebih reseptor dapat merupakan hasil dari amplifikasi gen atau perubahan dalam pemrosesan pasca-transkripsi. Mutasi titik dapat mengakibatkan aktivasi reseptor konstitutif atau penurunan sensitivitas terhadap pengikatan ligan. Translokasi dapat menghasilkan protein fusi dengan aktivitas konstitutif. Dan peralihan isoform (*isoform switching*) dan penyambungan alternatif dapat mengurangi spesifisitas terhadap FGF. Berbagai penyimpangan onkogenik utama

ini yang menyebabkan FGFR menjadi target terapi yang ideal untuk mengobati berbagai jenis keganasan. (Chae YK et al., 2017)

Amplifikasi gen adalah penyimpangan gen FGFR2 yang paling sering di antara kanker saluran cerna, dengan perbedaan antara stadium awal dan stadium lanjut: di antara stadium awal, amplifikasi FGFR2 dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar (stadium T) dan penyebaran kelenjar getah bening yang besar, yang dapat menyebabkan prognosis yang lebih buruk bagi pasien, termasuk kelangsungan hidup secara keseluruhan yang lebih rendah. Dalam hal metastasis, amplifikasi FGFR2 dikaitkan dengan *free- survival* dan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien yang lebih rendah pada pasien yang menerima kemoterapi dengan platinum dan fluoropyrimidine. (Ratti, M et al., 2023)

Mekanisme deregulasi pensinyalan FGFR dapat disebabkan oleh:

1. Produksi FGFR Yang Berlebihan

Produksi FGF autokrin yang berlebihan telah sering dijelaskan dalam tumor. Salah satu contohnya adalah ekspresi berlebih FGF-5 pada kanker esofagus dan kanker kolon, serta ekspresi berlebih FGF-2, FGF-8, FGF-17, FGF-18 dan FGF-19 pada tumor hepatoseluler dan karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Peningkatan tingkat FGF-2 menghasilkan ekspresi protein anti-apoptosis yang diregulasi demikian pula peningkatan neoangiogenesis tumor yang disebabkan oleh aktivasi FGFR1 dan FGFR2, FGFR endotel utama. (Ratti M et al., 2023)

2. Amplifikasi FGFR

Dengan menggunakan *Next Generation Sequencing* (NGS) untuk mendeteksi anomali FGFR, tinjauan komprehensif kohort dari hampir 5.000 pasien kanker menemukan penyimpangan pada 7,1% keganasan. Amplifikasi FGFR1 adalah kelainan yang paling banyak ditemukan diantara keseluruhan kelainan FGFR selain itu FGFR4 juga memiliki tingkat amplifikasi yang tinggi. (Chae YK et al., 2017)

Amplifikasi gen FGFR menghasilkan ekspresi berlebih FGFR yang mengarah ke pensinyalan ligan-independen dan sangat sensitif terhadap inhibitor FGFR. Pada 10% dari semua karsinoma gaster, terdapat amplifikasi FGFR2, yang berhubungan dengan prognosis yang buruk dan penyakit yang lebih berat. Kadang-kadang, amplifikasi FGFR2 disertai penghapusan ekson pengkodean terminal-C. Ini mencegah internalisasi reseptor dan menghasilkan aktivasi reseptor konstitutif. (Ratti M et al., 2023; Chae YK, et al. 2017)

Amplifikasi FGFR2 juga ditemukan pada 5% karsinoma payudara triple negatif. Hal ini bisa memberikan kemungkinan terapi target spesifik ketika berbagai terapi pilihan lain memberikan hasil yang kurang efektif. Beberapa mutasi FGFR2 baru telah diidentifikasi pada karsinoma paru, baik pada kasus adenokarsinoma maupun karsinoma sel skuamosa. Evaluasi in vitro dan in vivo (model tikus) telah menunjukkan potensi onkogenik, dengan peningkatan pertumbuhan sel yang dianggap sebagai hasil dari dimerisasi ligan-independen yang mengarah pada aktivasi reseptor konstitutif. (Chae YK, et al. 2017)

3. Mutasi FGFR

Chae YK et al melaporkan bahwa mutasi dan penataan ulang gen yang mempengaruhi pensinyalan FGF / FGFR lebih jarang terjadi daripada amplifikasi. (Chae YK, et al. 2017)

Beberapa mutasi yang mengakibatkan aktivasi konstitutif FGFR telah diketahui dengan baik. Mutasi pada FGFR ditemukan pada hampir 26% kanker dengan kelainan gen FGFR, mutasi yang mengaktifkan seringkali terletak di domain ekstraseluler dan kinase dari reseptor FGFR2 dan FGFR3 pada tumor manusia. (Ratti M et al., 2023)

Mutasi pada FGFR2 terlibat secara luas pada berbagai keganasan. Mutasi ditemukan pada 12% karsinoma endometrium dimana karsinoma endometrium dengan mutasi FGFR2 sangat sensitif terhadap *FGFR tyrosine kinase inhibitor*. (Chae YK, et al. 2017)

4. Penataan Ulang/Fusi FGFR

Fusi gen yang melibatkan FGFR dapat terjadi ketika gen FGFR bergabung dengan gen lain, menghasilkan protein fusi yang memiliki domain kinase FGFR yang aktif secara konstitutif. Ini berarti bahwa protein fusi tersebut terus-menerus mengirimkan sinyal pertumbuhan ke sel, bahkan tanpa adanya ligan FGF. (Reicher, A, et al., 2020)

Chae YK, et al melaporkan bahwa dari 4 reseptor FGFR, FGFR2 dan FGFR3 diidentifikasi memiliki gen yang relatif lebih sering mengalami penataan ulang. Dalam survei komprehensif tentang fusi gen di seluruh histologi tumor solid yang berbeda. Chae YK, et al menggambarkan distribusi fusi FGFR1 FGFR2, dan FGFR3 yang luas pada 8 dari 20 jenis tumor yang dianalisis. (Chae YK, et al., 2017)

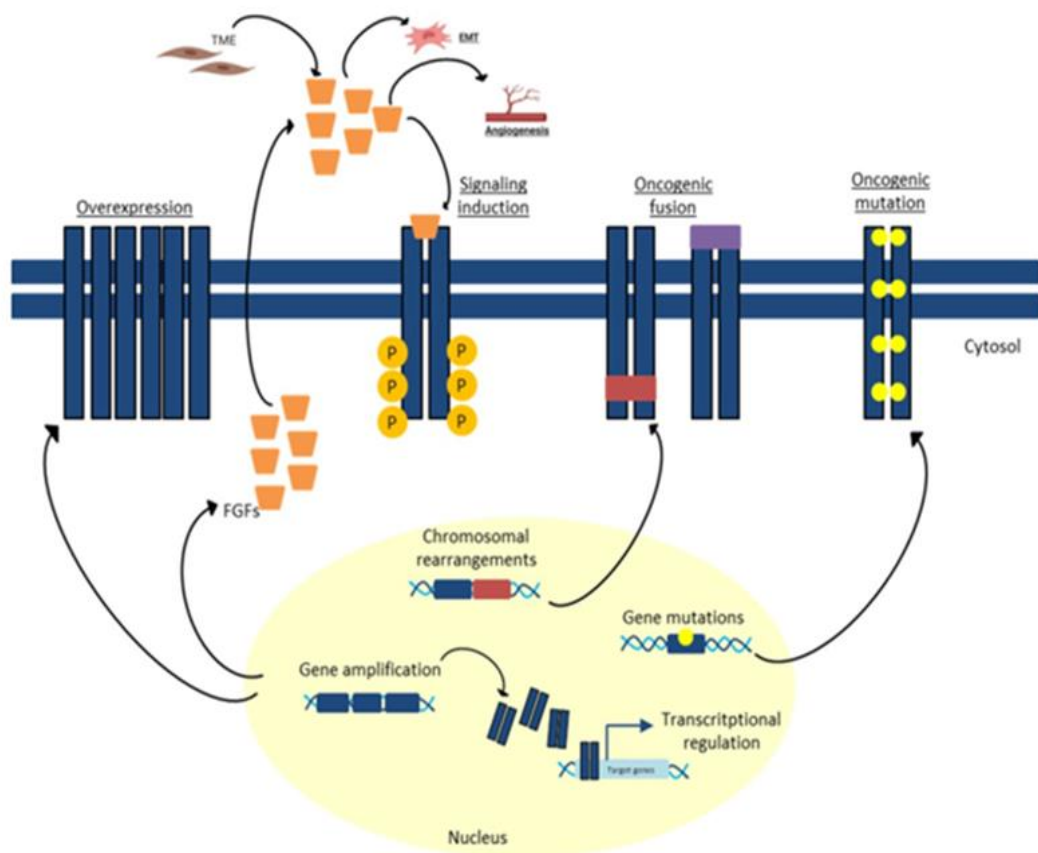
Kolangiokarsinoma intrahepatik menunjukkan Fusi FGFR2 pada 13,6% kasus yang paling eksklusif dengan mutasi KRAS/BRAF, dan studi in vivo seluler mengkonfirmasi potensi onkogenik penyimpangan ini. Penelitian-penelitian ini juga menunjukkan sensitivitas yang kuat terhadap inhibitor FGFR. (Chae YK, et al. 2017)

Beberapa contoh fusi gen yang melibatkan FGFR yang telah diidentifikasi dalam berbagai jenis kanker:

- **FGFR2-BICC1:** Fusi gen ini sering ditemukan pada kolangiokarsinoma. Protein fusi FGFR2-BICC1 mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK/ERK, yang berperan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker.(Reicher, A, et al., 2020)
- **FGFR3-TACC3:** Fusi gen ini telah diidentifikasi pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker kandung kemih dan kanker paru-paru. Protein fusi FGFR3-TACC3 juga mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK/ERK dan dapat meningkatkan pertumbuhan tumor. (Gött H, et al., 2022)

5. Germline Single-Nucleotide Polymorphisms

Beberapa *single-nucleotide polymorphisms* (SNP) telah diidentifikasi pada gen FGFR2 dan FGFR4. SNP ini menyebabkan peningkatan stabilitas reseptor dan kemungkinan besar terkait dengan peningkatan risiko, serta bentuk yang lebih agresif dari kanker payudara dan kanker kolon. (Ratti M et al., 2023).



Gambar 6. Mekanisme Deregulasi Pensinyalan FGFR

(Ratti, M et al., 2023)

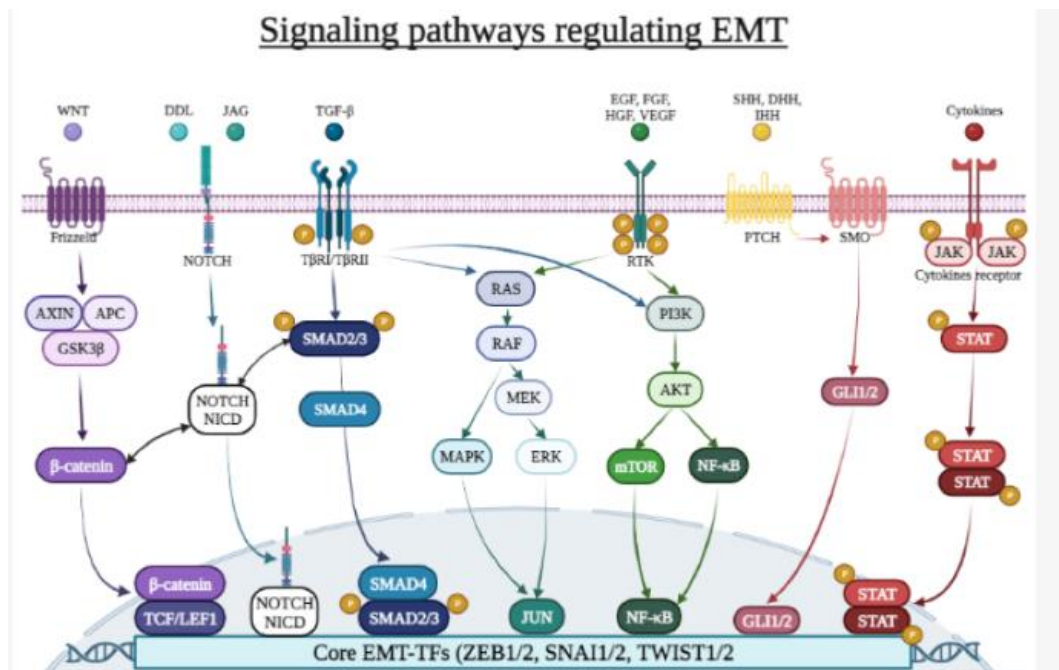
EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION (EMT)

Setelah pengaktifan FGFR2 oleh FGF, melalui jalur RAS-MAPK atau PI3K-Akt akan menyebabkan induksi faktor transkripsi EMT (Slug, Snail, ZEB1/2, Twist1/2) yang berikatan dengan daerah pengaturan gen target. Fitur utama EMT adalah penurunan regulasi karakteristik sel epitel dan akuisisi sifat mesenkim .

Langkah pertama EMT adalah pembongkaran kontak antar sel-sel epitel, yang meliputi tight junction, adherens junction, desmosom, dan gap junction, serta hilangnya polaritas sel. Molekul adhesi - *epithelial cadherin* (E-cadherin) dan sitokeratin – mengalami *down regulation* sementara *Neural cadherin* (N-cadherin), vimentin, dan fibronectin, mengalami *up regulation*. Sel memperoleh fenotipe mesenkim dengan motilitas dan kapasitas invasif dengan membentuk lamellipodia, filopodia, dan invadopodia, diikuti dengan mengekspresikan matriks metaloproteinase yang memiliki kemampuan untuk mendegradasi protein matriks ekstraseluler. (Li, L., et al 2023)

Setelah memperoleh fenotipe mesenkim, sel tumor dapat bermigrasi dari lapisan epitel, melalui aliran darah, dan, setelah mencapai ceruk metastasis, kembali ke fenotipe awalnya melalui transisi mesenkim-epitel (MET), yang mengarah pada pembentukan metastasis. Ada beberapa penelitian yang telah mengeksplorasi mekanisme regulasi MET, termasuk regulasi dinamis dari faktor-faktor yang menginduksi MET selama kaskade metastasis. Penurunan bertahap dalam ekspresi Snail dalam sel tumor selama kolonisasi, yang disebabkan oleh penghambatan oleh mikroRNA, menyebabkan induksi MET: khususnya, miR-34 dan miR-200 menghambat faktor transkripsi Snail dan ZEB1 / 2. Namun, tidak sepenuhnya jelas apakah MET adalah proses yang diatur secara aktif yang dipicu oleh molekul pensinyalan tertentu, atau apakah itu terjadi secara pasif dengan tidak adanya faktor yang merangsang dan mempertahankan EMT di lokasi metastasis, dibandingkan dengan tumor primer. (M. A. Yastrebova^{1*}, et al, 2020)

Kriteria utama EMT meliputi perubahan ekspresi gen penanda sel epitel dan mesenkim, serta perubahan yang terjadi pada morfologi sel dan peningkatan kemampuan migrasinya. Sitokin, faktor pertumbuhan, dan molekul matriks ekstraseluler (ECM) mengaktifkan jalur pensinyalan yang memicu program EMT. (M. A. Yastrebova^{1*}, et al, 2020)



Gambar 7 Diagram skematik jalur pensinyalan yang terkait dengan EMT
(Sarrand J et al., 2023)

Saat ini telah diterima secara luas bahwa EMT terjadi secara normal selama perkembangan embrio awal, untuk memungkinkan berbagai peristiwa morfogenetik, serta di kemudian hari dalam perkembangan dan selama penyembuhan luka pada orang dewasa. Selain itu, EMT diketahui diaktifkan selama patogenesis kanker dan fibrosis jaringan. Proses sebaliknya, yang dikenal sebagai transisi mesenkim-epitel (MET), juga sering terjadi selama perkembangan. Karakteristik yang menonjol dari EMT yang terjadi secara *in vivo*, baik selama perkembangan normal atau dalam konteks patologis, adalah bahwa transisi dari keadaan epitel ke keadaan mesenkim seringkali tidak lengkap, menghasilkan sel-sel yang berada dalam keadaan peralihan yang mempertahankan karakteristik epitel dan mesenkim. Yang penting, keadaan peralihan ini dapat beragam, tergantung pada konteks biologisnya (Yang, J., et al, 2020)

Berdasarkan proses biologis dan biomarkernya EMT dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu:

1. EMT Tipe 1

Ditemukan selama embriogenesis. Epitel primitif berubah menjadi mesenkim primer melalui EMT, kemudian mesenkim primer diinduksi kembali untuk menghasilkan epitel sekunder melalui MET terbalik. Epitel sekunder ini kemudian dapat berkembang menjadi beragam jenis jaringan epitel. Hal ini terkait dengan perkembangan embrio, seperti implantasi, gastrulasi embrio, dan perkembangan organ. Selama embriogenesis, baik EMT dan MET dapat eksis secara bersamaan untuk diferensiasi sel spesifik dan pembentukan struktur kompleks organ dalam. (Li, L., et al 2023)

2. EMT Tipe 2

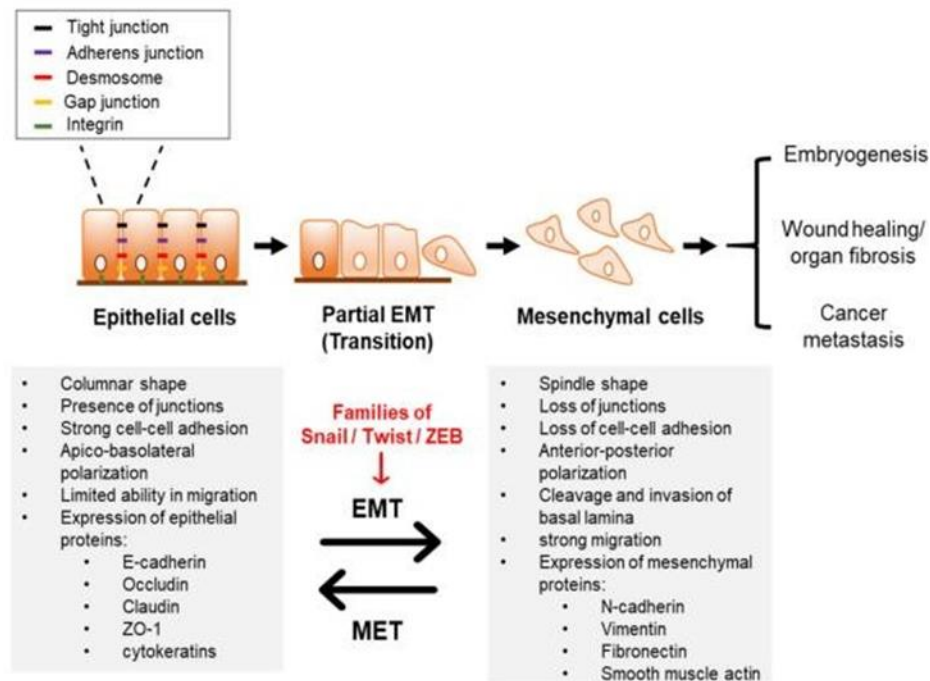
EMT tipe 2 telah berkorelasi dengan mekanisme perbaikan yang mencakup penyembuhan luka, regenerasi jaringan, dan fibrosis organ. Ketika jaringan rusak secara kronis, EMT Tipe 2 dapat merangsang sejumlah besar fibroblas untuk secara terus-menerus mengeluarkan kolagen dalam jumlah besar, yang mengakibatkan fibrosis jaringan dan organ. Mekanisme patologis ini umum terjadi pada perkembangan banyak penyakit fibrosis, seperti fibrosis hati, fibrosis interstisial paru idiopatik, dan fibrosis ginjal. (Li, L., et al 2023)

3. EMT Tipe 3

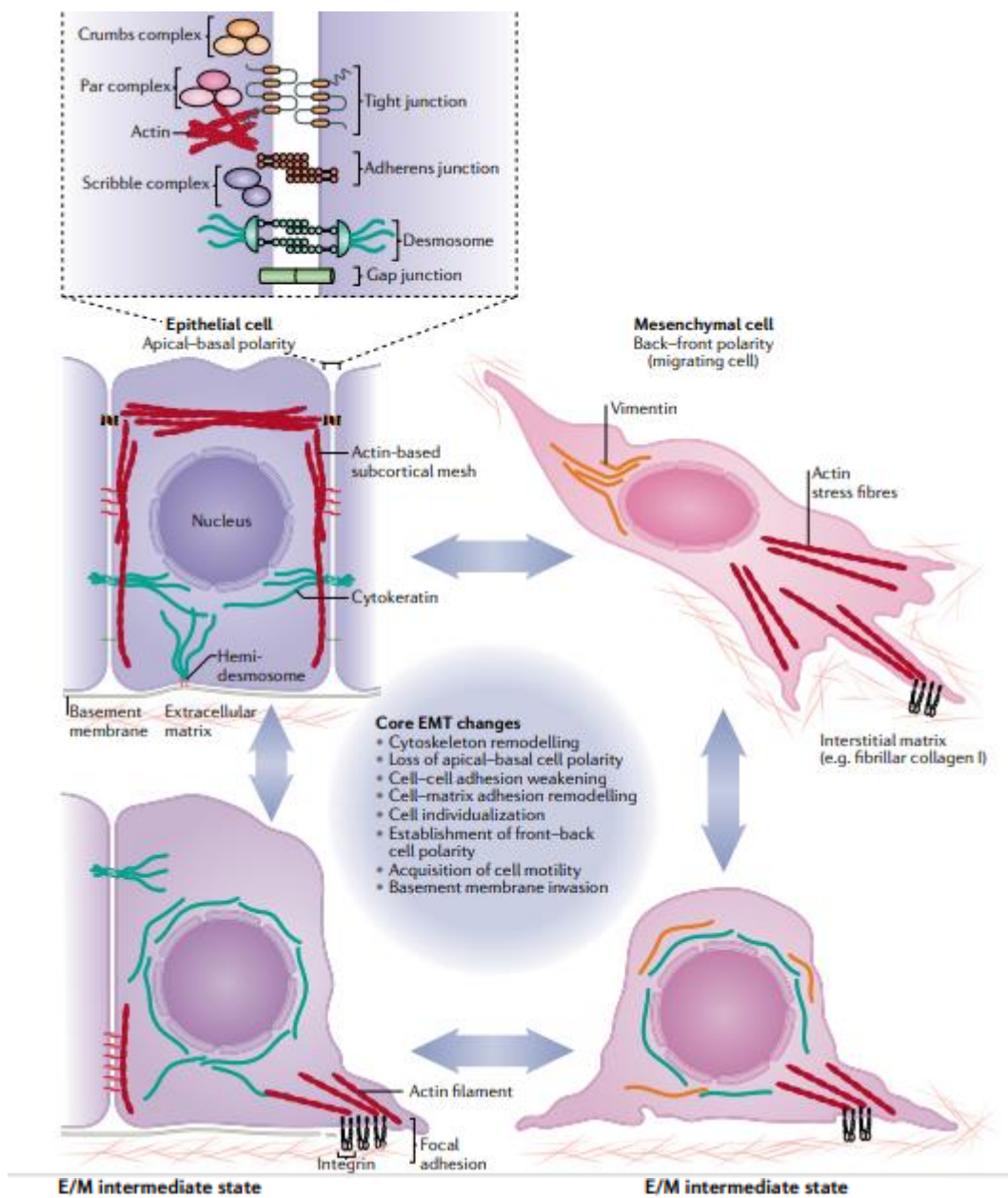
EMT Tipe 3 terkait dengan invasi dan metastasis kanker, dan sangat penting untuk kemampuan sel kanker melintasi membran basal, memasuki sirkulasi darah, dan menginvasi organ target. (Li, L., et al 2023)

Metastasis bertanggung jawab atas sebagian besar kematian pasien kanker. Kaskade metastatik adalah proses kompleks dibagi menjadi serangkaian langkah, termasuk pelepasan sel tumor dari tumor primer, invasi, intravasasi, kelangsungan hidup dalam sirkulasi, ekstrasvasi dan kolonisasi di tumor sekunder. (Goldblum et al., 2018) EMT terlibat dalam kaskade metastatik banyak tumor padat dan merupakan ciri khas dari proses ini. Pada kanker, EMT melibatkan molekuler pemrograman ulang dan perubahan fenotipik yang menjadi ciri konversi kanker tidak bergerak yaitu sel epitel menjadi sel mesenkimal yang motil. Beberapa faktor transkripsi, termasuk keluarga Snail/Slug, Twist, δ EF1/ZEB1, SIP1/ZEB2 dan

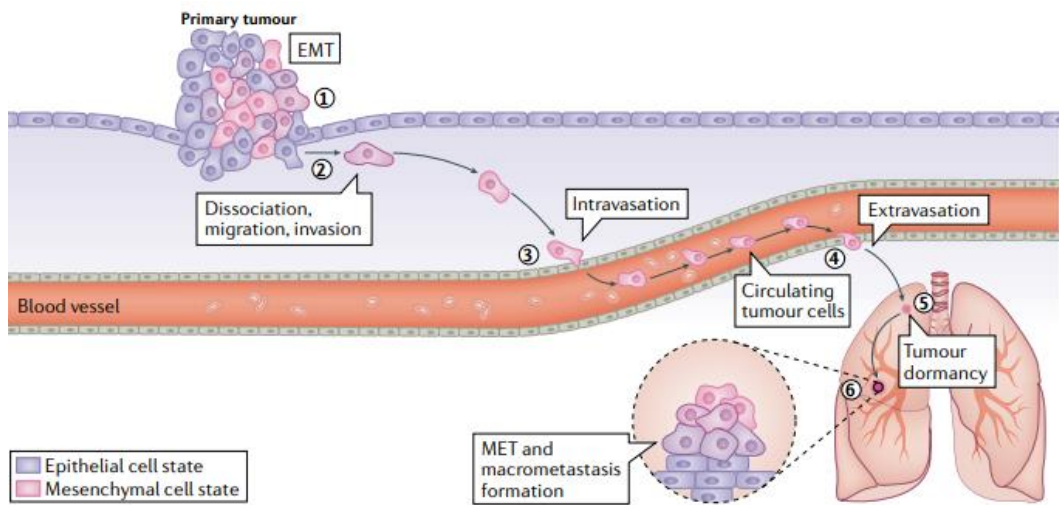
E12/E47 merespons berbagai rangsangan lingkungan mikro dan berfungsi sebagai sakelar molekuler dari program EMT. Sebagai pengatur penting dari beberapa jalur pensinyalan yang mengarah ke EMT, ekspresi Snail terkait erat dengan metastasis kanker. (Lugli A., et al., 2021)



Gambar 8. Karakteristik EMT
(Tian et al., 2011)



Gambar 9. Keanekaragaman EMT Diwakili Oleh Model Plastisitas Epitel-Mesenkim
(Yang, J., et al, 2020)



Gambar 10. Kaskade Metastasis
(Yang, J., et al, 2020)

2.3.4. EKSPRESI DAN PERANAN FGFR2 PADA BERBAGAI KANKER

Banyak kondisi patologis manusia yang terkait erat dengan deregulasi pensinyalan FGFR. Pensinyalan FGFR yang menyimpang sebagian besar disebabkan oleh beberapa mekanisme yang mendasari yang melibatkan amplifikasi gen, polimorfisme nukleotida (SNP), translokasi kromosom, ketersediaan ligan, dan program penghentian yang terganggu pada pensinyalan yang dimediasi oleh FGF. Selain itu, lebih lanjut kompleksitas semakin bertambah oleh fakta bahwa FGFR mengalami penyambungan alternatif, sehingga menimbulkan beberapa isoform yang dapat mendorong atau menekan tumorigenesis, dalam keadaan yang berbeda. (Tiong, Kai Hung, et al 2013)

Ada banyak laporan yang dipublikasikan mengenai ekspresi FGFR2 pada berbagai jenis kanker. Laporan-laporan sebelumnya telah menunjukkan ekspresi berlebih dari isoform C3 dalam garis sel kanker gaster dan isoform C2 dan C3 pada garis sel kanker payudara menunjukkan bahwa ekspresi yang menyimpang dari

varian penyambungan C2 atau C3 dapat berkontribusi pada perkembangan kanker. (Tiong, Kai Hung, et al 2013)

Amplifikasi gen atau mutasi missense FGFR2 terjadi pada kanker lambung, paru-paru, payudara, ovarium, dan kanker endometrium dan melanoma. SNP intron 2 dalam FGFR2 dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara dan endometrium. Selain itu, mutasi pengaktifan FGFR2 telah diidentifikasi pada sekitar 10% kanker endometrium, dan penghambatan mutasi teraktivasi FGFR2 menginduksi apoptosis dan penghambatan pertumbuhan sel karsinoma endometrium. Sebaliknya, mutasi hilangnya fungsi FGFR2 telah dilaporkan pada melanoma. Temuan ini menunjukkan bahwa FGFR2 dapat memainkan peran yang bergantung pada konteks, berlawanan dengan berbagai jenis kanker. Peralihan kelas dari FGFR2 IIIb ke FGFR2 IIIc terkait dengan perkembangan kanker prostat. Selanjutnya, Ekspresi FGFR2 IIIc pada sel kanker prostat dan kandung kemih menginduksi transisi epitel-mesenchymal (EMT) dan beralih dalam penyambungan, yang mungkin memainkan peran penting dalam metastasis kanker. (Matsuda Yoko, et al. 2012)

Matsuda Yoko et al melaporkan bahwa tingkat ekspresi FGFR2 berkorelasi positif dengan keberadaan lesi prakanker di serviks uterus, yang disebut neoplasia intraepitelial serviks (CIN). Selanjutnya, transfeksi stabil FGFR2 IIIc pada garis sel kanker serviks yang diinduksi pertumbuhan sel kanker. Oleh karena itu, FGFR2 IIIc berkorelasi dengan karsinogenesis dan pertumbuhan agresif kanker serviks. Sebaliknya, peran isoform FGFR2 IIIb masih kontroversial. Ekspresi berlebih dari isoform FGFR2 IIIb, juga dikenal sebagai reseptor faktor pertumbuhan keratinosit, telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker, termasuk payudara, endometrium, serviks, paru-paru, esofagus, lambung, pankreas, dan CRC. Matsuda Yoko et al melaporkan bahwa ekspresi FGFR2 IIIb dan satu ligan utamanya, FGF7, berkorelasi dengan invasi vena, ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular A (VEGF-A), dan prognosis yang buruk dan dapat meningkatkan invasi vena dan angiogenesis tumor pada kanker pankreas. Pasien kanker pankreas dengan ekspresi FGFR2 yang tinggi memiliki kelangsungan hidup yang lebih pendek dibandingkan

dengan mereka yang memiliki ekspresi FGFR2 rendah. Ligan lain untuk FGFR2 IIb, FGF10, menginduksi pankreas yang menginduksi migrasi dan invasi sel kanker melalui FGFR2 IIb. (Matsuda Yoko, et al. 2012)

Hirokazu Shoji et al melaporkan bahwa pada karsinoma gaster, laporan menunjukkan insiden overekspresi FGFR2 sangat bervariasi. Overekspresi FGFR2 dengan menggunakan pewarnaan imunohistokimia telah dilaporkan pada 31-40% kasus. Pada sisi lain, amplifikasi FGFR2 telah dilaporkan 5-10% kasus. Pada penelitian ini mereka menemukan bahwa frekuensi amplifikasi FGFR2 pada tumor primer sedikit lebih tinggi daripada laporan penelitian sebelumnya. Pada laporan sebelumnya, mereka melaporkan amplifikasi FGFR2 diobservasi pada pasien dengan karsinoma gaster yang telah menjalani pembedahan sebanyak 4,1 % dengan menggunakan real-time PCR. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan metode yang digunakan untuk mendeteksi amplifikasi gen FGFR2 (real time PCR -based copy number assay vs FISH) (Shoji H, et al., 2015).

Nagatsuma et al melaporkan bahwa protein yang berhubungan dengan reseptor tirosin kinase seperti HER2 dan FGFR2 terekspresi berlebihan secara simultan pada 22,7% pasien dengan karsinoma gaster yang diperiksa dengan menggunakan pewarnaan imunohistokimia. (Nagatsuma AK et al., 2015.)

Helsten T et al menganalisis frekuensi penyimpangan FGFR pada 4,853 tumor solid menunjukkan hasil: penyimpangan FGFR aberrations ditemukan pada 7.1% kanker dengan mayoritas adalah amplifikasi gen (66%) diikuti oleh mutasi (26%) dan *gen rearrangement* (8%).% (Helsten T et al., 2016)

2.3.5. EKSPRESI DAN PERANAN FGFR2 PADA KANKER KOLOREKTAL

Analisis imunohistokimia telah menunjukkan bahwa FGFR2 diekspresikan dalam sel yang berbeda yang terletak di bagian atas kript pada epitel kolorektal normal dan terkait dengan proliferasi dan diferensiasi sel. Pada pasien dengan CRC, ekspresi protein FGFR2 diamati di membran sel dan sitoplasma sel kanker. (Matsuda, Yoko et al., 2012)

Pada sebuah penelitian pada populasi di China melaporkan bahwa pensinyalan FGFR yang tidak normal menyumbang 31,03% dari semua pasien CRC di Cina. (Y. Sun, et al., 2020; Li Y, et al., 2023)

Dan beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa tingginya ekspresi FGFR pada CRC berhubungan dengan progresifitas tumor (J. Otte, *et al.* 2019) Penelitian yang dilakukan oleh Hisateru Yasui et al pada 389 pasien CRC di Jepang, menunjukkan hasil FGFR2 positif pada 2,9% pasien, sementara 16,2 % lainnya menunjukkan HER2 positif. (Yasui, Hisateru et al., 2022).

Beberapa mRNA FGF, termasuk FGF 2, 8, 9 dan 18 terekspresi pada garis sel karsinoma kolorektal dan terdeteksi dengan analisis RT-PCR. Oleh karena itu FGF/FGFR dapat meregulasi pertumbuhan sel CRC dengan cara autokrin. Yoko Matsuda et al melaporkan bahwa bagian depan invasif dari karsinoma kolorektal menunjukkan ekspresi FGFR2 yang lebih kuat daripada di permukaan atau daerah sentral sel-sel kanker. Penurunan FGFR2 pada karsinoma kolorektal berhubungan dengan inhibisi migrasi, invasi dan pertumbuhan tumor *in vivo* dan *in vitro*. Jadi, FGFR2 memegang peranan penting pada perkembangan karsinoma kolorektal, dihubungkan dengan migrasi sel, invasi dan pertumbuhan sel tumor. (Matsuda Yoko., 2012)

FGF7 mRNA dikenali pada sel neuroendokrin yang terletak dekat dengan sel CRC. FGF7 menginduksi peningkatan VEGFA; dengan demikian, FGF-7 dan reseptornya FGFR2 IIIb mungkin terlibat dalam angiogenesis tumor pada CRC. Lebih lanjut, FGF7 meningkatkan adhesi pada kolagen tipe-IV, salah satu komponen utama membran basal pembuluh darah, melalui penurunan regulasi Integrin $\alpha 2$ dan aktivasi ERK1 / 2 dan jalur pensinyalan focal adhesion kinase (FAK). Ekspresi bersama FGFR2 IIIb dan FGF10 telah dilaporkan pada sel CRC, dan FGF10 meningkatkan laju pertumbuhan garis sel CRC positif FGFR2 IIIb. Temuan ini menunjukkan interaksi FGFR2 IIIb, FGF7, dan FGF10 dapat memainkan peran penting dalam proliferasi CRC dan angiogenesis tumor melalui autokrin dan / atau parakrin. Analisis imunohistokimia, RT-PCR kuantitatif, dan pewarnaan fluoresen menunjukkan bahwa FGFR2 IIIb dan FGFR2 IIIc

diekspresikan dalam jaringan dan garis sel CRC. Namun, peran isoform FGFR2 IIIc dalam CRC tidak jelas dan memerlukan pemeriksaan lebih lanjut. (Matsuda Yoko., 2011).

2.3.6. TARGET TERAPI FGFR PADA KARSINOMA KOLOREKTAL

Di era pengobatan presisi, identifikasi target molekuler baru untuk tumor gastrointestinal adalah wajib. Terlepas dari kemajuan dalam pengobatan kanker, hasil kelangsungan hidup pada kanker gastrointestinal, khususnya kanker kolorektal tetap relatif buruk, sebagian terkait dengan heterogenitas yang luas pada tumor ini, sebagian karena respons yang tidak memuaskan terhadap strategi terapi baru, seperti agen target dan imunoterapi. Di antara berbagai target terapi, penghambatan jalur FGFR adalah hal yang baru dan salah satu pendekatan terapeutik yang paling menjanjikan untuk meningkatkan hasil pengobatan pada tumor gastrointestinal. Beberapa jenis agen penargetan FGFR telah diuji atau sedang diselidiki dalam uji klinis, termasuk inhibitor multikinase, pan-FGFR dan inhibitor FGFR selektif. (Ratti, M. Et al, 2023)

Sekitar sepertiga CRC membawa perubahan gen FGFR, oleh karena itu FGFR menjanjikan untuk dikembangkan sebagai target terapi pada CRC. (Porta, R.;et al 2017)

FGFR2 dan isoformnya diekspresikan dengan cukup tinggi pada CRC dan berhubungan dengan onkogenesis tumor, metastasis dan angiogenesis. (Matsuda Yoko., 2012).

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa inhibitor FGFR non selektif dan selektif telah diuji dalam studi klinis untuk mengevaluasi efek terapeutiknya pada pasien. Inhibitor FGFR selektif misalnya AZD4547, NVP- BGJ398 dan LY2874455. Agen-agen ini secara kompetitif berikatan dengan kantong ikatan ATP dari FGFR dalam bentuk non-kovalen, sehingga mencegah fosforilasi reseptor dan memblokir transmisi sinyal. Namun, inhibitor ini menunjukkan kemanjuran selektif untuk FGFR1-3 dan tidak menunjukkan selektivitas untuk FGFR4. Pengikatan yang sangat spesifik

ini tidak memungkinkan pemberiannya secara luas pada pasien CRC. (Ratti, M. Et al, 2023)

Ponatinib adalah TKI generasi ketiga baru yang digunakan pada leukemia myeloid kronis dan leukemia limfositik akut positif- Philadelphia. Dovitinib adalah penghambat kuat beberapa reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam pertumbuhan tumor dan angiogenesis, termasuk FGFR1 dan 3, reseptor tirosin kinase 3 seperti FMS, reseptor faktor sel punca, dan reseptor faktor perangsang koloni 1. Lucitanib adalah penghambat selektif oral, poten, dan selektif dari aktivitas tirosin kinase VEGFR1-3, FGFR1-3 dan reseptor faktor pertumbuhan trombosit alfa / beta yang berasal dari platelet. Semua obat baru ini telah diuji untuk penghambatan FGFR termasuk pada pasien CRC, tetapi pengembangan lebih lanjut dibatasi oleh profil toksisitasnya. FINN-2 dan FINN-3 secara ireversibel menghambat FGFR dan juga telah dikonfirmasi efektif terhadap mutasi FGFR1 dan FGFR2 tetapi tidak memiliki efek yang sama selama pengujian klinis. Obat-obatan baru lainnya, seperti BLU9931 dan BLU554, menunjukkan aktivitas yang kuat terhadap FGFR4 dengan menargetkan cys522 di daerah engsel tetapi memiliki efektivitas yang lemah terhadap yang lainnya. (Ratti, M. et al 2023)

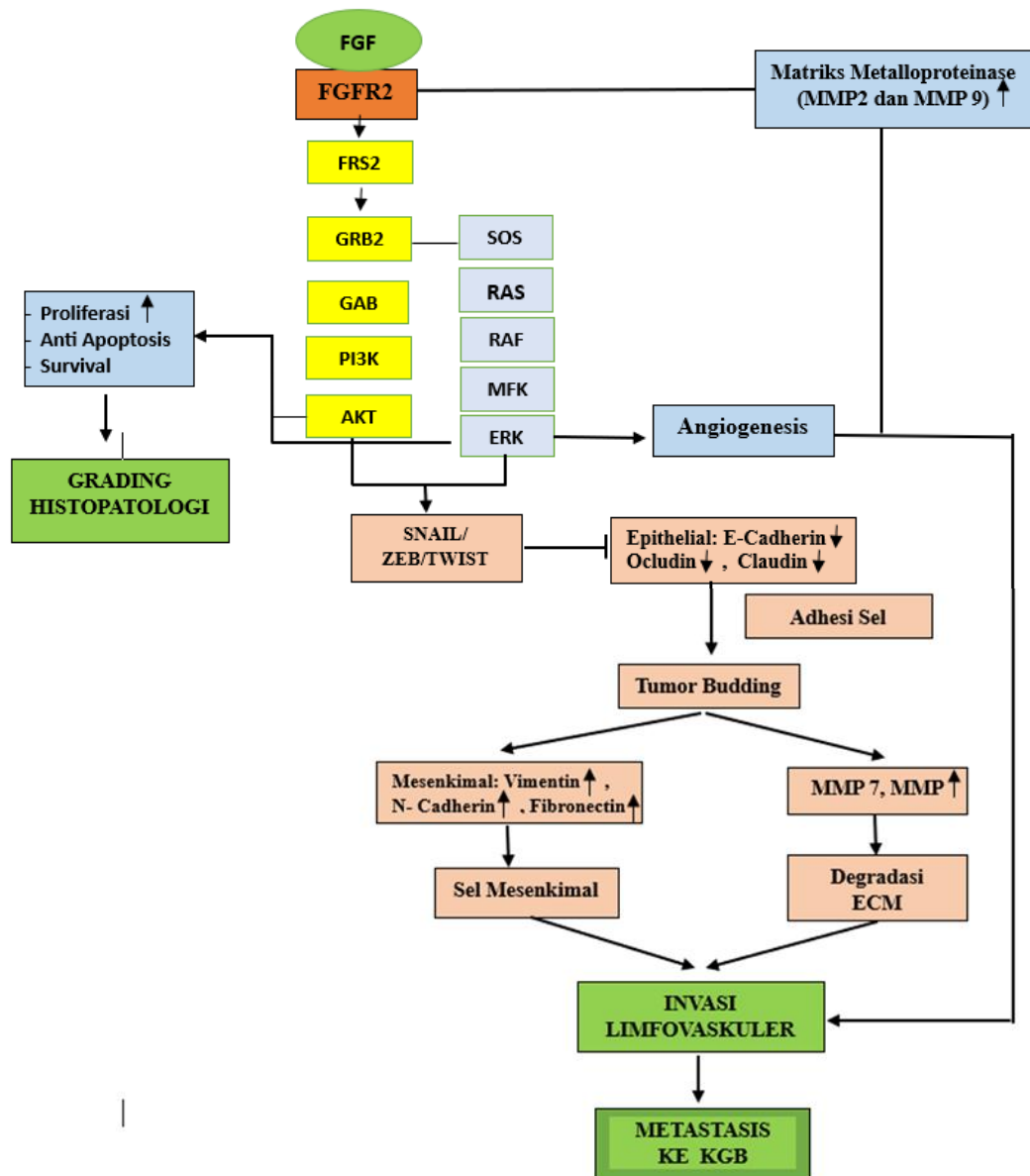
Liu et al menggambarkan penghambat baru FGFR, F1-7 yang menargetkan jalur FGFR pada jalur sel karsinoma kolon dengan cara yang bergantung pada dosis, sehingga menyebabkan kerusakan DNA pada sel, menghambat pertumbuhan dan metastasis sel dan pada akhirnya menyebabkan apoptosis sel. F1-7 adalah TKI generasi kedua dan inhibitor pan-FGFR yang mampu berikatan secara kompetitif dengan kantong pengikat ATP, sehingga menghambat fosforilasi FGFR dan memblokir aktivasi jalur pensinyalan hilir; oleh karena itu, inhibitor ini dapat digunakan sebagai obat antikanker baru untuk mengobati karsinoma kolorektal. Pemigatinib adalah penghambat oral FGFR1-3 dengan efektivitas yang telah terbukti pada kolangiokarsinoma dan neoplasma mieloid / limfoid yang disebabkan oleh penyimpangan FGFR. Dalam *single-arm study* fase II yang

baru-baru ini diterbitkan, pemigatinib meningkatkan tingkat respons dibandingkan dengan kontrol historis pada pasien dengan CRC metastasis yang mengalami perubahan FGF/FGFR. Pasien yang memenuhi syarat menerima kemoterapi sebelumnya dengan fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan dan anti-VEGF/anti-EGFR/anti-PD-1. Semua pasien yang termasuk dalam uji coba dan diobati dengan pemigatinib telah menunjukkan mutasi FGFR1-4 dan/atau amplifikasi FGF/FGFR yang terdeteksi oleh pengujian molekuler berbasis jaringan dan/atau darah. Pemigatinib menunjukkan profil keamanan yang baik tetapi memiliki efektifitas yang tidak memuaskan pada populasi ini. Studi translasi sedang berlangsung untuk menyelidiki mekanisme resistensi terhadap pemigatinib. (Ratti, M et al., 2023).

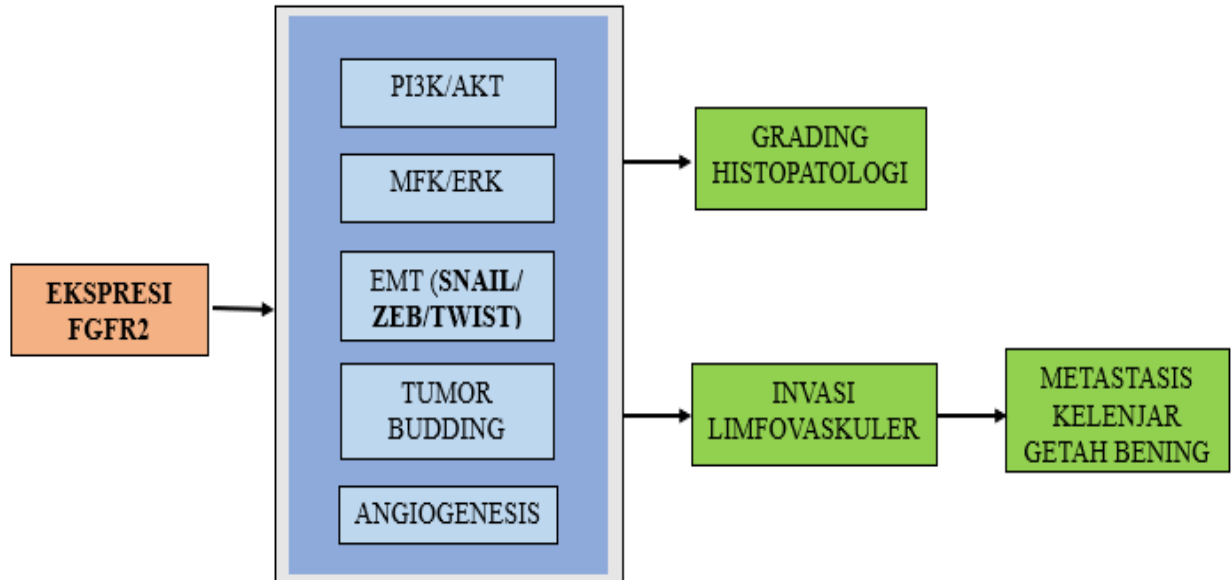
Pada tanggal 17 April 2020, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) memberikan persetujuan untuk pemigatinib untuk pengobatan kolangiokarsinoma dewasa stadium lanjut yang tidak dapat dioperasi atau metastasis dengan fusi atau pengaturan ulang FGFR2 yang terdeteksi oleh tes yang disetujui FDA. (Patel TH, et al., 2023)

BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KONSEP

3.1. KERANGKA TEORI



3.2. KERANGKA KONSEP



Keterangan:

