

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi pada kolon dan/atau rektum akibat terjadinya proliferasi sel epitel glandular secara tidak normal pada usus besar (Hossain *et al.*, 2022). Data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) dari WHO tahun 2020 menunjukkan kanker kolorektal sebagai kanker dengan angka mortalitas tertinggi kedua di dunia, yaitu sebesar 9,4% dari keseluruhan kasus. Angka ini cukup meningkat dibandingkan data tahun 2019 yaitu 8,9%. kanker kolorektal juga memiliki angka insidensi tertinggi ketiga di dunia setelah kanker payudara dan kanker paru, yaitu sebesar 10%. Serupa dengan kondisi di Indonesia, angka mortalitas kanker kolorektal di tahun 2020 mencapai 7,9% dengan angka insidensi sebesar 8,6%. (Jeo and Subrata, 2020; Sung *et al.*, 2021).

Insidensi kanker kolorektal memiliki angka yang tinggi pada negara-negara maju sedangkan angka mortalitas kanker kolorektal diamati tinggi pada negara-negara berkembang, dibandingkan negara-negara maju (Sung *et al.*, 2021). WHO memprediksi hingga tahun 2040 insidensi kanker kolorektal akan meningkat hingga 63% dan mortalitas kanker kolorektal akan meningkat hingga 73% (Morgan *et al.*, 2020). Studi pada faskes tingkat tersier di Indonesia menyebutkan dari tahun 2002 hingga 2011 kanker kolorektal menyumbang sebanyak 73,7% dari seluruh keganasan gastrointestinal (Makmun *et al.*, 2014). Selain itu, Kristina et al di tahun 2019 memaparkan besar *Premature Mortality Cost* akibat penderita kanker kolorektal mencapai 666,9 milyar rupiah (Kristina, Ayu Linda Permitasari and Ahsan, 2019). CDC di tahun 2022 juga melaporkan biaya pengobatan kanker kolorektal dihitung sebagai biaya pengobatan kanker terbanyak kedua, dan memakan 12,6% dari seluruh biaya pengobatan kanker (National Cancer Institute, 2022).

Mayoritas kasus karsinoma kolorektal bermula dari lesi prekursor. Lesi adenoma dan *polypus serrated* merupakan lesi prekursor yang paling sering dijumpai (IARC, 2018). Diperlukan kurun waktu sekitar satu dekade hingga satu setengah dekade bagi lesi prekursor ini untuk berkembang menjadi karsinoma

kolorektal (Han *et al.*, 2019). Tingkat mortalitas karsinoma kolorektal sangat tergantung pada stadium tumor pada saat deteksi; prognosis lebih baik jika stadium lebih dini. Berdasarkan data dari Program *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), hanya 37,5% pasien dengan karsinoma kolorektal yang terdeteksi pada stadium I memiliki tingkat kelangsungan hidup relatif selama lima tahun sebesar 90,6% (Daly and Paquette, 2019). Skrining karsinoma kolorektum merupakan salah satu strategi preventif yang paling efisien, terbukti dapat mengurangi mortalitas akibat karsinoma kolorektal (Bevan and Rutter, 2018).

Oleh karena itu, WHO sangat merekomendasikan skrining karsinoma kolorektal, yang telah diterapkan di berbagai negara (Zheng *et al.*, 2023). Saat ini skrining yang umum dilakukan adalah *Fecal Immunochemical Test* (FIT) yang direkomendasikan dua tahun sekali untuk individu di bawah usia 75 tahun (Zheng *et al.*, 2023). Pada tahun 2018, Kemenkes RI mempublikasikan pedoman skrining karsinoma kolorektal nasional, namun hingga saat ini belum diimplementasikan dalam asuransi kesehatan nasional. Skrining ini diharapkan meningkatkan deteksi dini, memungkinkan pengobatan lebih cepat, mengurangi mortalitas, tingkat keparahan, serta biaya kesehatan (Purnomo *et al.*, 2023). Kolonoskopi adalah metode skrining yang paling akurat karena sensitivitas dan spesifisitas tingginya. Namun, metode ini memiliki kelemahan berupa kesulitan, biaya tinggi, dan penerimaan pasien yang kurang. Oleh karena itu, diperlukan teknik non-invasif untuk mengidentifikasi individu berisiko tinggi yang memerlukan kolonoskopi. Beberapa metode diagnostik non-invasif telah dikembangkan, namun sensitivitas dan spesifisitasnya bervariasi (Annaházi *et al.*, 2016).

Lingkungan ekstraseluler, termasuk Matriks Ekstraseluler (ECM), memiliki peran krusial dalam karsinogenesis, meliputi angiogenesis, invasi, dan metastasis. ECM berperan penting dalam regulasi siklus sel, kelangsungan hidup, dan apoptosis. ECM terdiri dari proteoglikan, glikosaminoglikan, protein struktural, protein adhesi, dan protease yang disebut *matrix metalloproteinases* (MMPs) (Huang, 2018). Ilekul ini berperan dalam berbagai proses biologis dan fisiologis dan sensitif terhadap sitokin, hormon, dan *growth factors* (Kapoor *et al.*, 2016). Studi terdahulu mengindikasikan potensi MMP-9 sebagai biomarker pada berbagai jenis kanker. Peran MMP-9 dalam remodeling ECM diperkirakan menjadi indikator

penting dalam patogenesis dan perkembangan kanker (Huang, 2018; Rashid and Bardaweel, 2023).

Beberapa studi sebelumnya juga menemukan adanya peningkatan ekspresi MMP-9 yang signifikan dalam sampel jaringan karsinoma kolorektal, yang berkorelasi dengan prognosis buruk (Yang *et al.*, 2014; Araújo *et al.*, 2015; Annaházi *et al.*, 2016). Penelitian Mudatsir *et al* pada tahun 2022 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin juga menemukan adanya hubungan yang signifikan antara lokasi tumor primer, staging kanker, dan grading histopatologi dengan ekspresi MMP-9 pada pasien kanker kolorektal (Mudatsir *et al.*, 2023). Annaházi *et al.* di Hungaria melakukan investigasi preliminer dengan mengukur konsentrasi MMP-9 feses pada subjek yang menjalani prosedur kolonoskopi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi MMP-9 feses mempunyai sensitivitas sebesar 89,3% dan spesifisitas sebesar 91,2% dalam deteksi karsinoma kolorektal (Annaházi *et al.*, 2016). Studi lainnya oleh Beauty *et al.* menjalankan studi yang mengevaluasi fungsi diagnostik MMP-9 feses dalam konteks skrining karsinoma kolorektal pada 52 pasien di RSUP Cipto Mangunkusumo. Studi ini menghasilkan temuan bahwa MMP-9 feses memiliki sensitivitas diagnostik sebesar 88,9% dan spesifisitas sebesar 76,7% dalam mendeteksi karsinoma kolorektal (Beauty *et al.*, 2018).

Sampai saat ini, belum ada penelitian lanjutan yang mengeksplorasi peran kadar *faecal* MMP-9 dalam skrining karsinoma kolorektal, khususnya pada populasi Indonesia. Penelitian lebih lanjut pada topik ini sangat krusial, mengingat prevalensi tinggi dan tingkat mortalitas yang signifikan dari karsinoma kolorektal di Indonesia. Pengembangan metode skrining karsinoma kolorektal yang non-invasif dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi menjadi prioritas, dengan tujuan untuk meningkatkan deteksi dini penyakit ini. Hal ini diharapkan dapat secara signifikan mengurangi angka mortalitas dan beban ekonomi yang berhubungan dengan karsinoma kolorektal di Indonesia. Berdasarkan latar belakang penelitian yang dijelaskan di atas, penulis sangat tertarik untuk meneliti hubungan kadar *faecal Matrix-Metalloproteinase-9* (MMP-9) terhadap insidensi dan Lokasi tumor pada pasien kanker kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti menyusun rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar *faecal* MMP-9 dengan insidensi kanker kolorektal ?
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar *faecal* MMP-9 dengan lokasi tumor pada pasien kanker kolorektal ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar *faecal* MMP-9 terhadap insidensi dan Lokasi tumor pasien kanker kolorektal.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Untuk mengetahui hubungan antara kadar *faecal* MMP-9 dengan insidensi kanker kolorektal.
2. Untuk mengetahui hubungan antara kadar *faecal* MMP-9 dengan Lokasi tumor pada pasien kanker kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai potensi *faecal* MMP-9 sebagai biomarker dalam mendeteksi karsinoma kolorektal.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi kepada tenaga kesehatan tentang potensi *faecal* MMP-9 sebagai biomarker dalam mendeteksi karsinoma kolorektal dan diharapkan menjadi landasan penelitian selanjutnya mengenai marker diagnostik invasif pada pasien kanker kolorektal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus). Kanker kolorektal disebabkan oleh adanya proliferasi sel epitel kelenjar yang abnormal pada kolon dan rektum. Ada tiga jenis utama kanker kolorektal yaitu sporadis, herediter, dan *colitis-associated*. Di seluruh dunia jumlah kasus kanker kolorektal meningkat dari hari ke hari. Faktor lingkungan dan genetik menyumbang peranan terhadap risiko kanker kolorektal (Hossain *et al.*, 2022).

2.1.1 Epidemiologi Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah kanker terbanyak ketiga yang pada pria dan kanker terbanyak kedua pada wanita. Ada lebih dari 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal pada tahun 2020 saja (Bray *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2017). Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian terbanyak kedua akibat kanker, dimana mencakup hampir 935.000 kematian akibat kanker (Arnold *et al.*, 2017). Kanker ini merupakan salah satu kanker yang insidensinya meningkat sebesar 11% dari seluruh diagnosis kanker (Wong *et al.*, 2021). WHO memprediksi hingga tahun 2040 insidensi kanker kolorektal akan meningkat hingga 63% dan mortalitas kanker kolorektal akan meningkat hingga 73% (Morgan *et al.*, 2020). Serupa dengan kondisi di Indonesia, angka mortalitas kanker kolorektal di tahun 2020 mencapai 7,9% dengan angka insidensi sebesar 8,6%. (Jeo and Subrata, 2020; Sung *et al.*, 2021). Studi pada faskes tingkat tersier di Indonesia menyebutkan dari tahun 2002 hingga 2011 kanker kolorektal menyumbang sebanyak 73,7% dari seluruh keganasan gastrointestinal (Makmun *et al.*, 2014).

Menurut data GLOBOCAN 2020 terdapat variasi geografis yang luas dalam kejadian dan kematian kanker kolorektal di antara berbagai negara di dunia (World Health Organisation, 2020; Ferlay *et al.*, 2021). Diamati peningkatan insidensi dan mortalitas kanker kolorektal yang paling terjadi di negara-negara indeks pembangunan manusia (HDI) menengah ke tinggi (World Health Organisation,

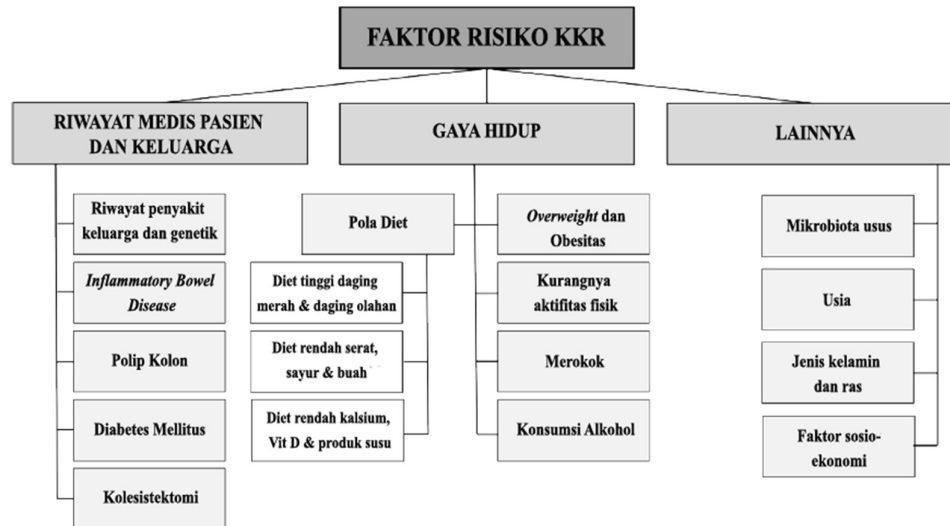
2020; Wong *et al.*, 2021) . Negara maju memiliki risiko tertinggi kanker usus besar. Obesitas, gaya hidup, konsumsi daging merah, alkohol dan tembakau dikaitkan sebagai faktor pemicu kanker kolorektal (Bray *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2017; World Health Organisation, 2020; Ferlay *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021). Data menarik dari studi yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan kejadian kanker kolorektal meningkat di 10 dari 36 negara yang dianalisis (semuanya di Asia dan Eropa); India mengalami peningkatan paling signifikan, diikuti oleh Polandia (Arnold *et al.*, 2017; Ferlay *et al.*, 2021). Ke-10 negara ini memiliki skor HDI menengah ke tinggi. Sedangkan enam negara mengalami yang penurunan kejadian kanker usus besar; negara-negara ini memiliki skor HDI tinggi dengan Amerika Serikat menjadi negara yang mengalami penurunan paling signifikan (Ferlay *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021).

Di Makassar, setiap tahun terjadi peningkatan kasus kanker kolorektal. Pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 39 kasus, tahun 2006 sebanyak 59 kasus, tahun 2007 sebanyak 52 kasus, tahun 2008 sebanyak 151 kasus, tahun 2009 sebanyak 114 dan tahun 2010 sebanyak 124 kasus. Berdasarkan data yang diperoleh dari Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar pada tahun 2005 kanker kolorektal menempati urutan keempat dari seluruh keganasan, tahun 2006 tercatat 107 kasus kanker kolorektal dan menempati urutan ketiga, tahun 2008 ditemukan 272 kasus kanker kolorektal dan menempati urutan kedua setelah kanker payudara (Lusikooy, 2017).

2.1.2 Faktor Risiko

Berbagai faktor diketahui berperan dalam perkembangan kanker kolorektal. Seseorang berisiko tinggi mengalami kanker kolorektal jika memiliki riwayat kanker atau kerabat yang menderita kanker, riwayat polip kolon, *inflammatory bowel disease*, diabetes mellitus dan kolesistektomi. Faktor gaya hidup juga berperan penting sebagai etiologi kanker kolorektal. Studi-studi terdahulu menunjukkan pasien *overweight* dan obesitas, kurang aktivitas fisik, memiliki kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan pola diet yang tidak sehat (diet rendah serat, buah-buahan, sayuran, kalsium dan diet tinggi daging merah dan daging olahan) berisiko tinggi mengalami kanker kolorektal. Selain itu, mikrobiota usus,

usia, jenis kelamin dan ras serta faktor sosial ekonomi diketahui juga mempengaruhi risiko kanker kolorektal (Sawicki *et al.*, 2021).



Gambar 2. 1 Faktor Risiko Kanker Kolorektal (Sawicki *et al.*, 2021)

1. Riwayat Keluarga dan Kelainan Genetik

Riwayat kanker kolorektal dalam keluarga secara signifikan meningkatkan risiko kanker kolorektal. Fenomena ini dikaitkan dengan faktor genetik yang diwariskan dan faktor gaya hidup. Informasi yang relevan saat menganamnesis kanker kolorektal antara lain meliputi (Sawicki *et al.*, 2021):

- Jarak generasi dari kerabat ke individu yang berisiko
- Usia saat kerabat tingkat pertama menderita kanker kolorektal
- Jumlah anggota keluarga yang didiagnosis menderita kanker kolorektal
- Riwayat neoplasma lain dalam keluarga (seperti endometrium, ovarium dan saluran kemih, pankreas)
- Riwayat kanker pada pasien sendiri

Studi terdahulu menunjukkan bahwa pasien dengan satu kerabat tingkat pertama (orang tua, saudara kandung dan anak) dengan riwayat kanker kolorektal akan memiliki risiko kanker kolorektal dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga serupa. Risiko insidensi kanker kolorektal jauh lebih tinggi jika kerabat pasien memiliki riwayat didiagnosis sebelum berusia 60 tahun. Selain itu, jumlah kerabat yang terkena (tidak hanya

tingkat pertama tetapi juga tingkat kedua dan ketiga) juga akan meningkatkan risiko kanker kolorektal pada seorang individu (Amersi, Agustin and Ko, 2006; Win *et al.*, 2012; Thélin and Sikka, 2015).

Diperkirakan 2-8% kasus kanker kolorektal muncul sebagai sindrom yang diwariskan. Dua sindrom hereditas paling umum yang mencetuskan kanker kolorektal adalah *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) atau dikenal sebagai sindrom *Lynch*, dan *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). HNPCC adalah penyakit autosomal dominan yang disebabkan adanya mutasi pada gen *mismatch repair errors*. Protein yang dikodekan oleh gen ini bertanggung jawab atas kesalahan *reaper* pada DNA yang terjadi selama proses pembelahan sel. Sebagian besar kasus HNPCC mengalami mutasi gen MLH1 dan MSH2. Namun, ada beberapa mutasi gen lain yang menimbulkan HNPCC, seperti MSH6, MLH3, TGBR2, PMS1 dan PMS2. Pasien dengan HNPCC berisiko mengalami kanker kolorektal pada usia 50 tahun sebesar 20% dan pada usia 85 tahun sebesar 80% (Win *et al.*, 2012; Sehgal *et al.*, 2014; Kolligs, 2016; Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019; Valle *et al.*, 2019).

Mirip dengan HNPCC, FAP juga diketahui memiliki pola pewarisan autosomal dominan. Kondisi ini disebabkan adanya defek gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC). APC merupakan gen supresor tumor. Gen ini bertugas mengodekan protein dan memainkan peran penting dalam pengaturan replikasi DNA dan pembelahan sel. Individu dengan FAP akan mulai mengalami tumbuhnya ratusan atau bahkan ribuan polip kolon pada usia remaja pertengahan dan, dengan kemungkinan besar, sebagian besar polip kolon ini berikutnya akan berkembang menjadi kanker. Hampir semua pasien sindrom FAP yang sebelumnya tidak dikenali dan tidak diobati akan didiagnosis dengan kanker kolorektal sebelum usia 35-40 tahun (Kolligs, 2016; Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019; Valle *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2020). Peningkatan risiko perkembangan kanker kolorektal juga terkait dengan terjadinya sindrom *Peutz-Jeghers*, sindrom poliposis juvenil, sindrom tumor hamartoma PTEN dan *MUTYH-associated polyposis* (MAP) (Valle *et al.*, 2019).

2. *Inflammatory Bowel Disease* (Penyakit Crohn; Kolitis Ulseratif)

Inflammatory Bowel Disease (IBD) menempati peringkat ketiga sebagai faktor risiko terbanyak untuk kanker kolorektal, setelah HNPCC dan FAP. IBD adalah sekelompok penyakit kronis dan sulit untuk disembuhkan yang mempengaruhi sistem kekebalan saluran pencernaan. Hal ini kemudian menyebabkan terjadinya proses peradangan yang tidak terkendali. Dua bentuk utama IBD adalah penyakit *Crohn* dan kolitis ulserativa. Etiologi IBD belum diketahui dengan jelas dan diperkirakan perkembangan IBD adalah hasil interaksi dari faktor genetik, imunologi dan lingkungan (Hnatyszyn *et al.*, 2019; Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019). Individu dengan riwayat IBD memiliki risiko kanker kolorektal sebesar dua hingga enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang sehat. Risiko kanker kolorektal meningkat seiring dengan durasi IBD, kelainan anatomis, dan keparahan penyakit (Amersi, Agustin and Ko, 2006).

3. Polip Kolon

Polip kolon (lesi neoplastik prekanker) didefinisikan sebagai pertumbuhan abnormal jaringan dari lapisan mukosa kolon yang tumbuh menonjol. Polip ini secara histologis diklasifikasikan kedalam dua kategori utama, yaitu non-neoplastik (hamartomatous, hiperplastik dan polip inflamasi) serta neoplastik (adenomatous). Polip adenomatous sangat berpotensi berkembang menjadi ganas. Diperkirakan sekitar 95% kanker kolorektal berasal dari polip adenomatous dan sekitar 5% polip yang berkembang menjadi kanker kolorektal (Thélin and Sikka, 2015). Periode transisi polip adenomatous menjadi adenokarsinoma invasif memakan waktu 5 hingga 15 tahun dan risiko transformasi ganas meningkat seiring dengan bertambahnya ukuran polip, derajat displasia, dan usia individu. Polip berdiameter lebih dari 1-2 cm, displasia tingkat tinggi dan usia lanjut merupakan faktor prognostik yang meningkatkan kecenderungan transformasi polip. Sekitar 40% pasien berusia di atas 50 tahun dengan satu atau lebih polip adenomatous, disarankan menjalani operasi untuk mengangkat polip tersebut sebelum transisi kanker (Amersi, Agustin and Ko, 2006; Shussman and Wexner, 2014).

4. Diabetes mellitus

Diabetes melitus adalah penyakit sistem metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis, akibat kelainan sekresi dan/atau kerja insulin. Diperkirakan

sekitar 460 juta orang di seluruh dunia saat ini menderita diabetes dan jumlahnya akan terus bertambah. Data epidemiologi menunjukkan bahwa diabetes merupakan faktor risiko independen terhadap beberapa kanker gastrointestinal, salah satunya kanker kolorektal (Ma *et al.*, 2018; Pang *et al.*, 2018). Penderita diabetes tipe 2 memiliki risiko dua hingga tiga kali lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi non-diabetes (Peeters *et al.*, 2015).

Terjadinya kanker kolorektal dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi insulin dan kondisi peradangan pada penyakit ini. Hiperinsulinemia juga berkontribusi terhadap kankerogenesis kolorektal secara langsung melalui stimulasi proliferasi sel kolon dan secara tidak langsung melalui peningkatan level *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). IGF-1 adalah faktor mitogenik yang meningkatkan pertumbuhan sel dan menurunkan kematian sel (Ma *et al.*, 2018). Selain itu, peradangan kronis juga dikaitkan dengan proses karsinogenesis, transformasi malignansi, pertumbuhan tumor, invasi dan metastasis akibat aksi sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan interleukin-6 (Il-6) pada pasien diabetes (Brzacki *et al.*, 2019).

5. Kolesistektomi

Kolesistektomi adalah operasi pengangkatan kandung empedu dari tubuh dan keterkaitannya terhadap kejadian kanker kolorektal masih dalam penelitian. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan peningkatan risiko kanker kolorektal setelah kolesistektomi (Zhang *et al.*, 2017), sedangkan studi lain melaporkan tidak ada peningkatan risiko (Vinikoor *et al.*, 2007). Kemungkinan peningkatan risiko kanker kolorektal paska kolesistektomi dikaitkan dengan perubahan sekresi dan komposisi asam empedu. Dalam kondisi fisiologis, asam empedu dilepaskan secara berkala sebagai respons asupan makanan. Dengan tidak adanya kantong empedu, ada aliran empedu yang terus menerus mengalir ke usus, yang kemudian akan menghasilkan peningkatan biotransformasi bakteri dari asam empedu menjadi asam empedu sekunder. Asam empedu sekunder berpotensi menghasilkan spesies oksigen dan nitrogen reaktif, yang berisiko mengganggu membran sel dan menginduksi kerusakan DNA serta apoptosis pada sel mukosa kolon, yang meningkatkan risiko berkembangnya karsinoma kolon (Ajouz, Mukherji and Shamseddine, 2014; Nguyen *et al.*, 2018).

6. Diet tinggi daging merah dan olahan

Menurut *International Agency for Research on Cancer Group*, daging merah dan daging olahan memiliki risiko karsinogenik bagi manusia. Daging merah didefinisikan sebagai daging yang berasal dari otot hewan ternak (contohnya, daging sapi, domba, hewan buruan, dan babi). Daging olahan mengacu pada daging yang telah diawetkan dengan cara diasinkan, diasapi, atau ditambahkan pengawet kimia untuk meningkatkan rasa atau memperpanjang umur penyimpanan. Studi telah menunjukkan bahwa kebiasaan konsumsi daging merah dan olahan merupakan faktor risiko terhadap perkembangan kanker kolorektal (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019). Diperkirakan risiko kanker kolorektal dapat meningkat sekitar 17% untuk setiap 100 gram porsi daging merah dan sekitar 18% untuk setiap 50 gram daging olahan yang dimakan setiap hari (Chan *et al.*, 2011; Aykan, 2015; Aran *et al.*, 2016). Mekanisme yang tepat dimana konsumsi daging merah dan olahan dapat berkontribusi pada perkembangan kanker kolorektal masih dalam tahap penelitian.

Beberapa faktor yang diyakini mempengaruhi terjadinya kanker adalah senyawa heterosiklik amina (HACs), hidrokarbon aromatik polisiklik (PAHs) dan N-nitroso (NOCs). Ketiga senyawa tersebut adalah zat berbahaya yang dihasilkan selama memasak daging dengan suhu tinggi atau api terbuka (seperti menggoreng, memanggang, dan memanggang). HACs terbentuk selama reaksi spesifik asam amino bebas, karbohidrat dan kreatinin atau kreatin (zat yang terdapat dalam otot). PAH, juga akan terbentuk ketika lemak dan sari dari daging kontak dengan api terbuka. Asap yang mengandung PAH menempel pada permukaan daging yang dimasak. HAC dan PAH dianggap zat genotoksik yang berpotensi menyebabkan mutasi titik (penghapusan, penyisipan, dan penggantian) dan akibatnya akan memicu proses karsinogenesis (Sawicki *et al.*, 2021).

Sedangkan NOC (nitrosamine dan nitrosamide) adalah agen karsinogenik kuat yang dapat bereaksi dengan DNA. Zat-zat ini disintesis dari amina atau amida dan oksida nitrogen (nitrit atau nitrat adalah zat yang digunakan sebagai bahan tambahan makanan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan mengawetkan daging) selama memasak daging olahan dengan panas tinggi. Faktor lain yang

diyakini berkontribusi pada transformasi ganas sel kolon adalah heme, porfirin yang mengandung besi yang terdapat dalam jumlah besar dalam daging merah. Heme diketahui meningkatkan stres oksidatif dan menginduksi peroksidasi lipid sel usus (Cascella *et al.*, 2018).

Spesies oksigen reaktif berkontribusi terhadap kerusakan DNA dan mutasi gen. Peroksida lipid reaktif juga akan mengerahkan efek sitotoksik pada sel epitel. Kerusakan permukaan sel menyebabkan hiperproliferasi sel dan menyebabkan hiperplasia epitel, yang dapat berkembang menjadi displasia dan kanker. Selain itu, besi heme merangsang pembentukan endogen dari NOC yang disebutkan di atas dan menginduksi pergantian mikrobiota usus yang kemudian mencetuskan keadaan disbiosis. Perlu diingat juga bahwa konsumsi daging merah dan daging olahan tinggi lemak berkontribusi terhadap obesitas, resistensi insulin dan peningkatan sekresi asam empedu, yang juga berperan sebagai surfaktan agresif untuk mukosa dan meningkatkan risiko terkena kanker kolorektal (Aran *et al.*, 2016).

7. Diet rendah serat, buah dan sayuran

Konsumsi serat makanan yang tinggi terbukti dapat mengurangi risiko perkembangan kanker kolorektal hingga 50%. Mekanisme potensial efek protektif dari konsumsi serat pada perkembangan kanker kolorektal meliputi:

- a. Pengurangan waktu transit feses di seluruh kolon dan, akibatnya, pengurangan kontak antara zat karsinogenik potensial dan epitel kolon
- b. Peningkatan jumlah air dalam kandungan tinja dan dengan demikian pengenceran karsinogen dan prokarsinogen yang ada dalam tinja
- c. Metabolit sterol dan asam empedu yang mengikat, yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis
- d. Merangsang pertumbuhan mikrobiota usus yang bermanfaat, yang akan membantu memfermentasi serat dan menghasilkan asam lemak rantai pendek (zat yang disarankan untuk memberikan efek penekan tumor).

Oleh karena itu, pedoman diet merekomendasikan untuk mengonsumsi setidaknya 20–30 gram serat per hari. Sumber serat alami yang baik adalah buah-buahan dan sayuran. Selain asupan serat, konsumsi buah dan sayuran juga menyediakan sejumlah besar senyawa bioaktif, seperti vitamin, mineral, folat, sterol, dan protease inhibitor. Senyawa-senyawa ini memiliki sifat antioksidan dan

anti-inflamasi yang kuat, yang dapat menghambat kerusakan DNA dan sel. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa asupan buah dan sayuran yang tinggi dapat menurunkan risiko kanker kolorektal (Gandomani *et al.*, 2017).

8. Diet rendah kalsium, vitamin D dan produk susu

Menurut *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* [41], tingginya konsumsi produk susu (khususnya susu) dapat menurunkan risiko berkembangnya kanker kolorektal. Efek perlindungan yang disarankan dari produk susu disebabkan oleh kandungan kalsiumnya. Kalsium diketahui dapat mengikat asam empedu sekunder dan asam lemak sehingga mengurangi perannya dalam mengubah mukosa usus dan akan menghambat potensi karsinogeniknya. Selain itu, kalsium juga diketahui menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel tumor serta mengurangi pola mutasi yang berbeda pada proto-onkogen KRAS (Keum and Giovannucci, 2019).

Selain kalsium, komponen susu lainnya seperti vitamin D juga memainkan peran yang bermanfaat dalam menghambat perkembangan kanker kolorektal. Fungsi utama vitamin D adalah pemeliharaan homeostasis kalsium dengan meningkatkan penyerapannya di usus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin D mengubah ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel epitel. Selain itu, vitamin D juga menunjukkan efek antiinflamasi, peningkatan fungsi kekebalan tubuh dan menghambat angiogenesis. Karena fakta bahwa sumber utama vitamin D bagi manusia adalah paparan sinar matahari pada kulit, ada beberapa penelitian untuk menentukan apakah distribusi kejadian kanker kolorektal bergantung pada jumlah cahaya alami. Studi menunjukkan bahwa angka kematian akibat kanker kolorektal lebih tinggi pada wilayah utara Amerika Serikat dan Eropa. Diasumsikan bahwa populasi yang tinggal di garis lintang yang lebih tinggi terkena lebih sedikit dosis ultraviolet-B matahari sehingga mensintesis lebih sedikit vitamin D dan karena hal ini, mereka memiliki risiko lebih tinggi terhadap kanker kolorektal (Guraya, 2014).

9. Kegemukan dan Obesitas

Kondisi akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan (kelebihan berat badan dan obesitas) merupakan faktor risiko kanker kolorektal. Pria dan wanita yang kelebihan berat badan/obesitas masing-masing memiliki risiko sekitar

50% dan 20% lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal. Diperkirakan bahwa risiko kanker kolorektal keseluruhan meningkat sebesar 3% untuk setiap kenaikan berat badan lima kilogram (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019). Mekanisme yang mendasari induksi karsinogenesis pada orang yang kelebihan berat badan/obesitas belum sepenuhnya dipahami dan masih dalam penelitian intensif. Jaringan adiposa adalah organ endokrin yang memainkan peran penting dalam pengaturan asupan energi dan respon inflamasi. Diketahui bahwa akumulasi lemak yang berlebihan menyebabkan pergantian hormon jaringan adiposa dan sekresi sitokin.

Jaringan adiposa pada orang yang kelebihan berat badan/obesitas melepaskan banyak hormon dan sitokin (seperti leptin, resistin, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7 dan IL-8), yang diketahui memiliki efek mitogenik pada sel epitel, menghambat apoptosis sel, meningkatkan stres oksidatif, menekan respon imun dan mengurangi aktivitas aksis IGF-1 dan telah dikaitkan dengan perkembangan dan progresi kanker (Carr *et al.*, 2018).

10. Kurang Aktifitas Fisik

Data epidemiologis menunjukkan bahwa peningkatan insidensi kanker kolorektal di negara maju dan berkembang disebabkan oleh gaya hidup *sedentary*. Diperkirakan bahwa orang yang tidak aktif secara fisik memiliki risiko 50% lebih tinggi terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan orang yang paling aktif secara fisik. Latihan fisik secara teratur telah terbukti meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh, mengurangi peradangan, mengurangi stres, mengoptimalkan laju metabolisme, membantu mengatur kadar hormon dan mencegah obesitas, dan dapat membantu melindungi dari perkembangan kanker (Keum and Giovannucci, 2019).

11. Merokok

Asap tembakau merupakan faktor risiko perkembangan berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa orang yang merokok memiliki risiko 2-3 kali lipat untuk mengembangkan kanker kolorektal dibandingkan dengan non-perokok dan risiko meningkat dengan dosis dan durasi paparan (Sawicki *et al.*, 2021). Selain itu, dianggap bahwa merokok menyebabkan hingga 12% kematian akibat kanker kolorektal. Asap tembakau mengandung campuran ribuan bahan kimia, lebih dari 60 di antaranya merupakan

karsinogen (seperti, N-nitrosamin, hidrokarbon aromatik polisiklik, amina aromatik, aldehida, dan logam) yang diketahui merusak DNA. Mutasi pada sel epitel kolorektal dapat menyebabkan perkembangan poliposis, yang seiring berjalannya waktu dapat berubah menjadi adenokarsinoma invasif (Ahmed *et al.*, 2014).

12. Konsumsi alkohol

Asupan alkohol adalah salah satu kontributor utama perkembangan kanker kolorektal. Diperkirakan konsumsi 2-3 minuman setiap hari meningkatkan risiko kanker kolorektal sekitar 20%, sedangkan minum lebih dari tiga minuman beralkohol meningkatkan risiko ini sekitar 40%. Individu yang terbiasa minum empat gelas atau lebih setiap hari meningkatkan kemungkinan terkena kanker kolorektal hingga 52%. Sampai saat ini, berbagai mekanisme dimana alkohol dapat menginduksi karsinogenesis telah diusulkan. Mereka termasuk produksi spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen (selama metabolisme oksidatif etanol), produksi asetaldehida mutagenik (metabolit pertama etanol), penipisan S-adenosylmethionine (pergantian epigenetik), inaktivasi gen penekan tumor, hormonal ketidakseimbangan, penurunan konsentrasi folat dan gangguan metabolisme asam retinoat (Sawicki *et al.*, 2021).

13. Mikrobiota usus

Baru-baru ini, semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus merupakan faktor kunci yang berkontribusi pada perkembangan banyak proses patologis, termasuk kanker. Mikrobiota usus terdiri dari populasi besar beragam mikroorganisme (bakteri, virus, jamur dan protozoa) yang menghuni saluran pencernaan manusia. Pada orang sehat, mikrobioma terlibat dalam metabolisme dan penyerapan nutrisi, metabolisme obat, dan eliminasi xenobiotik. Selain itu, mikrobiota usus normal berpartisipasi dalam pemeliharaan integritas barier usus, melindungi dari patogen dan memainkan peran penting dalam imunomodulasi (Cheng, Ling and Li, 2020).

Menurut penelitian terbaru yang mengeksplorasi mikrobioma individu penderita kanker kolorektal, perubahan komposisi dan fungsi mikrobiota usus normal dapat menyebabkan inisiasi, promosi, dan perkembangan kanker ini. Metabolit toksik dari bakteri akan menyebabkan kerusakan DNA, memengaruhi

siklus sel, merangsang respons imun, dan menyebabkan gangguan fungsi penghalang usus. Akibatnya, homeostasis mikrobiota usus yang terganggu berkontribusi pada pengembangan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk mengembangkan kanker kolorektal (Cheng, Ling and Li, 2020).

14. Usia

Sekitar 90% dari semua kasus baru kanker kolorektal terjadi pada individu berusia di atas 50 tahun. Usia yang lanjut dianggap sebagai salah satu faktor paling signifikan yang mempengaruhi risiko berkembangnya kanker kolorektal. Diperkirakan bahwa orang di atas usia 65 tahun memiliki risiko tiga kali lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan mereka yang berusia 50-64 tahun dan 30 kali lebih besar risikonya dibandingkan orang berusia 25-49 tahun. Usia rata-rata saat diagnosis kanker kolorektal adalah 68 pada pria dan 72 tahun pada wanita. Saat ini, dianjurkan untuk memulai skrining kanker kolorektal pada orang dewasa berusia lebih dari 50 tahun (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019).

15. Jenis Kelamin dan Ras

Menurut *American Cancer Society*, pria memiliki risiko sekitar 30% lebih tinggi terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan wanita. Selain itu, pria yang terdiagnosis kanker kolorektal memiliki prognosis yang lebih buruk dan kematian sekitar 40% lebih tinggi dibandingkan wanita. Di sisi lain, wanita lebih rentan terkena kanker kolon sisi kanan, yang sering didiagnosis pada stadium lanjut dan tampak lebih agresif daripada tumor sisi kiri. Alasan perbedaan jenis kelamin tidak sepenuhnya dipahami, dianggap mungkin terkait dengan perbedaan paparan faktor risiko (misalnya alkohol dan tembakau), pola makan dan hormon seks. Insiden kanker kolorektal juga bervariasi secara substansial berdasarkan ras. Individu kulit hitam non-Hispanik mengalami tingkat insiden tertinggi dari semua kelompok ras. Diperkirakan bahwa tingkat kejadian kanker kolorektal pada orang kulit hitam non-Hispanik mencapai 50% lebih tinggi dibandingkan orang Asia/Kepulauan Pasifik dan 20% lebih tinggi dibandingkan orang kulit putih non-Hispanik (Sawicki *et al.*, 2021).

16. Faktor Sosial Ekonomi

Populasi dengan status sosial ekonomi (SSE) rendah umumnya memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker dibandingkan dengan SSE tinggi. Hal ini dapat

diakibatkan oleh terbatasnya akses ke layanan perawatan kesehatan dan sumber pengobatan berkualitas tinggi dan kebiasaan diet yang tidak sehat, gaya hidup *sedentary* dan merokok pada populasi SSE rendah (Carethers and Doubeni, 2020).

2.1.3 Patogenesis Kanker Kolorektal

Umumnya kanker kolorektal adalah adenokarsinoma yang berkembang dari polip adenoma. Apabila terdapat polip yang tidak diatasi atau dilakukan intervensi, maka ia dapat berubah menjadi sesuatu maligna. Polip yang telah berubah menjadi ganas tersebut akan menyerang dan menghancurkan sel yang normal dan meluas di jaringan sekitarnya (Price and Wilson, 2016). Pertumbuhan polip secara tipikal tidak terdeteksi, dan tidak menimbulkan gejala. Pada saat timbul gejala, penyakit kemungkinan sudah menyebar ke dalam lapisan lebih dalam pada jaringan usus dan organ-organ yang berdekatan. Metastase ke kelenjar getah bening regional sering berasal dari penyebaran tumor. Tanda ini tidak selalu terjadi, bisa saja kelenjar yang jauh sudah dikenai namun kelenjar regional masih normal. Sel-sel kanker dari tumor primer dapat juga menyebar melalui sistem limfatik atau sistem sirkulasi ke area sekunder seperti hepar, paru-paru, otak, tulang dan ginjal. Awalnya sebagai nodul, kanker usus sering tanpa gejala hingga tahap lanjut karena pola pertumbuhan lamban, 5 hingga 15 tahun sebelum muncul gejala (Price and Wilson, 2016).

Terjadinya kanker kolorektal terdiri dari tahapan inisiasi, promosi dan progresi. Inisiasi melibatkan kerusakan genetik ireversibel yang mempengaruhi sel epitel mukosa usus untuk transformasi neoplastik berikutnya. Pada fase promosi, sel yang diinisiasi bermultiplikasi dan menyebabkan pertumbuhan abnormal (kanker). Sebaliknya, sel kanker jinak berubah menjadi ganas selama tahap perkembangan dan memperoleh fitur agresif dan potensi metastatik. Bagian penting dari langkah karsinogenesis kanker kolorektal adalah adanya lesi prekursor jinak, yang didefinisikan sebagai polip. Jenis lain dari lesi yang diidentifikasi dalam lumen kolon adalah polip adenomatous dan polip *serrated*, yang merupakan prekursor langsung dari sebagian besar kanker. Adenoma stadium *advanced* (diameter ≥ 1 cm) dengan atau tanpa diversitas memiliki risiko perkembangan kanker yang lebih besar (30 hingga 50%) dibandingkan adenoma *non-advanced* (1%). Selain itu, adenoma stadium *advanced* memiliki risiko transisi menjadi

kanker yang lebih tinggi dan meningkat seiring bertambahnya usia (Gandomani *et al.*, 2017).

Selain itu, proses ini juga didorong oleh akumulasi mutasi dan perubahan genetik dan memakan waktu 10-15 tahun, tapi mungkin lebih cepat dalam beberapa kondisi, misalnya pada pasien dengan sindrom Lynch. Pada kasus HNPCC, *germline* menonaktifkan satu alel gen *repair* DNA, sedangkan pada FAP, *germline* menonaktifkan satu alel gen supresor tumor poliposis adenomatous (APC). Selain itu, sekitar 80% penderita FAP memiliki riwayat orang tua dengan riwayat serupa, dan sekitar 20% kasus adalah mutasi *de novo*. Diperkirakan bahwa pada 95% penderita FAP mulai tumbuh adenoma sejak usia 35 tahun. Kanker kolorektal juga dapat muncul akibat proses inflamasi pada pasien dengan *inflammatory bowel disease*, terutama kolitis ulserativa. Pada pasien ini awalnya terjadidisplasia kronis yang kemudian berlanjut dan bertransformasi neoplastik menjadi kanker kolorektal (Gandomani *et al.*, 2017).

Gen yang paling sering mengalami *error* pada *pathway* CIN (*The Chromosomal Instability Pathway*) adalah APC, P53 dan KRAS, dan bertanggung jawab atas berkembangnya adenokarsinoma. Perubahan pada gen ini menyebabkan aktivasi mutasi onkogen atau inaktivasi supresor tumor, sehingga menyebabkan transformasi ganas. Disregulasi *pathway* CIN bertanggung jawab atas 70-85% dari semua kasus kanker kolorektal. Selain mekanisme yang terkait instabilitas kromosom (CIN) dan instabilitas mikrosatelit (MSI— *Microsatellite Instability*), terdapat pula peran dari fenotipe metilator (CIMP—*CpG Island Methylator Phenotype*). Fenotipe ini terkait dengan *hypermethylation* promotor gen (seperti MLH1), mutasi V300E pada gen BRAF, dan gangguan fungsi TP53 dan p16, sehingga menyebabkan inhibisi gen supresor dan mengganggu fungsi sistem MMR, yang diikuti dengan terjadinya MSI dan hipermutasi. Mekanisme ini paling sering diamati pada perkembangan lesi kanker kolorektal *serrated* dan paling sering dialami penderita wanita dengan tumor pada bagian proksimal kolon (Sawicki *et al.*, 2021).

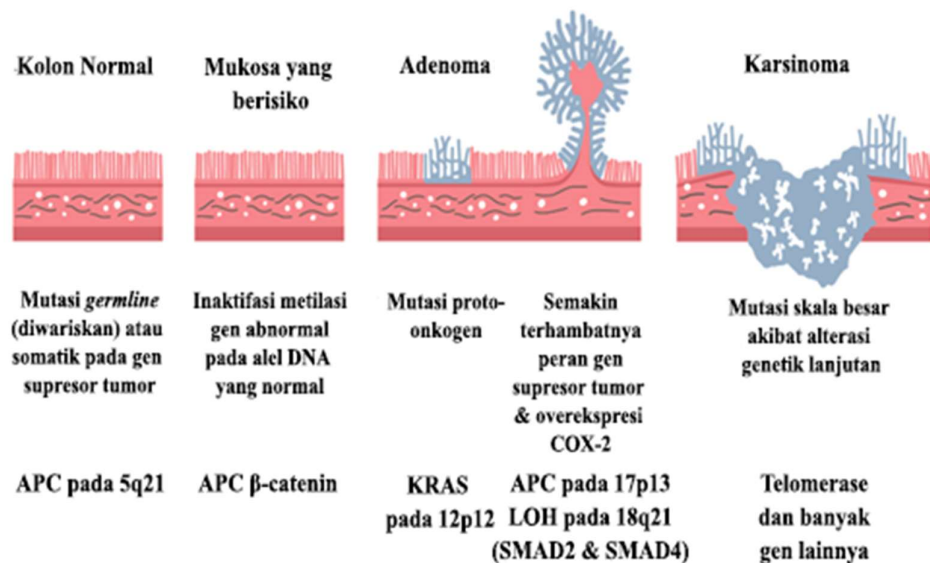
Kanker kolorektal adalah entitas penyakit yang tidak homogen. Kasus tiap individu berbeda dalam aspek lokasi, tingkat keganasan histologis atau jenis neoplasma. Namun, hal yang menarik pada kasus ini adalah kompleksitas molekul

multilevel. Konsensus yang ditetapkan pada tahun 2015 oleh Konsorsium Subtipe kanker kolorektal mengidentifikasi empat subtipe molekuler kanker kolorektal (CMS) yaitu CMS1 (*MSI-immune activation*), CMS2 (*canonical*), CMS3 (metabolik), dan CMS4 (mesenkimal). Klasifikasi ini sangat penting karena setiap subtipe berbeda perjalanan klinisnya dan merespons secara berbeda terhadap pengobatan kemoterapi dan terapi biologis. Hal ini dapat menentukan pemilihan strategi terapi individual yang optimal untuk setiap pasien dan juga dapat digunakan sebagai alat prediksi dan prognostik yang reliabel. Penerapan informasi ini dapat dilakukan melalui skrining molekuler untuk kanker kolorektal (Sawicki *et al.*, 2021).

Pada 10% kanker kolorektal, menunjukkan adanya mutasi BRAF dan penghambatan epigenetik dari berbagai gen, tanpa gen APC. Mekanisme lain yang melatarbelakangi kanker kolorektal adalah MSI yang disebabkan adanya gangguan gen *repair* DNA. Kecenderungan genetik yang diwariskan dan paparan faktor lingkungan dapat berperan dalam proses karsinogenesis kanker kolorektal. Perlu diketahui, sebagian besar kanker kolorektal bersifat sporadis, artinya pasien tidak memiliki riwayat genetik sehingga perkembangan kanker ini dapat lebih banyak dikaitkan dengan faktor gaya hidup dan lingkungan. Selain itu, paparan karsinogen jangka panjang juga diketahui dapat meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif akan meningkatkan kerusakan DNA dengan menghasilkan akumulasi mutasi somatik berurutan, yang pada ujungnya akan menyebabkan ketidakstabilan genom (Aran *et al.*, 2016).

Secara histologi polip diklasifikasikan sebagai neoplastik dan non neoplastik. Non neoplastik polip tidak berpotensi maligna, yang termasuk polip non neoplastik yaitu polip hiperplastik, polip retensimukus, hamartoma (*juvenile polyp*), agregat limfoid dan polip inflamatorik. Displasia dapat dikategorikan menjadi *low* atau *high grade*. Enam persen dari polip *adenomatous* berupa displasia *high grade* dan 5% didalamnya berupa karsinoma invasif pada saat terdiagnosa. Potensi malignansi dari adenoma berkorelasi dengan besarnya polip, tingkat displasia, dan umur. Polip yang diameternya lebih besar dari 1 cm, berdisplasia berat dan secara histologi tergolong sebagai villous adenoma dihubungkan dengan risiko tinggi untuk menjadi kanker kolorektal. Polip yang berukuran kecil (<1 cm)

tidak berhubungan dengan meningkatnya timbulnya kanker kolorektal. Insiden dari kanker meningkat dari 2,5-4 kali jika polip lebih besar dari 1 cm, dan 5-7 kali pada pasien yang mempunyai multipel polip. Dari penelitian didapatkan bahwa polip yang lebih besar dari 1 cm jika tidak ditangani menunjukkan risiko menjadi kanker sebesar 2,5% pada 5 tahun, 8% pada 10 tahun dan 24% pada 20 tahun. Waktu yang dibutuhkan untuk menjadi malignansi tergantung beratnya derajat displasia. Tiga koma lima tahun untuk displasia sedang dan 11,5 tahun untuk atipik ringan (Casciato and Territo, 2012).



Gambar 2. 2 Model molekuler evolusi kanker kolorektal (Bronchud et al., 2000)

2.1.4 Klasifikasi Kanker Kolorektal

Karsinoma kolorektal diklasifikasikan menurut sub tipe histologis, lokasi dan jalur molekuler yang terlibat (Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021).

1. Sub tipe histologis Karsinoma Kolorektal

Sub tipe histologis didefinisikan berdasarkan klasifikasi karsinoma kolorektal oleh WHO. Sejumlah sub tipe histologis karsinoma kolorektal telah dikarakterisasi, seperti *mucinous*, *medullary*, *signet ring cell*, *adenosquamous*, *spindle cell*, *micropapillary*, *serrated* dan *cribriform comedo-type* (Fleming et al., 2012).

a. Adenokarsinoma kolorektal

Sebagian besar karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma yang terhitung >90% dari kasus karsinoma kolorektal di seluruh dunia. Adenokarsinoma adalah neoplasma ganas yang berasal dari sel epitel mukosa kolorektal kelenjar atau struktur jaringan kelenjar (Fleming *et al.*, 2012).

b. Adenokarsinoma kolorektal *mucinous*

Adenokarsinoma kolorektal *mucinous* adalah subtype karsinoma kolorektal kedua yang paling umum dan ditandai dengan adanya kumpulan *mucinous* ekstraseluler sebanyak 50% dari volume tumor. Subtipe ini menyumbang 5-20% kasus karsinoma kolorektal di seluruh dunia. Karsinoma dengan komponen *mucinous* yang menonjol biasanya diberi label '*adenocarcinomas with mucinous features (mucinous adenocarcinoma)*'. Jenis ini biasanya menunjukkan struktur kelenjar besar dengan kumpulan *mucinous* ekstraseluler. Sejumlah besar adenokarsinoma *mucinous* ditemukan pada pasien dengan kanker kolorektal non-poliposis hereditas [HNPCC atau *sindrom Lynch* (LS)] dan mereka pada pasien dengan tumor *high-level microsatellite instability* (MSI-H) (Fleming *et al.*, 2012).

c. Karsinoma Kolorektal meduler

Frekuensi karsinoma kolorektal meduler diperkirakan sebesar 4%. Subtipe ini ditandai dengan kombinasi pertumbuhan padat abnormal dan reaksi inflamasi. Karsinoma meduler berkorelasi kuat dengan MSI-H dan juga seringkali dikaitkan dengan mutasi gen BRAF, yang mengkode protoonkogen serin/treonin-protein kinase BRAF (Nagtegaal *et al.*, 2020).

d. Karsinoma Kolorektal *signet ring cell*

Karsinoma *signet ring cell* relatif jarang terjadi pada kolorektum dan mewakili <2% dari semua karsinoma kolorektal, dengan prognosis yang sangat buruk. Jenis karsinoma ini ditandai dengan adanya > 50% sel kanker dengan morfologi seperti cincin *signet*. Sebagian besar karsinoma kolorektal *signet ring cell* merupakan tumor MSI-H (Fleming *et al.*, 2012).

e. Jenis Karsinoma Kolorektal yang langka

Jenis karsinoma kolorektal langka lainnya yang tidak sering ditemui termasuk neuroendokrin, sel skuamosa, adenoskuamosa, sel spindel dan karsinoma yang tidak berdiferensiasi (Fleming *et al.*, 2012).

2. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut lokasi

Karsinoma kolorektal juga dapat diklasifikasikan menurut lokasinya di sepanjang kolon. Menurut klasifikasi ini, kanker kolon dibagi berdasarkan asal embriologisnya kedalam usus tengah atau kolon proksimal dan usus belakang atau kolon distal. Pembagian ini juga relevan terhadap *outcome*, karena kanker kolon distal biasanya memiliki *outcome* yang lebih baik dibandingkan dengan kanker kolon proksimal (Fleming *et al.*, 2012).

3. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut jalur molekuler

Klasifikasi jalur molekuler memainkan peran kunci dalam klasifikasi Karsinoma kolorektal (Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021). Karsinoma kolorektal terjadi karena mutasi yang menargetkan onkogen, gen supresor tumor, dan gen-gen lain yang terkait dengan mekanisme perbaikan DNA. Secara umum, ketidakstabilan genetik dan epigenetik memainkan peran penting dalam terjadinya dan perkembangan karsinoma kolorektal (Mármol *et al.*, 2017). Mekanisme patogenik yang terlibat dalam karsinoma kolorektal dapat mencakup tiga jalur molekuler yang berbeda: *Chromosomal instability* (CIN), MSI dan jalur *cytosine preceding guanine* (CpG) *island methylator phenotype* (CIMP).

a. Pathway CIN

CIN merupakan jalur molekuler paling umum yang didiskusikan dalam pengembangan karsinoma kolorektal dan bertanggung jawab pada 80-85% kasus karsinoma kolorektal. CIN adalah perubahan molekuler yang dikaitkan dengan ketidakseimbangan jumlah kromosom, yang menyebabkan aneuploidi dan hilangnya heterozigositas pada tumor. Selain itu, hal ini dapat terjadi akibat defek pada berbagai mekanisme, termasuk segregasi kromosom, disfungsi telomer, dan respons kerusakan DNA, yang berdampak pada gen yang berperan penting dalam pemeliharaan fungsi sel normal. Tumor CIN dikaitkan dengan set mutasi pada gen penekan tumor spesifik dan onkogen [termasuk *adenomatous polyposis coli* (APC), KRAS,

PIK3CA, TGF- β dan TP53], yang mengaktifkan jalur penting untuk inisiasi dan perkembangan kanker kolorektal (Mármol *et al.*, 2017).

b. Pathway MSI

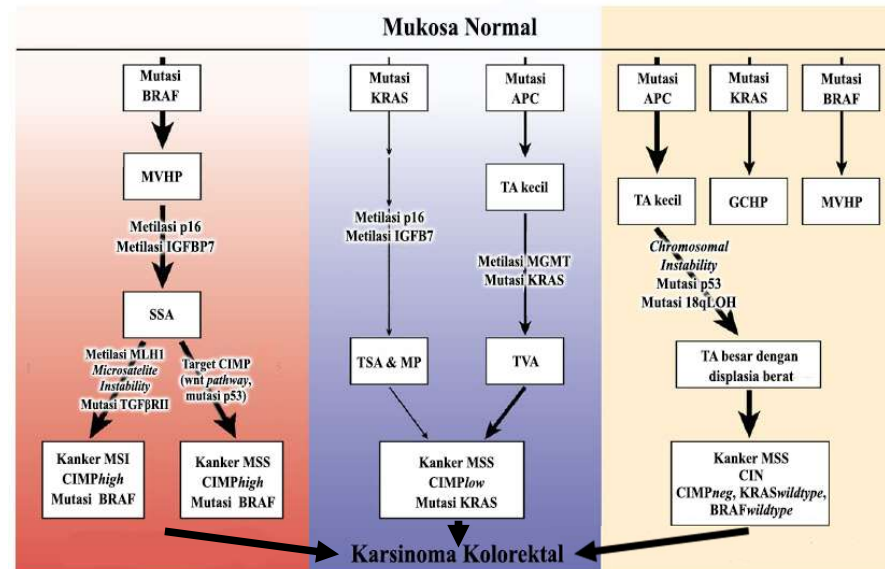
Pathway MSI adalah jalur molekuler paling umum kedua yang menyebabkan pengembangan karsinoma kolorektal. Mikrosatelit (MS), yang dikenal sebagai pengulangan tandem pendek, adalah sekuens DNA pendek atau pengulangan tandem (1-6 pasangan basa) yang ditemukan di seluruh genom (ada di wilayah pengkodean dan non-pengkodean) dan mewakili ~3% genom manusia. Karena strukturnya yang berulang, kemampuan untuk memperbaiki MS akan menurun pada tumor dengan MSI. Oleh karena itu, mereka sangat rentan terhadap mutasi; mutasi ini cenderung menumpuk di daerah non-coding dan di MS coding. MSI adalah jalur perubahan molekuler yang dicirikan oleh fenotip hipermutasi sebagai akibat dari sistem perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR) yang rusak (Nojadeh, Sharif and Sakhinia, 2018).

Sistem MMR DNA adalah jalur biologis yang sangat terkonservasi yang mengoreksi ketidakcocokan basis-basis, penyisipan dan penghapusan yang salah yang dibuat selama replikasi dan rekombinasi DNA yang telah lolos dari proses *proofreading*. Pada DNA tumor, MSI didefinisikan sebagai keberadaan nukleotida DNA berulang yang ditemukan dalam DNA *germline* yang tidak sesuai. Secara umum, mutasi pada gen MMR DNA mengarah pada fenotipe DNA MSI. MSI pada tumor menyebabkan mutasi gen MMR, termasuk MutL homolog (MLH)1, MutS homolog (MSH)2, MSH6, dan perbaikan *mismatch* endonuklease PMS1 dan PMS2 (Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021).

c. CIMP

Ketidakstabilan epigenetik bertanggung jawab atas jalur molekuler ketiga, yaitu jalur CIMP. Tumor CIMP ditandai dengan hipermetilasi luas (perubahan epigenetik) dari promotor onkogen (situs jalur CpG), mengakibatkan pembungkaman gen supresor tumor dan hilangnya ekspresi protein. Beberapa tumor kolorektal CIMP menunjukkan efek gabungan dari modifikasi genetik dan epigenetik yang mencakup adanya mutasi BRAF

serta MSI dan masing-masingnya juga mempengaruhi gen BRAF dan MLH1 (Mármol *et al.*, 2017; Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021).



Gambar 2. 3 Alterasi genetik pada kanker kolorektal

(Leggett and Whitehall, 2010) (CIMP: CpG Island methylator phenotype, CIN: Chromosomal Instability, GCHP: Global Cell Type Hyperplastic Polyp, MSS: Microsatellite Stable, MVHP: Microvesicular Hyperplastic Polyp, SSA: Serrated Serrated Adenomas, TA: Tubular Adenoma, TSA: Traditional Serrated Adenomas, TVA: Tubulovillous Adenoma)

4. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut asal mutasi

Bergantung pada asal mutasi, karsinoma kolorektal dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berbeda: karsinoma kolorektal Sporadis (SCC; 70%), karsinoma kolorektal familial (FCC; 25%) dan karsinoma kolorektal yang diturunkan (ICC; 5%) (Mármol *et al.*, 2017; Nojadeh, Sharif and Sakhinia, 2018).

a. SCC

Mayoritas karsinoma kolorektal adalah tipe sporadis. Terdapat 75% kasus karsinoma kolorektal tidak ada bukti yang jelas memiliki kelainan bawaan (sekitar tiga perempat pasien memiliki riwayat keluarga negatif). Dengan demikian, definisi SCC adalah karsinoma yang muncul dari jaringan kolorektal tanpa diketahui hubungannya dengan penyakit bawaan,

riwayat keluarga karsinoma kolorektal, atau *inflammatory bowel disease* (IBD). SCC adalah kondisi kanker genetik somatik yang disebabkan oleh mutasi titik yang terlihat selama masa hidup pasien, tidak terkait dengan sindrom turunan, dan hanya memengaruhi sel tunggal dan keturunannya. SCC umum terjadi pada individu berusia >50 tahun dan dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan, latar belakang genetik pasien, faktor makanan dan penuaan. Jalur CIN diamati pada 65-70% kasus SCC (Nojadeh, Sharif and Sakhinia, 2018).

Secara genetik, SCC disebabkan oleh beberapa mutasi yang dapat menargetkan gen yang berbeda. Secara khusus, SCC berkembang melalui akumulasi serangkaian kelainan pada gen penekan tumor dan onkogen. Mutasi awal (inaktivasi) terjadi pada gen APC, menginduksi pembentukan adenoma (polip) non-ganas yang pada akhirnya dapat berubah menjadi adenokarsinoma. Perubahan ini kemudian diikuti oleh mutasi pada KRAS, TP53 dan, akhirnya, terhapus. Perubahan gen MLH1 melalui hipermetilasi promotor adalah mutasi somatik yang sering terjadi pada MSI-H SCC (70-95%). Selain itu, mutasi somatik onkogen sporadis (RAS, SRC dan MYC) juga terlibat dalam karsinoma kolorektal. Varian mutasi RAS (HRAS, KRAS dan NRAS) menunjukkan relevansi klinis terbesar dan ditemukan pada 50% pasien dengan SCC (Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021)

b. FCC

FCC menyumbang 25% dari semua kasus karsinoma kolorektal. Kerabat tingkat pertama dari individu dengan riwayat karsinoma kolorektal memiliki risiko 2-3 kali lipat lebih besar terkena kanker ini dibandingkan dengan populasi umum (Mármol *et al.*, 2017; Nojadeh, Sharif and Sakhinia, 2018).

c. ICC

ICC menyumbang hanya 5% dari semua kasus karsinoma kolorektal. Jenis ini disebabkan oleh mutasi bawaan yang memengaruhi salah satu alel gen yang bermutasi. Hipotesis ICC adalah bahwa mutasi titik pada alel lain menginduksi transformasi sel kanker dan perkembangan karsinoma.

Subtipe ICC yang paling umum adalah dua sindrom: *Familial adenomatous polyposis* (FAP) dan HNPCC (Mármol *et al.*, 2017; Nojاده, Sharif and Sakhinia, 2018)

2.1.5 Tanda Dan Gejala Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal dapat dicurigai ketika beberapa gejala gastrointestinal (GI) bawah dikeluhkan oleh pasien. *National Institute for Health and Professional Excellence* telah menerbitkan pedoman yang menjadi dasar praktisi kesehatan untuk mengidentifikasi pasien dengan probabilitas kanker kolorektal yang tinggi. Keluhan pasien kanker kolorektal yang patut diperhatikan adalah perdarahan rektum, massa perut, nyeri perut, perubahan kebiasaan buang air besar, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, dan anemia defisiensi besi. Namun, beberapa gejala yang tidak *site-specific* juga dapat ditemukan seperti hilangnya nafsu makan yang tidak dapat dijelaskan dan trombosis vena dalam (Sawicki *et al.*, 2021).

Dalam praktik klinis, menurut banyak pedoman, kolonoskopi dilakukan pada pasien dengan tanda dan gejala usus yang diduga kanker kolorektal. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa munculnya beberapa gejala dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnostik terhadap kanker kolorektal, seperti adanya massa perut yang teraba pada pemeriksaan dan riwayat perdarahan dari rektum yang berwarna merah tua atau perdarahan rektum dan penurunan berat badan serta perubahan kebiasaan buang air besar. Pasien kanker kolorektal yang terdiagnosis pada tahap awal memiliki prognosis yang jauh lebih baik dibandingkan pasien yang baru didiagnosis pada stadium lanjut. Oleh karena itu, semua gejala yang mengkhawatirkan yang mungkin mengarah ke kecurigaan terhadap kanker kolorektal harus mendorong pasien untuk segera menemui dokter dan melakukan tes diagnostik kolorektal (Ford *et al.*, 2008)

2.1.6 Diagnosis Kanker Kolorektal

Pada individu yang dicurigai mengidap kanker kolorektal, dokter harus melakukan pemeriksaan fisik perut dan meninjau riwayat kesehatan untuk diagnosis. Dalam kunjungan tersebut, dokter perlu membahas riwayat kesehatan keluarga pasien, mengevaluasi faktor risiko, dan memutuskan metode diagnostik, baik optik maupun pencitraan, yang paling sesuai. Selain itu, strategi lain untuk

mendeteksi kanker kolorektal adalah melalui berbagai program skrining, baik yang bersifat pilot, oportunistik, atau terorganisir, yang dilaksanakan di berbagai negara. Program ini umumnya menargetkan individu berusia 50-75 tahun, dengan variasi dalam praktik skrining tergantung pada hasil studi, kapasitas untuk melakukan kolonoskopi, dan ketersediaan sumber daya keuangan. Skrining ini lebih umum dilakukan di negara-negara Barat dimana prevalensi kanker kolorektal tinggi. Sebagian besar metode diagnostik skrining dapat dilakukan dengan uji imunokimia feses untuk hemoglobin (FIT), *guaiac fecal occult blood test* (gFOBT), kolonoskopi (optik) (OC), sigmoidoskopi fleksibel (FS) dan digital rectal exam (DRE) (Schreuders *et al.*, 2015).

1. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Anamnesis riwayat kanker keluarga pada kerabat tingkat pertama (FDR), kedua (SDR) dan ketiga sangat penting untuk memperoleh informasi detail dalam proses diagnosis. Informasi yang diambil harus mencakup kerabat relatif, usia saat diagnosis kanker, usia saat ini atau usia dan penyebab kematian, jenis kanker, riwayat kasus medis dan etnis. Penelitian menunjukkan bahwa risiko kanker kolorektal adalah yang tertinggi, bersama dengan pasien dengan FDR dengan kanker kolorektal. Selain itu, jumlah dan derajat kerabat juga menentukan jalur skrining untuk diagnosis kanker kolorektal. Pada pasien dengan riwayat satu orang FDR yang mengalami kanker kolorektal atau lebih dari satu orang FDR dengan adenoma, pasien diperiksa perlu menjalani kolonoskopi setiap 5-10 tahun atau FIT setiap 1-2 tahun dimulai pada usia 40-50 tahun atau 10 tahun lebih awal dari Usia FDR saat didiagnosis. Jika pasien memiliki lebih dari satu orang FDR atau SDR dengan riwayat kanker kolorektal atau polip dan lebih dari dua FDR dengan kanker kolorektal, kolonoskopi harus dilakukan setiap 5 tahun dimulai pada usia 40 atau 10 tahun lebih awal dari usia FDR saat didiagnosis. Pasien harus mengikuti pedoman risiko tinggi, dan pengawasan ketat harus sudah dimulai pada usia 20-25 tahun. Selain itu, pada setiap pasien dengan dugaan kanker kolorektal, dianjurkan untuk memperhatikan limfadenopati perifer, hepatomegali, tumor perut yang teraba, dan adanya asites (Lawler *et al.*, 2019).

Pemeriksaan *fecal occult blood* adalah tes skrining pilihan pertama pada pelayanan primer. Penerapannya telah direkomendasikan untuk merujuk pasien

dengan gejala berisiko rendah tetapi belum direkomendasikan untuk semua pasien bergejala. Untuk skrining kanker kolorektal dan deteksi perdarahan samar, HSgFOBT atau FIT direkomendasikan. gFOBT tidak khusus untuk hemoglobin manusia, dan beberapa makanan atau obat dapat memengaruhi hasil tes ini; oleh karena itu, diperlukan beberapa arahan kepada pasien sebelum pemeriksaan. FIT dapat mengukur jumlah hemoglobin spesifik manusia pada sampel feses dan direkomendasikan sebagai pengganti gFOBT untuk pasien dengan gejala kanker kolorektal risiko rendah. Pedoman NICE merekomendasikan FIT terhadap pasien dengan keluhan perubahan kebiasaan buang air besar yang tidak dapat dijelaskan dan anemia defisiensi besi (pasien berusia 60 tahun ke atas, bahkan tanpa adanya anemia defisiensi besi) untuk digunakan dalam pelayanan primer atau kanker kolorektal. FIT dapat membantu mengeksklusikan kanker kolorektal pada pasien bergejala. Meta-analisis terbaru mengkonfirmasi bahwa FIT kuantitatif sangat sensitif dalam mendeteksi kanker kolorektal dan menunjukkan bahwa pada *cut-off* sekitar 10 µg Hb/g dapat mengeksklusikan kanker kolorektal dengan benar dan menurunkan angka kolonoskopi pada 75-80% pasien simtomatik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa FIT dapat diandalkan untuk triase pasien dengan gejala kanker kolorektal risiko rendah (Sawicki *et al.*, 2021).

2. *Imaging*

Endoskopi (kolonoskopi, sigmoidoskopi dan rektoskop) merupakan dasar diagnosis kanker kolorektal. Pemeriksaan ini memungkinkan tumor untuk dideteksi, sampel diambil, dan jaringan usus untuk diperiksa. Sigmoidoskopi fleksibel memungkinkan visualisasi kolon sisi kiri dan, jika perlu dan memungkinkan, dapat menghilangkan polip. Diagnosis dengan kolonoskopi adalah prosedur dengan sensitivitas dan spesifisitas tertinggi dalam mendiagnosis kanker kolorektal. Kolonoskopi memungkinkan untuk menilai seluruh kolon dan bagian terminal usus kecil. Selama pemeriksaan, dimungkinkan untuk mengambil biopsi dan kemudian sample dapat diperiksa secara histopatologis. Kolonoskopi awal berkualitas tinggi harus memenuhi kriteria persiapan usus yang memadai, pemeriksaan sekum yang lengkap, perhatian pada eksisi polip lengkap dan dilakukan oleh ahli kolonoskopi dengan tingkat deteksi adenoma yang cukup baik.

Penjadwalan kolonoskopi lanjutan bergantung pada hasil jumlah dan ukuran polip dan adenoma yang terdeteksi pada kolonoskopi awal (Gupta *et al.*, 2020).

Karena alat endoskopi invasif adalah metode yang ideal untuk mendeteksi kanker pada stadium dini yang dapat disembuhkan dan menghilangkan adenoma prakanker, beberapa metode non-invasif dapat diakses oleh seluruh visualisasi kolon dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik, walaupun tidak memungkinkan untuk melakukan biopsi selama pencitraan. *Colon capsule endoscopy* (CCE) dapat digunakan sebagai alternatif untuk kolonoskopi dalam skrining pasien dengan risiko kanker kolorektal sedang jika kolonoskopi konvensional tidak dapat dilakukan atau dikontraindikasikan atau pasien menolak CCE generasi pertama memiliki bukti berkualitas rendah dengan sensitivitas dan spesifisitas yang kurang baik untuk mendeteksi polip kanker kolorektal namun memiliki profil keamanan yang baik. Akan tetapi sensitivitas dalam mendeteksi polip >6 mm dan >10 mm meningkat secara substansial pada pengembangan generasi pertama dan kedua, dimana generasi kedua memiliki sudut pandang lebih luas dan laju bingkai adaptif bergantung pada kecepatan bagian dari kapsul masuk ke dalam kolon. Meskipun CEE memiliki akurasi yang baik dalam mendeteksi polip dan kanker kolorektal pada pasien berisiko tinggi dan menengah, Teknik ini tidak direkomendasikan sebagai skrining lini pertama atau metode diagnostik kanker kolorektal (Palimaka, Blackhouse and Goeree, 2015).

Computed tomographic colonography (CTC) adalah tes pencitraan radiografi cepat dan non-invasif. Persiapan pasien untuk pemeriksaan sama dengan persiapan kolonoskopi, dan pemeriksaannya sendiri sangat tidak nyaman karena prosedur insuflasi. Hasil berkualitas tinggi mendukung Teknik ini sebagai alternatif pemeriksaan radiologis yang dapat diterima dan sama sensitifnya untuk diagnosis kanker kolorektal pada pasien dengan dan tanpa gejala. Sensitivitas keseluruhan metode ini sebanding dengan kolonoskopi tetapi secara signifikan lebih rendah untuk mendeteksi polip <8 mm (Issa and Nouredine, 2017).

Diagnosis berbasis pencitraan rutin seringkali membatasi deteksi kanker jika ukurannya kecil atau kesulitan membedakannya dari jaringan lunak, yang mana hal ini sangat penting dalam mendiagnosis metastasis dan menilai respons terhadap pengobatan. Tantangan klinis yang penting untuk memilih dan

merencanakan penatalaksanaan dan strategi pengobatan yang tepat adalah melakukan analisis klinis komprehensif yang mencakup penggunaan teknik pencitraan terbaru yang dikombinasikan dengan penilaian biomarker tumor dan fitur genetik tumor. Tingkat deteksi sebagian besar teknik pencitraan konvensional tidak cukup untuk mendeteksi metastasis. Teknik baru seperti *diffusion-weighted* MRI (DW-MRI) atau *fibroblast activation protein inhibitor-positron emission tomography* (FAPI-PET) dapat dievaluasi kedepannya karena diketahui memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi (Kranenburg, Speeten and Hingh, 2021).

3. Biomarker

Penanda penting yang dapat membantu mendeteksi atau memprediksi stadium kanker kolorektal adalah konsentrasi *carcinoembryonic antigen* (CEA). Setelah kanker kolorektal dikonfirmasi pada pemeriksaan histopatologis, diagnosis lebih lanjut ditentukan secara individual tergantung pada temuannya. Diagnostik tambahan perlu dilakukan seperti pencitraan untuk menilai stadium lokal, adanya pembesaran kelenjar getah bening dan metastasis jauh dan risiko obstruksi. Selain itu, berdasarkan ada atau tidak adanya biomarker genetik spesifik, kemoterapi individual dapat dipertimbangkan karena kemanjurannya mungkin lebih tinggi dibandingkan dengan prosedur standar. Pada kanker kolorektal yang dapat direseksi (non-metastatik), perlu dilakukan CT pada dada, perut, panggul, *magnetic resonance imaging* panggul (MRI), hitung darah lengkap, profil kimia dan CEA, terapis enterostomal untuk evaluasi pra operasi. Pada kanker kolorektal, *positron emission tomography-computed tomography* (PET-CT) tidak diindikasikan karena adanya risiko terhadap fertilitas yang harus didiskusikan. Jika dicurigai atau terbukti adenokarsinoma sinkron metastatik (T atau N berapapun, dan M1), diagnosis harus dilanjutkan dengan penentuan status gen tumor terhadap mutasi KRAS dan BRAF dan/atau amplifikasi HER2, MSI dan *mismatch repair* (MMR) serta pertimbangkan PET-CT scan (dasar tengkorak hingga tengah paha) dan MRI liver (Sawicki *et al.*, 2021).

KRAS dan BRAF mengkode protein G kecil dan protein kinase Ser/Thr. Gen ini berperandalam mengatur kaskade pensinyalan mitogenik di jalur RAS/RAF/*mitogenic-activated protein kinase* (MAPK) atau PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), yang diaktifkan oleh *epidermal growth factor*

receptor (EGFR). EGFR bertanggung jawab dalam merangsang proses penting yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan tumor, seperti proliferasi, angiogenesis, invasi dan metastasis. Mutasi pada gen KRAS dan B-RAF menyebabkan aktivasi konstitutif protein RAS/RAF dan aktivasi EGFR yang diblokir. Proses ini diketahui melatarbelakangi peristiwa awal karsinogenesis kanker kolorektal pada sekitar 20-50% kasus (Siena *et al.*, 2009).

Pengulangan tandem polimorfik dari sekuens nukleotida pendek yang didistribusikan melalui genom disebut mikrosatelit. Urutan ini sangat rentan terhadap mutasi jika terjadi kesalahan polimerase, yang menyebabkan pergeseran bingkai dan substitusi pasangan basa selama replikasi DNA sehingga mengakibatkan pemendekan atau perluasan daerah mikrosatelit pada sel neoplastik. Mutasi atau inhibisi gen MMR (seperti MSH2, MSH6, PMS2 dan MLH1) dapat menyebabkan MSI. Pasien dengan kanker kolorektal lanjut yang tidak memiliki mutasi KRAS atau B-RAF akan diberikan terapi anti-EGFR (Lech *et al.*, 2016)

Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti telah bekerja secara ekstensif untuk mengidentifikasi biomarker baru untuk diagnosis kanker kolorektal non-invasif. Ada sejumlah besar kandidat untuk biomarker diagnostik, tergantung pada jenisnya. Gen yang dimetilasi secara abnormal dapat mempengaruhi fungsi *repair* DNA (MGMT), apoptosis (BNIP3, DAPK dan PCDH10), migrasi sel (vimentin dan TIMP3), proliferasi (CDKN2A, IGF2, MYOD1, RAR β 2, SFRP1 dan SFRP2), dan diferensiasi (NDRG4), regulasi transkripsional (GATA4 dan TFAP2E) dan lainnya sehingga mempengaruhi prognosis pengobatan, kelangsungan hidup, kejadian metastasis dan kegagalan terapi (Hashimoto, Zumwalt and Goel, 2016; Barták *et al.*, 2017).

2.1.7 Stadium Kanker Kolorektal

Saat ini, sistem penentuan stadium yang paling sering digunakan adalah sistem TNM. Sistem ini dikembangkan oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan International Union for Cancer Control (UICC). Sistem TNM mengategorikan sejauh mana tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M), yang memungkinkan penilaian stadium berdasarkan T, N, dan M. Edisi terbaru dari klasifikasi TNM adalah edisi ke-8, yang mulai diterapkan pada tahun 2017 (Bertero *et al.*, 2018).

1. Tumor primer (T)

- Tx : tumor primer tidak dapat dinilai
To : tumor primer tidak ditemukan
Tis : karsinoma insitu
T1 : invasi submukosa
T2 : invasi muskularis propria
T3 : invasi menembus muskularia propria sampai lapisan perikolorektal
T4a : invasi peritoneum viseral
T4b : invasi ke organ sekitar

2. Kelenjar getah bening regional (N)

- Nx : kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
No : tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening
N1a : metastasis 1 kelenjar getah bening regional
N1b : metastasis 2-3 kelenjar getah bening regional
N1c : tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional tetapi ada deposit di subserosa, mesenterium atau perikolik nonperitoneal atau jaringan perirektal/mesorektal
N2a : metastasis 4-6 kelenjar getah bening regional
N2b : metastasis ≥ 7 kelenjar getah bening regional

3. Metastasis jauh (M)

- Mo : tidak ditemukan metastasis dengan imaging
M1a : ditemukan metastasis pada satu sisi / organ tanpa metastasis peritoneum
M1b : ditemukan metastasis pada $\geq$ satu sisi / organ tanpa metastasis peritoneum
M1c : ditemukan metastasis peritoneum dengan atau tanpa metastasis pada sisi / organ lain

4. Pembagian stadium

- | | | | |
|-----------|-----------|----|----|
| Stadium 0 | : Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | : T1 – T2 | N0 | M0 |

Stadium II A	: T3	N0	M0
Stadium II B	: T4 a	N0	M0
Stadium II C	: T4b	N0	M0
Stadium III A	: T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium III B	: T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stadium III C	: T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0

Stadium IV A : semua T, semua N, M1a

Stadium IV B : semua T, semua N, M1b

Stadium IV C : semua T, semua N, M1c

Selain klasifikasi TNM, klasifikasi *Modified Dukes* yang diperoleh dari hasil pemeriksaan histopatologi juga penting untuk diketahui. Penentuan stadium *Modified Dukes* adalah sebagai berikut (Banias *et al.*, 2022):

Stadium A : Tumor terbatas pada mukosa.

Stadium B1 : Tumor terbatas pada submukosa, tidak ada invasi kelenjar getah bening.

Stadium B2 : Tumor terbatas pada lapisan otot, tidak ada invasi kelenjar getah bening.

Stadium C1 : Tumor tidak melebihi dinding usus, metastasis kelenjar getah bening.

Stadium C2 : Tumor melebihi dinding usus dan metastasis kelenjar getah bening.

2.1.8 Tatalaksana Kanker Kolorektal

Saat ini, banyak strategi pengobatan kanker kolorektal, termasuk pembedahan, kemoterapi, terapi radiasi, terapi target dan imunoterapi telah digunakan. Mereka dapat dibagi menjadi pengobatan lokal, pengobatan sistemik dan pendekatan pengobatan gabungan, dan penerapannya tergantung pada stadium tumor (Krasteva and Georgieva, 2022).

Terapi lokal adalah tindakan yang hanya menghilangkan tumor tanpa mempengaruhi bagian tubuh lainnya. Perawatan ini lebih efektif untuk kanker stadium awal, tetapi juga digunakan dalam beberapa situasi lain. Jenis pengobatan lokal yang digunakan untuk kanker kolorektal meliputi pembedahan, ablasi dan embolisasi, serta radiasi. Pembedahan sering disebut reseksi bedah dan merupakan pilihan pengobatan yang paling umum pada kanker kolorektal. Teknik ini efektif untuk menghilangkan tumor pada tahap awal dan tumor yang terdefinisi dengan baik namun tidak terlalu efektif pada tahap lanjut. Di kanker kolorektal, bagian dari kolon atau rektum yang sehat dan kelenjar getah bening di dekatnya dapat diangkat. Efek samping dari operasi ini termasuk rasa sakit dan nyeri di daerah operasi, bersama dengan sembelit atau diare. Selain itu, pembedahan dapat meningkatkan risiko kematian akibat metastasis pada pasien kanker tertentu sebagai akibat dari gangguan mekanis integritas tumor kanker kolorektal (Young *et al.*, 2014; Brar *et al.*, 2021).

Terapi radiasi menggunakan sinar-X untuk menghancurkan sel kanker dengan merusak materi genetiknya yang mengontrol bagaimana sel tumbuh dan membelah. Biasanya digunakan untuk mengobati kanker rektal karena tumor ini cenderung tetap dekat dengan tempat awalnya. Efek samping terapi radiasi awal yang paling umum adalah kelelahan, reaksi kulit ringan, sakit perut, dan lainnya. Efek samping lain adalah tinja berdarah akibat pendarahan melalui dubur atau penyumbatan usus, masalah seksual dan infertilitas pada pria dan wanita. Pasien memiliki kepekaan yang berbeda terhadap radiasi, dan akan memengaruhi jumlah sel sehat yang rusak. Pada pasien yang lebih sensitif terhadap kerusakan radiasi, paparan terapi radiasi dapat menyebabkan kerusakan DNA yang cukup untuk memulai perkembangan neoplasma lebih lanjut (Krasteva and Georgieva, 2022).

Tabel 2. 1 Staging kanker kolorektal dan pendekatan terapeutik yang sesuai (Krasteva and Georgieva, 2022)

Staging dan Approaches Tatalaksana pada Kanker Kolorektal		
TNM	(T) Ekstensi Tumor Primer (N) Kelenjar Getah Bening Regional (M) Metastasis Jauh	
	<u>Stage 0</u> Terapi lokal: Reseksi surgikal	Kanker kolorektal awal atau karsinoma “in situ” / karsinoma intramukosa, kanker berada di mukosa dan tidak menembus dinding kolon/rektum.
	<u>Stage I</u> Terapi lokal: Reseksi polip <i>malignant</i> atau kolektomi parsial terhadap tumor dan nodus limfatik lokal	Kanker masih pada <i>inner lining</i> tetapi telah mencapai mukosa kolon (lapisan kedua (T1) atau ketiga (T2)) dan menginvasi lapisan otot. <i>Stage ini</i> belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau organ yang jauh (M0).
	<u>Stage II</u> Terapi lokal dan sistemik: Reseksi surgikal tanpa kemoterapi; Kemoterapi (5-FU, leucovorin, oxaliplatin, atau capecitabine)	Kanker telah mencapai luar dinding kolon/rektum (T3) dan tumbuh ke jaringan atau organ terdekat lainnya (T4b), namun belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau organ jauh (M0).
Stage dan Pilihan pengobatan	<u>Stage III</u> Terapi lokal, sistemik, dan kombinasi: pembedahan dan kemoterapi adjuvan dengan FOLFOX (5-FU, leucovorin, dan oxaliplatin) atau CapeOx (capecitabine dan oxaliplatin) Pembedahan, kemoterapi adjuvan, dan radiasi untuk beberapa kasus <i>advanced</i>, terapi radiasi dan/atau kemoterapi untuk pasien yang tidak dapat dioperasi	Kanker telah menyebar dari kolon/rektum ke kelenjar getah bening terdekat (N2a), atau terdapat deposit tumor kecil di lemak sekitar ukolon/rektum, namun belum menyebar ke organ yang jauh (M0).
	<u>Stage IV</u> Terapi lokal, sistemik, dan kombinasi: Radioterapi; Kemoterapi dengan FOLFOIRI; FOLFIRI (5-FU, LV, dan irinotecan); FOLFOX; CAPIRI (capecitabine dan irinotecan); CAPOX; 5-FU dengan LV; irinotecan; capecitabine dan Trifluridine plus Tipiracil (Lonsurf); imunoterapi (Pembrolizumab (Keytruda) atau Nivolumab (Opdivo); <i>targeted therapies</i>; pembedahan paliatif/<i>stenting</i>; ablasi radiofrekuensi; radioembolisasi	Kanker telah bermetastasis ke organ yang jauh (N2a) melalui sistem getah bening dan darah. Organ yang paling banyak mengalami metastasis dari kanker kolorektal adalah paru-paru dan hepar.

Ablasi sering digunakan sebagai pengganti pembedahan untuk menghancurkan tumor kecil (kurang dari 4 cm). Ada banyak jenis teknik ablasi. *Radiofrequency ablation* (RFA) menggunakan gelombang radio berenergi tinggi untuk membunuh sel kanker. Ablasi gelombang mikro menggunakan gelombang mikro elektromagnetik untuk menciptakan suhu tinggi yang membunuh kanker dengan cepat, ablasi etanol melibatkan penyuntikan alkohol pekat langsung ke dalam tumor untuk merusak sel kanker, sedangkan cryosurgery menghancurkan tumor dengan membekukannya dengan probe logam tipis. Kemungkinan efek samping setelah terapi ablasi antara lain sakit perut (abdomen), infeksi pada hati, demam, pendarahan ke dalam rongga dada atau perut, dan tes hati yang abnormal. Embolisasi digunakan untuk mengobati tumor kanker kolorektal yang bermetastasis di hati. Dalam prosedur embolisasi, suatu zat disuntikkan langsung ke dalam arteri di hati untuk memblokir atau mengurangi aliran darah ke tumor.

Kemungkinan efek samping serupa dengan efek setelah terapi ablasi (Krasteva and Georgieva, 2022).

Terapi sistemik adalah kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi. Terapi ini disebut pengobatan sistemik karena dapat mencapai sel kanker di seluruh tubuh melalui aliran darah. Kemoterapi menggunakan obat untuk menghancurkan sel kanker, biasanya dengan menghentikan kemampuan sel kanker untuk tumbuh dan membelah (Brar *et al.*, 2021). Tergantung pada jenis kanker kolorektal, berbagai jenis obat dapat digunakan, dioleskan secara oral atau langsung disuntikkan ke dalam aliran darah. Saat ini, beberapa obat disetujui untuk mengobati kanker kolorektal. Kemoterapi saat ini mencakup terapi agen tunggal, yang terutama berbasis 5-*fluoropyrimidine* (5-FU), dan rejimen multi-agen yang mengandung satu atau beberapa obat, termasuk *oxaliplatin* (OX), *irinotecan* (IRI), dan *capecitabine* (CAP) atau XELODA atau XEL).

Fluoropyrimidine 5-fluorouracil (5-FU), analog timin dan penghambat replikasi DNA, telah umum digunakan dalam pengobatan kanker kolorektal. Pemberiannya secara intravena, namun disertai dengan ketidaknyamanan yang sangat berat. Saat ini, formulasi 5-FU ini diklasifikasikan menjadi tiga kelompok: *prodrug* 5-FU seperti Tegafur dan Capecitabine, *prodrug* 5-FU yang dikombinasikan dengan inhibitor *dihydropyrimidine dehydrogenase*, dan 5-FU yang dikombinasikan dengan inhibitor *dihydropyrimidine dehydrogenase*. Sejak awal 2000-an, irinotecan (inhibitor topoisomerase I) telah diperkenalkan pada praktik onkologi, bersama dengan oxaliplatin (*cross-linker* DNA). Sayangnya obat sitotoksik juga akan membunuh sel sehat yang berkembang biak seperti sel darah putih, sel darah merah, dan trombosit. Karena hal ini pasien harus memperoleh leucovorin, vitamin yang memperkuat produksi sel darah dan meningkatkan efisiensi pengobatan selama kemoterapi kanker kolorektal standar (Hammond, Swaika and Mody, 2016).

Karena mekanisme sitotoksik nonselektif dari obat-obat kemoterapi, banyak efek samping yang kuat dilaporkan pasien selama dan setelah kemoterapi (Brar *et al.*, 2021). Keluhan tersebut antara lain mual, muntah, diare, neuropati, dan sariawan. Oleh karena itu, baru-baru ini, perhatian tertuju pada pengobatan sistemik lain, yaitu terapi target. Jenis perawatan ini menerapkan antibodi monoklonal yang

bekerja melawan molekul spesifik di permukaan atau di lingkungan sel tumor. Dua obat untuk pengobatan kanker kolorektal telah disetujui, yaitu Bevacizumab, yang dapat menargetkan protein sel kanker VEGF, dan Cetuximab, yang merupakan obat penghambat EGFR untuk pengobatan kanker kolorektal metastatik (Cisterna *et al.*, 2016).

Imunoterapi kanker (IT) juga merupakan pendekatan baru untuk terapi kanker kolorektal. IT menggunakan obat-obatan (inhibitor *immune checkpoint*) untuk meningkatkan kemampuan sistem kekebalan seseorang untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker dengan lebih baik. Imunoterapi dapat digunakan untuk mengobati pasien dengan kanker kolorektal stadium lanjut. Ini telah membawa harapan baru bagi pasien kanker, karena menjanjikan peningkatan dalam kelangsungan hidup pasien dan kualitas hidup bila dibandingkan dengan strategi terapi standar. Namun, karena fitur imunomodulasi, jendela waktu yang optimal untuk menggabungkan penghambat pos pemeriksaan kekebalan dengan obat lain perlu ditentukan untuk mencapai kemanjuran maksimum sambil mengendalikan toksisitas (Johdi and Sukor, 2020).

Dalam pendekatan pengobatan gabungan, kombinasi berbagai jenis pengobatan digunakan pada waktu yang sama atau digunakan secara berurutan, tergantung stadium kanker dan faktor lainnya. Banyak orang mendapatkan terapi kemo dan radiasi (disebut kemoradiasi) sebagai pengobatan pertama mereka, yang biasanya diikuti dengan pembedahan. Kemoterapi tambahan kemudian diberikan setelah operasi, biasanya selama total sekitar 6 bulan. Pilihan lain mungkin mendapatkan kemoterapi saja terlebih dahulu, diikuti dengan kemo plus terapi radiasi, kemudian diikuti dengan operasi (Brown *et al.*, 2019). Meskipun demikian, semua teknik memiliki keterbatasan dan tidak menjamin hasil yang memuaskan. Kemanjuran kemoterapi konvensional, telah menurun, oleh karena itu, metode baru diperlukan untuk lebih meningkatkan spesifisitas dan efektivitasnya (Brar *et al.*, 2021).

2.2 Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9)

Matrix metalloproteinases (MMP) adalah endopeptidase zinc dependen (Zn²⁺) yang terdapat di dalam intraseluler dan terikat pada membran. Senyawa ini menyebabkan kerusakan protein matri ECM misalnya kolagen, laminin, elastin,

fibronectin, dll dan membantu dalam renovasi matriks ekstraseluler dalam berbagai proses fisiologis dan patologis. Senyawa ini juga dapat merusak molekul non-ECM yang sebagian besar adalah molekul bioaktif. Nama lain dari MMP adalah matriks yang berasal dari superfamili metzincin. Senyawa ini bekerja tergantung pada ion logam seperti seng (Zn^{2+}) dan kalsium (Ca^{2+}). MMP pertama kali ditemukan pada vertebrata dan juga ditemukan pada invertebrata (kacang kedelai, bulu babi, *Arabidopsis thaliana* dan *Caenorhabditis elegans*). Senyawa ini aktif pada pH netral. Ekspresi MMP ditingkatkan oleh beberapa faktor seperti sitokin (interleukin-1 dan -6), faktor pertumbuhan (transforming growth factor (TGF), faktor nekrosis tumor α (TNF α), faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF), faktor pertumbuhan fibroblast dasar (bFGF) dan beberapa jenis hormon (Fouad and Elzawawy, 2020).

Senyawa ini memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis termasuk perkembangan, penyembuhan luka, renovasi jaringan, morfogenesis organ, angiogenesis, dll. Angiogenesis sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor di mana pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh darah yang sudah ada. Dalam kondisi fisiologis normal, MMP diatur secara ketat dan diekspresikan pada tingkat yang rendah. Disregulasi dan ekspresi berlebih dari enzim ini terkait dengan berbagai penyakit termasuk penyakit neurodegeneratif, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, radang sendi, gangguan sistem saraf pusat (SSP) termasuk epilepsi, berbagai jenis kanker, dan lain-lain. Berdasarkan spesifikasi substrat, MMP telah diklasifikasikan ke dalam enam kelompok utama, yaitu kolagenase, gelatinase, stromelysin, matrilysin, tipe membran dan MMP tipe lainnya. Gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) bertanggung jawab atas kerusakan gelatin oleh tiga pengulangan fibronectin mereka dan juga mendegradasi ECM seperti kolagen (tipe I, IV, V, VII, X, IX dan XI), laminin, elastin, fibrillin, aggrecan, proteoglikan, vitronectin, dan lain-lain. MMP-9 diekspresikan oleh sel-sel ini termasuk makrofag alveolar, osteoklast dan leukosit polimorfonuklear, dan sel-sel lainnya. Hal ini juga menyebabkan degradasi molekul non ECM seperti interleukin-1 β dan TNF α . MMP ini ditemukan diekspresikan oleh kondrosit, osteoklas, osteoblas, sel endotel dan sel ganas (Mondal *et al.*, 2020).

2.2.1 Aktivasi MMP-9

MMP umumnya diproduksi sebagai pra-pro-enzim yang merupakan asal peptida sinyal terminal amino akan dibelah selama translasi dan menghasilkan pro-MMP. Untuk menjaga agar proMMP tidak aktif, asam amino sistein dari motif *cysteine switch* PRCGXPD berkoordinasi dengan ion divalen katalitik. Kemudian *cysteine switch* dibelah atau domain pro terlepas akibat enzim proteolitik seperti furin endopeptidase, plasmin, protease serin, atau MMP lain, kemudian menghasilkan bentuk MMP aktif. Dalam aktivasi pro-enzim ke bentuk aktif, berbagai aktivator akan terlibat. Beberapa pro-MMP diaktifkan oleh senyawa merkuri, agen chaotropik dan tiol. Pro-MMP juga diaktifkan oleh oksidan seperti HOCl, ONOO⁻. Oksidan ini berinteraksi dengan residu sistein dalam domain pro-peptida dalam kondisi inflamasi. Di sisi lain, TIMP endogen menangkalkan tindakan ini. Demikian pula, enzim MMP-9 disekresikan sebagai pro-MMP-9 yang merupakan bentuk MMP-9 yang tidak aktif. Aktivasi pro-MMP-9 (berat molekul 92 kDa) oleh berbagai aktivator MMP-9 terjadi dalam dua langkah (Rashid and Bardaweel, 2023).

Setiap langkah menurunkan berat molekul (MW) sekitar 5 kDa. Pada langkah pertama, pembelahan pada glutamat-59 terjadi untuk menghasilkan perantara dari (MW: 86 kDa). Langkah kedua berkaitan dengan pembelahan pada arginin-106 untuk menghasilkan MMP-9 aktif (MW: 82 kDa). Nasib pasca-aktivasi MMP-9 menghasilkan pembelahan domain mirip hemopeksin terminal-C (MW: spesies 65 kDa) atau penghilangan langsung situs katalitik yang mengarah ke yang tidak aktif dari (MW: 50e60 kDa). Proteolisis enzim dari prodomain adalah mekanisme yang menarik dari aktivasi MMP-9. Aktivator MMP-9 adalah MMP-2, -3, -7, -10, -13, cathepsin G dan plasmin. Menariknya, MMP-3 adalah aktivator MMP-9 yang paling kuat. Telah ditemukan bahwa trombospondin-1 juga meningkatkan aktivasi MMP-9 (Mondal *et al.*, 2020; Rashid and Bardaweel, 2023).

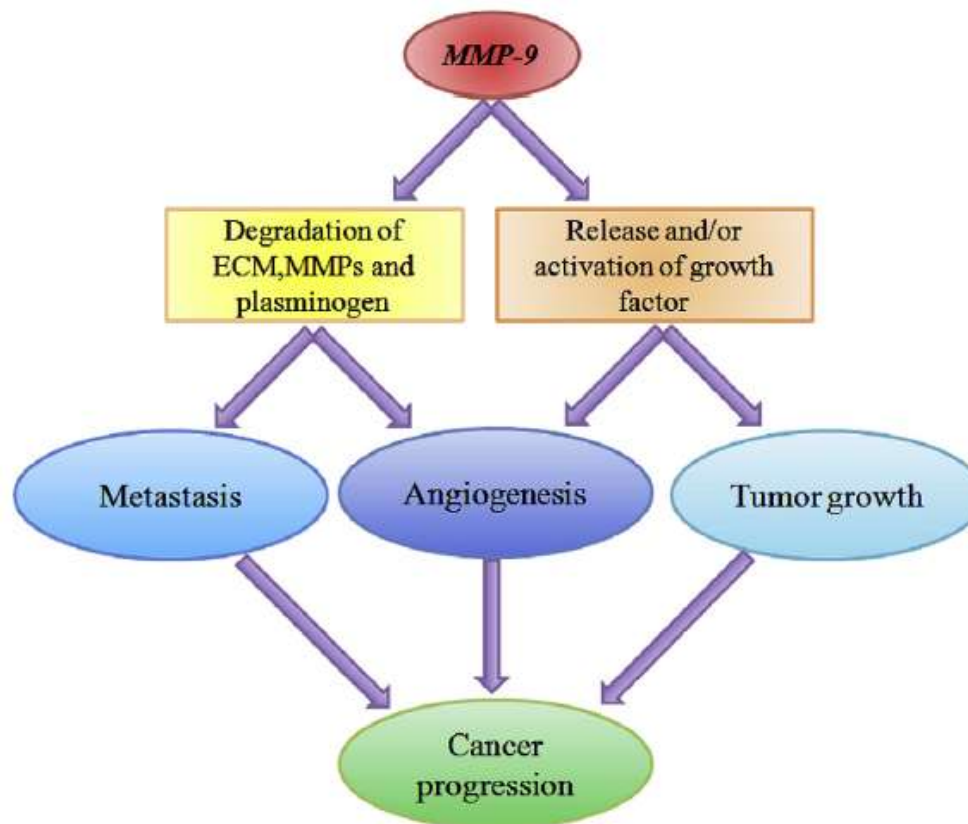
2.2.2 MMP-9 Dalam Patogenesis Kanker

Seperti yang sebelumnya telah dijelaskan, ECM memiliki peran penting dalam perkembangan kanker. Interaksi antara sel-sel dan komponen ECM sangat penting untuk transformasi sel serta karsinogenesis. MMP diekspresikan secara luas pada kanker manusia dan terkait dengan setiap tahap perkembangan kanker. Sel kanker mengeluarkan berbagai agen seperti interferon, interleukin dan faktor

pertumbuhan serta induktor MMP ekstraseluler yang merangsang sel inang di sekitarnya untuk menghasilkan MMP yang diperlukan untuk sel tumor. Ekspresi MMP awal pada sel tumor membantu dalam remodelling ECM dan melepaskan faktor pertumbuhan yang terikat membran untuk mengatur lingkungan mikro untuk tumorigenesis. Peran MMP-9 dalam angiogenesis, metastasis dan invasi kanker telah diidentifikasi. MMP-9 juga bertanggung jawab untuk kelangsungan hidup dan penyebaran sel kanker (Mondal *et al.*, 2020).

Sel-sel kanker secara parakrin, akan mengeluarkan interleukin, interferon, faktor pertumbuhan dan induktor MMP ekstraseluler, menstimulasi sel-sel inang di sekitarnya untuk menghasilkan MMP yang diperlukan. MMP yang disekresikan oleh sel normal dapat terikat pada permukaan sel kanker dan digunakan oleh sel tumor. senyawa ini terlibat pada semua langkah selama karsinogenesis. MMP-9 juga ditemukan memainkan peran penting dalam perkembangan kanker gaster seperti yang terdeteksi oleh SDS-PAGE dan zimografi SDS-PAGE. Polimorfisme gen MMP-9 juga memiliki peran penting pada pasien kanker payudara dan identifikasi risiko kanker payudara. Selain itu juga telah diketahui bahwa MMP-9 memiliki korelasi langsung dengan prognosis yang buruk pada tumor kolorektal (Mondal *et al.*, 2020).

Aadanya integrin avb6 yang diekspresikan pada kanker kolorektal kemudian akan memicu sekresi MMP-9 dan melibatkan aktivasi jalur protein-kinase-C. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa sekresi MMP-9 yang dimediasi oleh avb6 memiliki peran penting dalam perkembangan kanker usus besar. Ekspresi berlebih MMP-9 juga dikaitkan dengan penurunan tingkat kelangsungan hidup dan metastasis pada kanker payudara dan usus besar. Selain itu MMP-9 juga diketahui dapat diinduksi oleh faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) selama metastasis paru-paru dan selanjutnya, defisiensi MMP-9 membantu mengurangi metastasis. Selain itu, MMP-9 memiliki peran penting dalam beberapa jenis kanker yang berhubungan dengan inflamasi. MMP-9 terkait memicu regulasi negatif respon imun terhadap kanker dengan membelah interleukin-2a (IL-2a) melalui pelepasan molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1) dan aktivasi transforming growth factor (TGF-b) (Mondal *et al.*, 2020).



Gambar 2. 4 Peran MMP-9 pada progresifitas malignansi (Mondal et al., 2020)

2.2.3 MMP-9 Pada Kanker Kolorektal

Hingga kini, penelitian tentang peran MMP-9 dalam patogenesis kanker kolorektal masih tergolong terbatas. Akan tetapi, hasil studi yang ada telah menunjukkan bahwa MMP-9 berperan penting dalam proses tumorigenesis, invasi, dan metastasis kanker kolorektal. Riset yang dilakukan oleh Chu et al. (2012) menemukan adanya hubungan yang erat antara MMP-9 dengan tingkat kedalaman invasi, metastasis ke kelenjar getah bening, dan metastasis jarak jauh pada kanker kolorektal manusia (Chu *et al.*, 2012). Selain itu, MMP-9 juga telah diidentifikasi sebagai biomarker potensial untuk kanker kolorektal, berkontribusi dalam invasi tumor, perkembangan, dan metastasis (Kang *et al.*, 2010; Herszényi *et al.*, 2012). Beberapa penelitian lainnya juga menunjukkan peningkatan ekspresi MMP-9 pada sampel jaringan kanker kolorektal yang berkaitan dengan prognosis buruk (Yang *et al.*, 2014; Araújo *et al.*, 2015; Annaházi *et al.*, 2016). Riset yang dilakukan oleh Groblewska et al. mengindikasikan adanya keterkaitan kuat antara MMP-9 dengan

stadium tumor, tingkat invasivitas, dan rendahnya tingkat kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal (Grobewska, Mroczko and Szmitkowski, 2010).

Penelitian oleh Lubbe *et al.* juga menunjukkan bahwa MMP-9 yang dihasilkan oleh sel kanker kolon memegang peranan kunci dalam proses yang menyebabkan metastasis, dan menargetkan MMP-9 pada sel tumor dapat menurunkan tingkat kematian akibat kanker kolorektal metastatik (Lubbe *et al.*, 2006). Penelitian Mudatsir *et al* pada tahun 2022 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin juga menemukan adanya hubungan yang signifikan antara lokasi tumor primer, staging kanker, dan grading histopatologi dengan ekspresi MMP-9 pada pasien kanker kolorektal (Mudatsir *et al.*, 2023). Penelitian awal oleh Annaházi *et al.* (2016) di Hungaria, yang mengukur kadar MMP-9 feses pada pasien yang menjalani kolonoskopi, menunjukkan sensitivitas sebesar 89,3% dan spesifisitas 91,2% dalam skrining karsinoma kolorektal (Annaházi *et al.*, 2016). Sementara itu, studi oleh Beauty *et al.* (2018) terhadap 52 subjek di RSUP Cipto Mangunkusumo mengenai peran diagnostik MMP-9 feses dalam skrining kanker kolorektal menunjukkan sensitivitas sebesar 88,9% dan spesifisitas 76,7% (Beauty *et al.*, 2018).

2.2.4 Potensi Terapeutik MMP-9

Regulasi dan inhibisi aktivitas MMP-9 dapat menjadi pendekatan terapeutik yang penting untuk memerangi berbagai penyakit termasuk kanker. Beberapa jenis inhibitor MMP-9 telah dikembangkan, baik yang bersumber dari alam maupun sintetis. Inhibitor berbasis hidroksamat merupakan jenis inhibitor sintetis MMP-9 yang paling banyak dikembangkan karena mampu terikat kuat pada ion logam zink di domain katalitik MMP-9. Contohnya inhibitor hidroksamat yang aktif terhadap MMP-9 adalah marimastat, prinomastat, dan batimastat. Selain itu juga dikembangkan inhibitor non-hidroksamat seperti sulfonamide dan hidrazon. Usaha pengembangan inhibitor MMP-9 juga mengarah pada peningkatan selektivitas terhadap MMP-9 dengan memodifikasi rangka kerja kimiawi inhibitor. Terapi monoclonal antibody juga dikembangkan sebagai alternatif inhibitor MMP-9. Meskipun beberapa inhibitor MMP-9 menunjukkan hasil baik dalam uji klinis tahap awal, namun belum ditemukan inhibitor selektif MMP-9 yang mampu lulus uji klinis tahap akhir. Pengembangan inhibitor MMP-9 yang lebih poten dan selektif

masih terus dilakukan untuk mencapai terapi anti-kanker yang efektif melalui inhibisi MMP-9 (Winer, Adams and Mignatti, 2018). Penelitian pada tikus yang defisien MMP-9 menunjukkan penurunan kadar tumstatin yang bersirkulasi berkorelasi dengan peningkatan laju pertumbuhan tumor, namun kondisi ini dapat terbalik dengan pemulihan kadar tumstatin fisiologis dalam darah. Selain itu, MMP-9 juga dilaporkan mempunyai peran sebagai supresor tumor pada kanker yang berhubungan dengan kolitis (Colitis-Associated Cancer, CAC), melalui aktivasi transmitter sinyal intraseluler yang bergantung pada Notch1, yang memicu apoptosis sel, penghentian siklus sel, dan kerusakan DNA (Kim *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2021).