

BAB I PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu jenis kanker dengan insidensi tertinggi secara global. Diperkirakan terdapat 1,93 juta kasus baru kanker kolorektal yang didiagnosis pada tahun 2020 (Sung *et al.*, 2021). Angka kejadian tersebut mencapai sekitar 10% dari total insidensi karsinoma yang terdeteksi secara umum di seluruh populasi penduduk dunia pada periode yang sama. Mortalitas yang diakibatkan oleh kanker kolorektal juga memiliki angka yang tinggi, dengan jumlah 940.000 kasus di seluruh dunia pada tahun 2020. Proporsi ini setara dengan 9,4% dari total mortalitas onkologis pada tahun yang sama dan menempatkan kanker kolorektal sebagai etiologi kematian nomor tiga teratas di antara neoplasma maligna di seluruh dunia (Sawicki *et al.*, 2021; Xi and Xu, 2021). Kanker kolorektal lebih banyak ditemukan pada negara-negara maju, namun angka mortalitasnya lebih tinggi pada negara-negara berkembang jika dibandingkan dengan negara maju. (Sung *et al.*, 2021).

Pada tahun 2020, angka insidensi kanker kolorektal di Indonesia mencapai 8,6% dan angka mortalitasnya sebesar 7,9% (WHO, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat tersier Indonesia, kanker kolorektal mencakup 73,7% dari seluruh keganasan saluran cerna pada rentang tahun 2002 hingga 2011 (Makmun *et al.*, 2014). CDC melakukan perhitungan pengeluaran biaya yang terkait dengan pengobatan kanker kolorektal secara global menempati peringkat kedua tertinggi di antara semua pengobatan kanker, yaitu sebesar 2,8 triliun dollar (National Cancer Institute, 2022; Chen *et al.*, 2023).

Sebagian besar kasus kanker kolorektal berawal dari lesi prekursor. Lesi prekursor yang paling umum adalah lesi adenoma dan *polypus serrated* (IARC, 2018). Dibutuhkan waktu sekitar sepuluh hingga lima belas tahun bagi lesi prekursor untuk berkembang menjadi kanker kolorektal (Han *et al.*, 2019). Angka mortalitas kanker kolorektal sangat dipengaruhi oleh stadium tumor saat terdeteksi; semakin dini stadiumnya, semakin baik prognosisnya. Menurut Program *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), hanya 37,5% anker kolorektal yang dideteksi pada stadium awal (stadium I) dimana ate relatif 5 tahun pada kasus kanker kolorektal terlokalisir sebesar 90,6% d Paquette, 2019). Skrining kanker kolorektum merupakan salah satu



strategi paling efektif dalam usaha preventif dan telah terbukti dapat menurunkan jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker kolorektal (Bevan and Rutter, 2018). Oleh karena itu, skrining kanker kolorektal sangat direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan telah diterapkan di sejumlah negara (Zheng *et al.*, 2023). Namun di negara-negara berkembang, minimnya program skrining massal yang diupayakan oleh masing-masing lembaga kesehatan negara secara tidak langsung telah menyebabkan prevalensi kanker kolorektal semakin meningkat (Linangkung, 2023).

Kolonoskopi saat ini merupakan metode *gold standard* dalam mendiagnosis kanker kolorektal. Namun metode ini diketahui memiliki beberapa keterbatasan, antara lain biaya yang mahal, akses yang terbatas pada daerah pedesaan, risiko komplikasi, serta rendahnya tingkat akseptansi dari pasien. Saat ini fasilitas kolonoskopi masih belum tersedia di seluruh rumah sakit di Indonesia, begitu pula di Kota Makassar. Prosedur ini juga sering kali ditolak oleh pasien karena dinilai invasif dan biayanya cukup mahal. Skrining awal yang non-invasif sangat diperlukan untuk mengurangi kebutuhan dilakukannya kolonoskopi yang tidak perlu. Terdapat beberapa metode skrining non-invasif yang sebelumnya telah diusulkan, uji-uji tersebut menggunakan sampel dari serum, darah, dan feses (Loktionov, 2020). Skrining non-invasif dengan sampel dari feses lebih dapat diandalkan daripada metode yang lain karena akseptansi pasien yang tinggi, bersifat non-invasif, dan pengumpulannya sampel yang mudah. *Guaiac Faecal Occult Blood Test* (gFOBT) dan *Immunochemical Faecal Occult Blood Test* (iFOBT) atau yang juga disebut sebagai *Immunochemical Test* (FIT) telah dikenal sebagai metode skrining kanker kolorektal.

Metode gFOBT didasarkan pada deteksi pseudoperoksidase dari hemoglobin bebas. Metode ini tidak sepenuhnya spesifik untuk darah manusia karena dapat diganggu oleh darah hewan dalam makanan dan peroksidase yang berasal dari sayuran mentah (Meklin, Syrjänen and Eskelinen, 2020). Selain itu, darah yang berasal dari perdarahan saluran cerna bagian atas yang masih stabil dapat dideteksi oleh metode ini (Young, 2009). Nilai sensitivitas gFOBT diamati sangat bervariasi yaitu berkisar dari 13% hingga 100%, sedangkan nilai spesifisitasnya berkisar pada 90-98%. Secara keseluruhan, nilai sensitivitas ni adalah 39% dengan nilai spesifisitas sebesar 94% (Grobbee *et al.*,



FIT merupakan salah satu jenis FOBT yang lebih spesifik yang menggunakan antibodi monoklonal atau poliklonal yang spesifik untuk mendeteksi bagian globin dari hemoglobin manusia (Young *et al.*, 2015). FIT bersifat lebih sensitif dan spesifik serta telah banyak menggantikan peran gFOBT dalam berbagai pedoman. Metode FIT digunakan sebagai referensi dalam skrining kanker kolorektal oleh *European Guidelines for Quality Assurance* (Meklin, Syrjänen and Eskelinen, 2020). Namun metode FIT diketahui memiliki nilai akurasi yang tergolong rendah dalam mendeteksi adenoma stadium lanjut, yang dapat menjadi tahap awal dari kanker kolorektal (Lu *et al.*, 2021; Kaur and Manku, 2023). FIT dan gFOBT juga menunjukkan akurasi yang rendah dalam mendeteksi neoplasia stadium lanjut pada kolon proksimal (Lu *et al.*, 2019; Suto *et al.*, 2022).

Pada tahun 2018, kesepakatan nasional mengenai pedoman skrining kanker kolorektal di Indonesia pernah dipublikasikan (Kemenkes RI, 2018). Namun hingga saat ini, pedoman ini masih belum diimplementasikan dan belum tercakup dalam asuransi kesehatan nasional. Skrining kanker kolorektal diharapkan dapat meningkatkan deteksi dini penyakit ini, sehingga memungkinkan pengobatan dapat dimulai secepatnya, mengurangi jumlah kematian dan tingkat keparahan penyakit, serta mengurangi biaya yang akan dikeluarkan untuk pelayanan Kesehatan (Purnomo *et al.*, 2023). Hingga saat ini upaya untuk menemukan metode skrining yang non-invasif, dengan biaya terjangkau, serta memiliki akurasi tinggi masih terus dilakukan.

Lingkungan ekstraseluler diketahui memegang peranan penting dalam tahapan karsinogenik, termasuk angiogenesis, invasi, dan metastasis. Matriks ekstraseluler (ECM) terlibat dalam regulasi siklus sel, kelangsungan hidup, dan apoptosis secara signifikan. ECM terdiri dari beberapa molekul, seperti proteoglikan, glikosaminoglikan, protein struktural (kolagen dan elastin), protein adhesi (fibronektin dan laminin), dan protease yang disebut *matrix metalloproteinases* (MMPs) (Huang, 2018). MMPs merupakan endopeptidase *family* yang *zinc-dependent* dan terdiri dari 23 anggota. Molekul ini berpartisipasi dalam berbagai proses biologis dan fisiologis dan sangat sensitif terhadap sitokin, hormon, dan *growth factors* (Kapoor *et al.*, 2016). Penelitian terdahulu mengamati adanya potensi MMP-9 sebagai biomarker pada berbagai jenis kanker. Peran vital dalam remodeling matriks ekstraseluler diperkirakan menjadi penanda peran MMP-9 pada tahap-tahap patogenesis dan perkembangan kanker (2018; Rashid and Bardaweel, 2023).



MMP-9 yang disekresikan dari jaringan tumor diketahui dapat ditemukan dalam pemeriksaan sampel dari feses. MMP-9 tidak bergantung pada ada atau tidaknya perdarahan dari tumor yang sering terjadi pada stadium lebih tinggi, sehingga lesi dini suatu malignansi dapat dideteksi kadar MMP-9nya. Hingga saat ini, masih terbatas penelitian yang berfokus dalam mengevaluasi kadar *faecal* MMP-9 sebagai skrining non-invasif kanker kolorektal. Sepengetahuan penulis, baru ada 4 penelitian yang secara khusus menilai akurasi kadar *faecal* MMP-9 pada penderita kanker kolorektal. Studi awal oleh Annahazi et al secara khusus mengevaluasi peran *faecal* MMP-9 sebagai uji diagnostik non-invasif penderita kanker kolorektal, dan menemukan akurasi *faecal* MMP-9 yang memuaskan. Studi ini menunjukkan bahwa *faecal* MMP-9 lebih akurat dan dapat diandalkan sebagai *marker* diagnostik non-invasif yang potensial untuk kanker kolorektal (Annahazi et al., 2016). Beauty et al juga pernah meneliti peran diagnostik *faecal* MMP-9 dalam skrining kanker kolorektal terhadap 52 subjek di RSUP Cipto Mangunkusumo dan memperoleh angka sensitifitas sebesar 88,9% dan spesifisitas sebesar 76,7% (Beauty et al., 2018). Namun, masih diperlukan penelitian lanjutan untuk menilai relevansi klinisnya dengan lebih baik.

Topik ini sangat penting untuk didalami mengingat tingginya angka insidensi dan mortalitas kanker kolorektal di Indonesia. Metode skrining kanker kolorektal non-invasif dengan sensitifitas dan spesifisitas yang unggul sangat diperlukan dengan harapan deteksi dini kanker kolorektal dapat dimaksimalkan dan angka mortalitas serta *economic burden* terkait kanker kolorektal dapat ditekan se-optimal mungkin. Berdasarkan latar belakang penelitian yang dijelaskan di atas, penulis sangat tertarik untuk mengevaluasi akurasi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin, Makassar. Penelitian ini akan mengkaji data yang diperoleh dari temuan-temuan kolonoskopi dan histopatologi di senter ini.

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 hasil histopatologi pasien yang menjalani kolonoskopi?
 2. Bagaimana akurasi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolorektal?



3. Bagaimanakah akurasi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolon proksimal?
4. Bagaimanakah akurasi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolon distal dan rektum?
5. Bagaimanakah akurasi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi lesi prekanker di kolon dan rektum?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengevaluasi akurasi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolorektal, kanker kolon proksimal, serta kanker kolon distal dan rektum.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Untuk mengetahui hubungan antara kadar *faecal* MMP-9 dengan hasil histopatologi pasien yang menjalani kolonoskopi.
2. Untuk mengetahui nilai AUC, nilai sensitifitas, nilai spesifisitas, NPV, dan PPV dari kadar *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolorektal.
3. Untuk mengetahui nilai AUC, nilai sensitifitas, nilai spesifisitas, NPV, dan PPV dari kadar *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolon proksimal.
4. Untuk mengetahui nilai AUC, nilai sensitifitas, nilai spesifisitas, NPV, dan PPV dari kadar *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolon distal dan rektum.
5. Untuk mengetahui nilai AUC, nilai sensitifitas, nilai spesifisitas, NPV, dan PPV dari kadar *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi lesi prekanker di kolon dan rektum.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT TEORITIS

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai potensi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolorektal.

1.4.2 MANFAAT PRAKTIS

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi kepada naga kesehatan tentang potensi *faecal* MMP-9 dalam mendeteksi kanker kolorektal yang non invasif dan diharapkan menjadi landasan penelitian



selanjutnya mengenai metode pemeriksaan non invasif pada pasien kanker kolorektal.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KANKER KOLOREKTAL

Kanker kolorektal merupakan jenis kanker yang terbentuk di jaringan usus besar, meliputi bagian kolon (yakni segmen terpanjang dari usus besar) dan/atau rektum (segmen kecil paling akhir usus besar menjelang anus). Penyebab kanker kolorektal adalah pertumbuhan sel-sel epitel kelenjar di kolon dan rektum yang tidak normal. Terdapat tiga kategori utama kanker kolorektal, yaitu kanker kolorektal yang terjadi secara sporadis, yang diturunkan secara genetis, dan yang berhubungan dengan kolitis. Jumlah kasus kanker kolorektal di seluruh dunia terus meningkat setiap harinya. (Hossain *et al.*, 2022). Sebanyak >50% dari semua kasus kanker kolorektal disebabkan oleh faktor risiko yang sebenarnya dapat dimodifikasi, seperti merokok, pola makan yang tidak sehat, konsumsi alkohol yang tinggi, kurangnya aktivitas fisik, dan kelebihan berat badan (Siegel *et al.*, 2023).

2.1.1 EPIDEMIOLOGI KANKER KOLOREKTAL

Kanker kolorektal menduduki peringkat sebagai neoplasma tersering ketiga di kalangan pria dan yang kedua di kalangan wanita. Pada tahun 2020, tercatat lebih dari 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal. (Bray *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2017). Insidensi kanker kolorektal menunjukkan peningkatan sebesar 11% dari total diagnosis kanker (Wong *et al.*, 2021). Proyeksi WHO menyatakan bahwa insidensi kanker kolorektal diperkirakan akan naik sekitar 63% dan mortalitasnya meningkat hingga 73% pada tahun 2040 (Morgan *et al.*, 2020). Kanker ini juga merupakan penyebab kedua tertinggi kematian akibat kanker, dengan hampir 935.000 kematian (Arnold *et al.*, 2017). Di Indonesia, tingkat mortalitas kanker kolorektal pada tahun 2020 adalah 7,9% dengan insidensi 8,6%. Penelitian di fasilitas kesehatan tingkat tersier menunjukkan bahwa dari tahun 2002 sampai 2011, kanker kolorektal menyumbang 73,7% dari seluruh kanker gastrointestinal (Makmun *et al.*, 2014).



ematian akibat kanker kolorektal mencapai tingkat yang signifikan, sekitar 940.000 orang meninggal di seluruh dunia pada tahun 2020. Ini 4% dari semua kematian akibat kanker pada tahun tersebut, menjadikan

kanker kolorektal sebagai penyebab kematian ketiga tertinggi di antara semua jenis kanker ganas secara global (Sawicki *et al.*, 2021; Xi and Xu, 2021). Kanker kolorektal umumnya lebih sering terjadi di negara maju, tetapi negara berkembang mengalami tingkat kematian yang lebih tinggi akibat penyakit ini dibandingkan dengan negara maju (Sung *et al.*, 2021). Pada tahun 2020, angka insidensi kanker kolorektal di Indonesia mencapai 8,6% dan angka mortalitasnya sebesar 7,9% (WHO, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat tersier Indonesia, kanker kolorektal mencakup 73,7% dari seluruh keganasan saluran cerna pada rentang tahun 2002 hingga 2011 (Makmun *et al.*, 2014). WHO memprediksi hingga tahun 2040 insidensi kanker kolorektal akan meningkat hingga 63% dan mortalitas kanker kolorektal akan meningkat hingga 73% (Morgan *et al.*, 2020).

Berdasarkan informasi dari GLOBOCAN 2020, terlihat adanya perbedaan geografis yang signifikan dalam insiden dan angka kematian akibat kanker kolorektal di berbagai negara di seluruh dunia. (World Health Organisation, 2020; Ferlay *et al.*, 2021). Terdapat peningkatan yang tercatat dalam insiden dan kematian akibat kanker kolorektal, terutama di negara-negara dengan indeks pembangunan manusia (HDI) yang berkisar dari menengah hingga 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). Hasil sebuah studi di tahun 2017 menunjukkan bahwa insiden kanker kolorektal (KKR) mengalami kenaikan di 10 dari 36 negara yang diteliti, semua berada di Asia dan Eropa, dengan India mencatat kenaikan paling signifikan, disusul 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 Kota Makassar, telah diamati tren peningkatan yang signifikan dalam jumlah kasus kanker kolorektal dari tahun ke tahun. Statistik menunjukkan bahwa pada tahun 2005, tercatat 39 kasus kanker kolorektal. Angka ini meningkat menjadi 52 pada tahun 2006, sedikit menurun menjadi 52 kasus pada tahun 2007, kemudian melonjak tajam menjadi 151 kasus pada tahun 2008, diikuti oleh



114 kasus pada tahun 2009, dan 124 kasus pada tahun 2010. Data yang diperoleh dari Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar mengindikasikan perubahan posisi kanker kolorektal dalam peringkat keganasan di daerah tersebut. Pada tahun 2005, kanker kolorektal berada pada urutan keempat dari segi prevalensi keganasan. Namun, pada tahun 2006, tercatat 107 kasus kanker kolorektal yang menjadikannya naik ke posisi ketiga. Perkembangan ini terus berlanjut dengan 272 kasus yang tercatat pada tahun 2008, mengangkat kanker kolorektal ke posisi kedua, hanya berada di bawah kanker payudara dalam hal jumlah kasus (Lusikooy, 2017).

2.1.2 FAKTOR RISIKO

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kejadian yang tinggi di seluruh dunia. Berbagai faktor diketahui dapat meningkatkan risiko seseorang terkena kanker kolorektal. Faktor-faktor risiko tersebut dapat dikelompokkan menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor gaya hidup serta lingkungan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, riwayat penyakit radang usus, riwayat keluarga dan faktor genetik. Sementara itu, faktor gaya hidup dan lingkungan yang berperan sebagai faktor risiko antara lain obesitas, aktivitas fisik yang rendah, kebiasaan merokok, pola konsumsi alkohol dan makanan, serta status sosioekonomi rendah. Pemahaman mengenai berbagai faktor risiko berikut penting untuk upaya pencegahan kanker kolorektal (Lewandowska *et al.*, 2022).

A. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

1. Usia: Risiko kanker kolorektal meningkat dengan bertambahnya usia. Ini terutama terjadi setelah usia 50 tahun, dengan puncak insiden terjadi setelah usia 70 tahun (Lewandowska *et al.*, 2022).
2. 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 (Sawicki *et al.*, 2021).



enyakit Radang Usus: Risiko kanker kolorektal meningkat secara signifikan pada pasien dengan kolitis ulserativa (20 kali lipat) dan penyakit rohn (3 kali lipat) (Lewandowska *et al.*, 2022).

4. Riwayat Keluarga dan Faktor Genetik: Riwayat keluarga dengan kanker kolorektal atau polip adenomatosa meningkatkan risiko. Sindrom genetik seperti *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) juga meningkatkan risiko secara signifikan (Lewandowska *et al.*, 2022).

B. Faktor Gaya Hidup dan Lingkungan

1. Obesitas dan Aktivitas Fisik: Risiko meningkat dengan peningkatan BMI. Terdapat hubungan yang kuat antara aktivitas fisik yang rendah dan risiko kanker kolorektal (Lewandowska *et al.*, 2022).
2. Kebiasaan Merokok: Merokok meningkatkan risiko kanker kolorektal, dengan risiko relatif untuk perokok saat ini adalah 2,17 (Lewandowska *et al.*, 2022).
3. Konsumsi Alkohol: Konsumsi alkohol secara teratur dan berlebihan meningkatkan risiko (Lewandowska *et al.*, 2022).
4. Pola Makan: Diet tinggi lemak, konsumsi daging merah dan olahan, serta rendah dalam buah-buahan dan sayuran dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi (Lewandowska *et al.*, 2022).
5. Pengolahan Makanan: Cara pengolahan makanan, seperti memasak pada suhu tinggi, pengawetan, dan pengasapan, juga mempengaruhi risiko (Lewandowska *et al.*, 2022).

C. Faktor Sosioekonomi

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 KLOREKTAL

Secara umum, kanker kolorektal terjadi dalam bentuk adenokarsinoma yang bermula dari polip adenoma. Jika polip tersebut tidak ditangani atau diintervensi, ada kemungkinan ia bertransformasi menjadi ganas. Polip yang sudah berubah < kanker ini lalu menyerang dan merusak sel-sel normal, serta menyebar an di sekitarnya. Biasanya, pertumbuhan polip tidak terasa dan tidak lkan gejala apa pun. Ketika gejala mulai muncul, penyakit ini seringkali



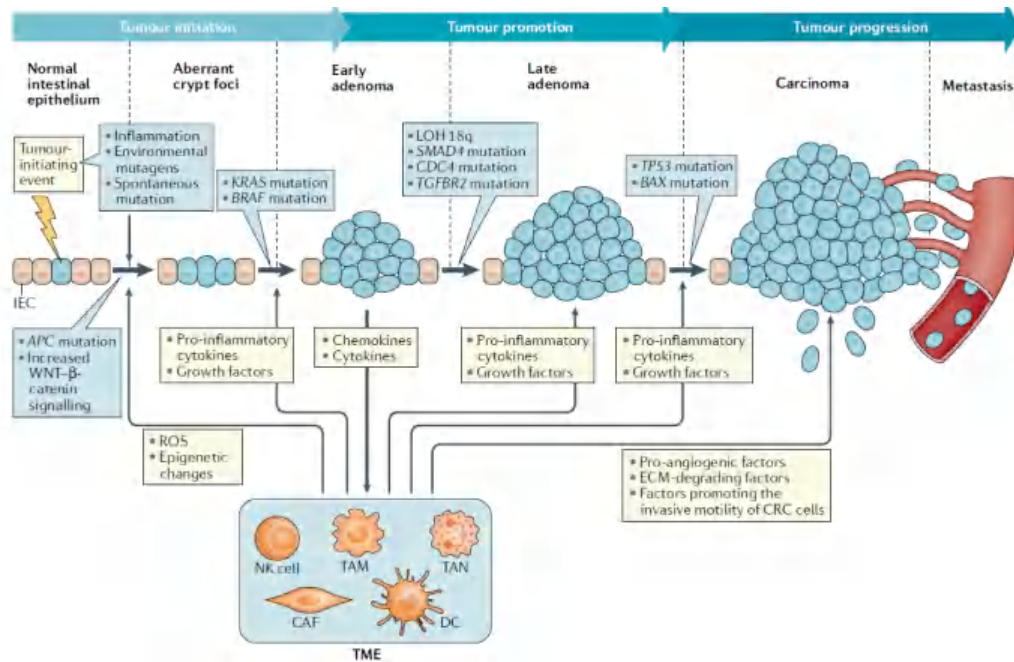
telah menyebar ke lapisan usus yang lebih dalam dan organ-organ di sekitarnya. Metastase ke kelenjar getah bening di area sekitar sering kali merupakan hasil dari penyebaran tumor. Namun, ini tidak selalu terjadi; terkadang kelenjar getah bening yang lebih jauh terpengaruh sementara yang regional tetap normal. Sel kanker dari tumor utama juga bisa menyebar melalui sistem limfatik atau sirkulasi darah ke lokasi sekunder seperti hati, paru-paru, otak, tulang, dan ginjal. Awalnya, sebagai benjolan kecil, kanker kolorektal biasanya tidak menunjukkan gejala sampai mencapai tahap lanjut, seringkali setelah lambat berkembang selama 5 hingga 15 tahun sebelum gejala muncul (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).

Tumorigenesis kanker kolorektal memerlukan peristiwa pemicu tumor yang mengubah sel epitel usus normal (IEC) dengan mutasi spontan, mutagen lingkungan, atau perubahan genetik yang diinduksi oleh inflamasi. Ekspansi klonal dari sel-sel yang 'diinisiasi' ini akan didorong oleh mutasi yang menyebabkan hiperproliferasi, seperti APC atau gen lain yang mengkodekan komponen pensinyalan jalur WNT, mutasi tambahan seperti KRAS, TP53 atau TGFBR2, dan faktor perangsang pertumbuhan dari lingkungan mikro tumor (Tumor Microenvironment, TME). Selanjutnya proses pertumbuhan ini akan menjadi tumor yang dikenal sebagai fase promosi tumor. Mutasi dan perubahan lebih di TME memungkinkan tumor tersebut kemudian bermetastasis ke organ lain. Jaringan tumor epitel terus berinteraksi dengan sel-sel dalam TME



melalui efek sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Proses inflamasi tidak hanya berkontribusi pada saat inisiasi tumor, namun juga mendorong tumorigenesis dengan menyediakan faktor pertumbuhan dan sitokin pro-inflamasi. Selanjutnya, tumor yang tumbuh dapat menstimulasi TME inflamasi melalui produksi sitokin dan kemokin dan dengan demikian menciptakan lingkaran umpan balik positif yang mendorong perkembangan tumor (Schmitt and Greten, 2021).



Gambar 2.1 Mekanisme inisiasi dan pertumbuhan tumor pada kanker kolorektal (Schmitt and Greten, 2021) (CAF: Cancer-Associated Fibroblast, CRC: Colorectal Cancer, DC: Dendritic Cell, ECM: Extracellular Matrix, LOH: Loss Of Heterozygosity, NK: Natural Killer, TAM: Tumour-Associated Macrophage, TAN: Tumour-Associated Neutrophil)

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 supressor tumor poliposis adenomatous (APC). Selain itu, sekitar 80% penderita FAP memiliki riwayat orang tua dengan penyakit serupa, dan sekitar 20% kasus adalah mutasi *de novo*. Diperkirakan ada 95% penderita FAP mulai tumbuh adenoma sejak usia 35 tahun. Kolorektal juga dapat muncul akibat proses inflamasi pada pasien dengan *inflammatory bowel disease*, terutama kolitis ulserativa. Pada pasien ini awalnya



terjadi displasia kronis yang kemudian berlanjut dan bertransformasi neoplastik menjadi kanker kolorektal (Gandomani *et al.*, 2017).

Faktor genetik yang diturunkan bersama-sama dengan pengaruh lingkungan bisa memainkan peran dalam pembentukan kanker kolorektal. Penting untuk diingat bahwa sebagian besar kasus kanker kolorektal bersifat sporadis, yang berarti tidak ada riwayat genetik yang jelas. Oleh karena itu, perkembangannya seringkali lebih erat kaitannya dengan gaya hidup dan faktor lingkungan. Selanjutnya, paparan terhadap karsinogen dalam jangka waktu yang lama dikenal dapat meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif ini berkontribusi pada kerusakan DNA dengan menciptakan serangkaian mutasi somatik, yang pada akhirnya bisa mengakibatkan ketidakstabilan genomik (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).

Karsinogenesis karsinoma kolorektal dapat terjadi melalui salah satu atau kombinasi dari tiga mekanisme yang berbeda, yaitu *Chromosomal Instability* (CIN). Fenotipe *Cpg Island Methylator* (CIMP), dan *Microsatellite Instability* (MSI).

Fearon et al, jalur CIN klasik terjadi akibat adanya akuisisi mutasi pada *adenomatous polyposis coli* (APC) yang diikuti dengan adanya aktivasi mutasi KRAS dan inaktivasi gen supresor tumor (TP53). Jalur CIMP terjadi



akibat adanya hipermetilasi promotor dari berbagai gen supresor tumor, yang paling utama adalah MGMT dan MLH1. Hipermetilasi ini sering dikaitkan dengan terjadinya mutasi BRAF dan *microsatellite instability*. Jalur MSI melibatkan inaktivasi perubahan genetik dalam sekuens yang diulang secara singkat. Aktivasi ini terjadi pada DNA mismatch repair/DMR pada pasien kanker kolorektal, dan merupakan temuan yang khas pada sindrom Lynch familial (LS). Mutasi ini juga ditemukan pada ~15% kasus kanker kolorektal sporadis. Selain itu, hipermetilasi gen MMR juga diketahui dapat menyebabkan MSI. Mekanisme ini sering dikaitkan dengan jalur CIMP5. Tumor MSI umumnya terjadi pada kolon proksimal dengan diferensiasi yang buruk namun diketahui memiliki prognosis yang lebih baik. Ketiga mekanisme ini sering kali tumpang tindih pada kasus kanker kolorektal (Tariq and Ghias, 2016).

A. Chromosomal Instability

CIN ditemukan pada 65%-70% kanker kolorektal sporadis. Jalur karsinogenesis ini merupakan adanya ketidakseimbangan jumlah kromosom dan *Loss of Heterogeneity* (LOH). Cacat pada segregasi kromosom, kerusakan DNA, dan serta mutasi spesifik pada onkogen dan gen penekan tumor diketahui bertanggung jawab atas ketidakstabilan ini. Aneuploidi dapat muncul karena adanya cacat pada pos pemeriksaan mitosis, sehingga terjadi kesalahan pada proses pemisahan kromosom.. Peningkatan aneuploidi juga dapat menyebabkan kematian sel. Gen protein sentromer lainnya, seperti CENP-A dan CENP-H, juga dapat diekspresikan secara berlebihan pada kanker kolorektal, yang kemudian akan menyebabkan kesalahan lokalisasi pada posisi kromatin non-kromomer (Tariq and Ghias, 2016).

AURK dan *Polo-like* (Plk) juga diketahui terlibat dalam karsinogenesis kanker kolorektal. Ekspresi berlebihan AURKA menyebabkan mitosis berhenti dan terjadinya multi-nukleasi. Plk1 diamati telah diekspresikan secara berlebihan pada 73% kasus kanker kolorektal primer dan memiliki prognosis yang buruk. Gangguan pada jalur kerusakan DNA dan kerusakan telomer yang berlebihan juga dapat menyebabkan ketidakstabilan kromosom. DNA yang rusak diperbaiki dengan empat mekanisme, yaitu *Base excision repair* (BER), *Double-stranded break repair* (DSBR), *mismatch repair* (MMR), dan *nucleotide excision repair* (NER).



me pada gen yang terkait dengan BER yaitu XRCC1, OGG1, dan telah dikorelasikan dengan berkurangnya efisiensi perbaikan kerusakan idatif pada kanker kolorektal. Demikian pula pada gen MRE11 yang

terlibat dengan DSBR berkontribusi terhadap ketidakstabilan genom. Kerusakan DNA juga dapat mengaktifkan dua jalur pensinyalan yang berbeda, yaitu *ataxia telangiectasia mutated-checkpoint kinase 2* (ATM-Chk2) dan *ataxia telangiectasia and Rad3-related-checkpoint kinase 1* (ATR-Chk1) (Tariq and Ghias, 2016).

B. *Microsatellite Instability*

Ketidakstabilan mikrosatelit terjadi karena mutasi yang tidak aktif pada gen perbaikan *mismatch* DNA yang bertanggung jawab dalam mengoreksi kesalahan replikasi DNA. Komponen penting dari sistem repair mismatch DNA adalah ATPase hMSH2, hMSH6, hMSH3, hMLH1, hPMS2, hPMS1, dan hMLH3. Mutasi germline yang dapat membuat protein-protein ini tidak berfungsi dapat menjadi predisposisi kanker. MSI diamati pada 15% kasus kanker kolorektal, dan 3% dikaitkan dengan LS. Pada tahun 1997, *National Cancer Institute* mengadakan lokakarya untuk memvalidasi kelima marker MSI. Panel ini mencakup dua marker mononukleotida, yaitu BAT25 dan BAT26, dan tiga marker dinukleotida, yaitu D5S346, D2S123, dan D17S250. Tumor dengan ketidakstabilan pada $\geq 30\%$ marker dikategorikan MSI-*high* (MSI-H) dan tumor dengan ketidakstabilan $< 30\%$ disebut MSI-*low* (MSI-L), sedangkan tumor yang tanpa disertai ketidakstabilan mikrosatelit dikategorikan MSI stabil (MSI-S). Mutasi pada MLH1, MSH2, MSH6, dan PMS2 telah dikaitkan dengan risiko kanker kolorektal (Tariq and Ghias, 2016).

C. *Fenotipe CpG island methylator*

Hipometilasi DNA global dan hipermetilasi promotor lokal adalah peristiwa epigenetik umum yang mendasari terbentuknya kanker. Hipometilasi merupakan terjadinya penurunan metilasi global yang ditandai pada basa sitosin dan telah diamati pada kasus-kasus polip hiperplastik, adenomatosa serta karsinoma. Hipometilasi pada sekuens DNA yang berulang, seperti pada daerah satelit dapat menyebabkan ketidakstabilan genom. Selain itu, hilangnya pencetakan atau demetilasi promotor akan mengaktifkan kembali retrotransposon. Hilangnya pencetakan IGF2 terjadi pada hampir 40% kasus kanker kolorektal, yang menyebabkan ketidakstabilan mikrosatelit pada pasien usia muda (Tariq and Ghias, 2016).

Hipermetilasi CpG *Island* (CGI) di daerah promotor akan menyebabkan terjadinya inaktivasi transkripsi gen yang memiliki peran sebagai supresor tumor dalam siklus sel. Mutasi pada gen BRAF diperkirakan merupakan awal pada tumor jalur CIMP. Mutasi BRAF V600E berkorelasi kuat dengan hilangnya MLH1 dan ditemukan pada 18,7% kasus kanker kolorektal sporadis.



Studi lain juga menemukan adanya hipermetilasi MLH1 pada 80% kanker kolorektal sporadis MSI-H. Promotor hipermetilasi juga dikaitkan dengan mutasi BRAF dengan lima jalur yang berbeda, yaitu pensinyalan Wnt, pensinyalan *hedgehog*, regulasi transkripsi bZip, PI3 kinase, dan jalur pensinyalan IGF-protein kinase B. Hipermetilasi terjadi oleh tujuh promotor gen yang mendukung transisi sel normal menjadi adenoma, dan pada empat dari tujuh gen tersebut mendukung transisi sel adenoma menjadi karsinoma (Tariq and Ghias, 2016).

2.1.4 KLASIFIKASI KANKER KOLOREKTAL

Terdapat berbagai pendekatan untuk mengklasifikasikan kanker kolorektal. Awalnya klasifikasi yang digunakan adalah klasifikasi berdasarkan morfologi. Studi-studi terbaru telah menyarankan klasifikasi tambahan berdasarkan profil ekspresi gen yang ditentukan oleh prognosis dan sel asalnya (Nagtegaal and Van Krieken, 2013).

A. Adenokarsinoma kolorektal *mucinous*

Adenokarsinoma mukinosus kolorektal adalah subtype kedua terbanyak dari kanker kolorektal, yang ditandai dengan adanya akumulasi mukinosus ekstraseluler yang membentuk minimal 50% volume tumor. Subtype ini bertanggung jawab atas sekitar 5-20% kasus kanker kolorektal di seluruh dunia. Karsinoma dengan komponen mukinosus yang signifikan sering disebut sebagai adenokarsinoma mukinosus. Biasanya, tipe ini menampilkan struktur kelenjar besar yang diisi dengan kumpulan mukinosus ekstraseluler. Sejumlah besar adenokarsinoma mucinous ditemukan pada pasien dengan KKR non-poliposis herediter [HNPCC atau sindrom Lynch (LS)] dan mereka pada pasien dengan tumor *high-level microsatellite instability* (MSI-H) (Fleming *et al.*, 2012).

B. Karsinoma Kolorektal Meduler

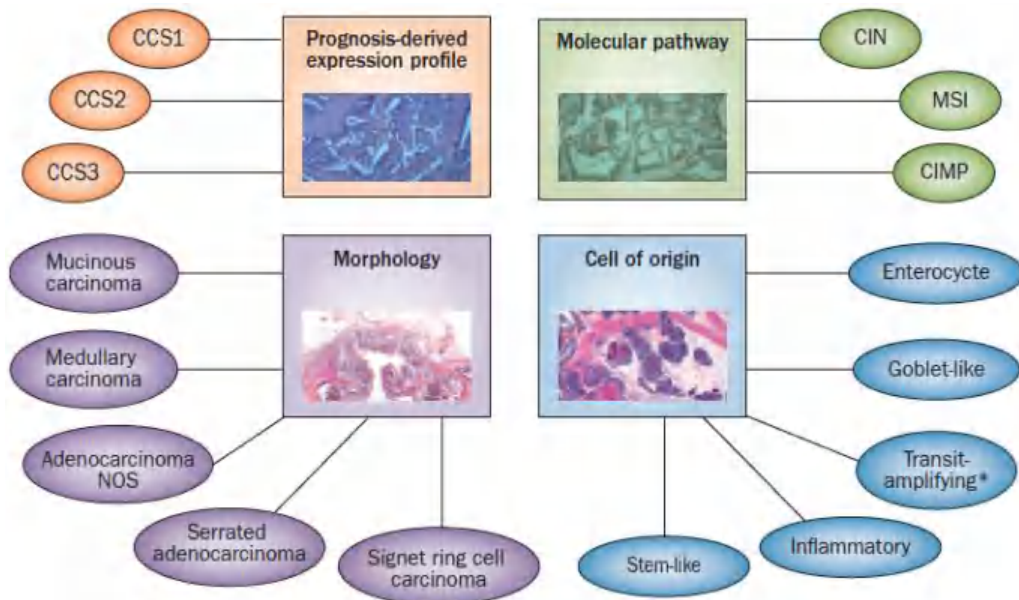
Frekuensi karsinoma kolorektal meduler diperkirakan sebesar 4%. Subtype ini ditandai dengan kombinasi pertumbuhan padat abnormal dan reaksi inflamasi. Karsinoma meduler berkorelasi kuat dengan MSI-H dan juga seringkali dikaitkan dengan mutasi gen BRAF, yang mengkode protoonkogen serin/treonin-protein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

C. Karsinoma Kolorektal *signet ring cell*

Karsinoma *signet ring cell* relatif jarang terjadi pada kolorektum dan akili <2% dari semua KKR, dengan prognosis yang sangat buruk. Jenis karsinoma ini ditandai dengan adanya > 50% sel kanker dengan morfologi



seperti cincin *signet*. Sebagian besar KKR *signet ring cell* merupakan tumor MSI-H (Fleming *et al.*, 2012).



Gambar 2.2 Klasifikasi Kanker Kolorektal (Nagtegaal and Van Krieken, 2013) (CCS: Colon Cancer Susceptibility, CIMP: CpG Island Methylator Phenotype, CIN: Chromosomal Instable, MSI: Microsatellite Instable, NOS: Not Otherwise Specified)

D. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut jalur molekuler

Kanker kolorektal berkembang akibat mutasi yang memengaruhi onkogen, gen penekan tumor, dan gen-gen terkait dengan proses perbaikan DNA. Secara keseluruhan, ketidakstabilan baik dalam aspek genetik maupun epigenetik berperan signifikan dalam muncul dan berkembangnya kanker kolorektal (Mármol *et al.*, 2017). Mekanisme patogenik yang terlibat dalam kanker kolorektal dapat mencakup tiga jalur molekuler yang berbeda: *Chromosomal instability* (CIN), MSI dan jalur *cytosine preceding guanine* (CpG) *island methylator phenotype* (CIMP) (Mármol *et al.*, 2017).

E. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut asal mutasi

Berdasarkan sumber mutasinya, kanker kolorektal bisa dibedakan menjadi tiga kategori: kanker kolorektal Sporadis (SCC), yang mencakup 70% kasus, kanker kolorektal familial (FCC) yang berkontribusi sekitar 25%, dan kanker kolorektal hereditas (ICC) yang merupakan sekitar 5% dari kasus (Mármol *et al.*, 2017; Nojadeh, Sharif and Sakhinia, 2018).



2.1.5 TANDA DAN GEJALA KANKER KOLOREKTAL

National Institute for Health and Professional Excellence telah mengeluarkan pedoman yang membantu tenaga kesehatan dalam mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi terkena kanker kolorektal. Gejala yang menjadi perhatian utama meliputi pendarahan rektal, adanya massa di perut, nyeri perut, perubahan pola buang air besar, penurunan berat badan yang tidak terjelaskan, dan anemia defisiensi besi. Selain itu, gejala tidak spesifik lainnya seperti penurunan nafsu makan yang tidak dapat dijelaskan dan trombosis vena dalam juga dapat menjadi indikasi (Sawicki *et al.*, 2021).

Dalam praktek klinis, sesuai dengan banyak pedoman, kolonoskopi direkomendasikan untuk pasien yang menunjukkan tanda dan gejala yang mencurigakan kanker kolorektal. Beberapa studi menunjukkan bahwa kehadiran gejala tertentu bisa meningkatkan akurasi diagnostik untuk kanker kolorektal. Gejala-gejala tersebut termasuk adanya massa perut yang teraba saat pemeriksaan, riwayat perdarahan rektal berwarna merah tua, penurunan berat badan, dan perubahan kebiasaan buang air besar. Pasien dengan kanker kolorektal yang terdeteksi pada tahap awal memiliki prospek yang lebih baik dibandingkan mereka yang didiagnosis di stadium lanjut. Karena itu, semua gejala yang mengkhawatirkan dan bisa mengarah pada kecurigaan kanker kolorektal harus memotivasi pasien untuk segera berkonsultasi dengan dokter dan menjalani pemeriksaan 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 skrining, dan ketersediaan sumber daya keuangan. Skrining ini lebih umum dilakukan di negara-negara Barat dimana prevalensi kanker kolorektal tinggi. Semakin 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).

A. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Anamnesis riwayat kanker dalam keluarga, termasuk kerabat tingkat pertama, tingkat kedua, dan ketiga sangat vital dalam proses diagnosis yang terperinci. Informasi yang dikumpulkan harus meliputi hubungan kerabat, usia saat didiagnosis kanker, usia saat ini atau usia dan penyebab kematian, tipe kanker, riwayat kasus medis, dan latar belakang etnis. Studi telah menunjukkan bahwa risiko terkena kanker kolorektal tertinggi pada pasien dengan kerabat tingkat pertama yang memiliki kanker kolorektal. Jumlah dan tingkat kekerabatan juga berperan dalam menentukan metode skrining yang tepat untuk diagnosis kanker kolorektal. Bagi pasien dengan riwayat satu kerabat tingkat pertama dengan kanker kolorektal atau lebih dari satu kerabat tingkat pertama dengan adenoma, disarankan untuk menjalani kolonoskopi setiap 5-10 tahun atau tes FIT setiap 1-2 tahun, dimulai pada usia 40-50 tahun atau 10 tahun lebih muda dari usia kerabat tingkat pertama saat didiagnosis. Jika pasien memiliki lebih dari satu kerabat tingkat pertama atau tingkat kedua dengan riwayat kanker kolorektal atau polip, dan lebih dari dua kerabat tingkat pertama dengan kanker kolorektal, maka kolonoskopi harus dilakukan setiap 5 tahun, dimulai pada usia 40 tahun atau 10 tahun lebih muda dari usia kerabat tingkat pertama saat didiagnosis. Pasien dalam kategori risiko tinggi ini harus memulai pengawasan ketat mulai usia 20-25 tahun. Selain itu, pada setiap pasien yang dicurigai menderita kanker kolorektal, penting untuk memperhatikan tanda-tanda seperti limfadenopati perifer, hepatomegali, tumor perut yang dapat diraba, dan keberadaan asites (Lawler *et al.*, 2019).

B. Imaging

Endoskopi (kolonoskopi, sigmoidoskopi dan rektoskop) merupakan dasar diagnosis KKR. 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 awal 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

1. Sensitivitas keseluruhan metode ini sebanding dengan kolonoskopi secara signifikan lebih rendah untuk mendeteksi polip <8 mm (Issa and addine, 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).

C. 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 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 *mismatch repair* (MMR) serta pertimbangkan PET-CT scan (dasar orak 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).

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).

Tabel 2.1 Stadium Kanker Kolorektal

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
	: Invasi ke organ sekitar
r getah bening regional (N)	
	: 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

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

Pembagian stadium

Stadium 0	:	Tis	No	Mo
Stadium I	:	T1-T2	No	Mo
Stadium IIA	:	T3	No	Mo
Stadium IIB	:	T4a	No	Mo
Stadium IIC	:	T4b	No	Mo
Stadium IIIA	:	T1-T2	N1	Mo
	:	T1-T2	N2a	Mo
Stadium IIIB	:	T3-T4a	N1/N1c	Mo
	:	T2-T3	N2a	Mo
	:	T1-T2	N2b	Mo
Stadium IIIC	:	T4a	N2a	Mo
	:	T3-T4a	N2b	Mo
	:	T4b	N1-N2	Mo
Stadium IVA	:	semua T, semua N, M1a		
IVB	:	semua T, semua N, M1b		
IVC	:	semua T, semua N, M1c		



2.2 MATRIX-METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9)

Perkembangan tumor neoplastik adalah proses yang kompleks dan menyangkut banyak aspek, di mana peran interaksi timbal balik antara sel kanker dan lingkungan ekstraseluler setempat berperan penting. Telah banyak temuan ilmiah bahwa proteinase ekstraseluler, seperti matriks metaloproteinase (MMP), berfungsi sebagai modulator utama komunikasi matriks sel-sel dan sel-ekstraseluler yang melindungi homeostasis jaringan. Berkat kemampuannya untuk membebaskan peptida bioaktif dan faktor pertumbuhan, serta mendegradasi protein pada permukaan sel dan protein ekstraseluler, mereka dapat memiliki pengaruh yang menentukan terhadap nasib dan perilaku sel, serta pada organisasi stroma. Regulasi ekspresi gen dan aktivitas MMP yang luar biasa, terutama MMP-9, telah diamati pada berbagai jenis malignansi (Augoff *et al.*, 2022). Karena ditemukan bahwa peningkatan kadar MMP-9 berkorelasi positif dengan prognosis yang buruk pada pasien-pasien kanker, MMP9 telah disarankan sebagai biomarker potensial untuk kanker seperti payudara, kolorektal, ovarium, dan kanker paru *non-small cell* (Jiang and Li, 2021; Peltonen *et al.*, 2021).

2.2.1 KARAKTERISTIK BOKIMIA MMP-9

Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), juga dikenal sebagai gelatinase B atau 92 kDa type IV collagenase, adalah salah satu dari dua gelatinase dalam keluarga metalloproteinase matriks (MMP) yang mengandung zinc. MMP-9 adalah protein multidomain berbobot molekul 92 kDa yang mengkatalis degradasi komponen matriks ekstraseluler (ECM) besar, seperti elastin dan kolagen, serta beberapa protein permukaan sel. MMP-9 juga berperan dalam pelepasan dan aktivasi molekul sinyal ekstraseluler. MMP-9 disintesis dan disekresikan sebagai zimogen dengan propeptida amino-terminal, dan berada dalam bentuk laten. Terdapat dua bentuk utama MMP-9 laten, yaitu monomer dan homodimer terikat disulfida (Augoff *et al.*, 2022).

Ekspresi MMP9 diatur pada tingkat transkripsional dan pasca-transkripsional oleh berbagai trans-aktivator atau RNA nonkoding, serta mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi histon. Mekanisme ini dapat berkontribusi pada aktivasi dan penekanan ekspresi gen MMP-9. Aktivasi

si diatur oleh proses kompleks yang tergantung pada rekrutmen teratur nskripsi dan faktor remodeling kromatin ke promotor gen target. Promotor P-9 terdiri dari beberapa motif pengikatan konsensus untuk faktor



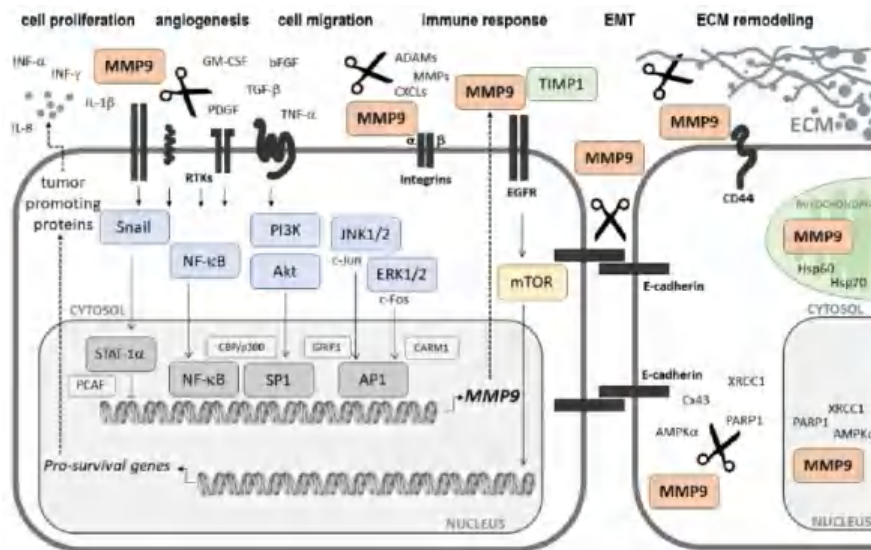
transkripsi (TF) regulasi, termasuk motif mirip TATA (TTAAA), kotak GT (CACCC), motif protein aktivator-1 (AP-1), urutan mirip *nuclear factor-κB* (NF-κB), dan elemen-elemen pengikatan aktivator-3 *enhancer polyomavirus* (PEA3) atau kotak GC (CCGCCC), situs pengikatan untuk *specificity protein 1* (Sp1) (Augoff *et al.*, 2022).

2.2.2 REGULASI MMP-9

MMP-9 diproduksi oleh monosit, makrofag inflamasi, oleh granulosit neutrofil dan sebagian besar sel kanker. Namun, hanya dalam neutrofil MMP-9 disimpan dalam granula tertier spesifik dari mana ia dapat dilepaskan dengan cepat. Pada tipe sel yang lain, MMP-9 disintesis secara *de novo* saat stimulasi dengan sitokin. Diketahui bahwa selain interferon- α (IF α), sitokin inflamasi dan faktor pertumbuhan lainnya, termasuk interferon- γ (IFN γ), *tumor necrosis factor* α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), faktor perangsang koloni makrofag granulosit (GM-CSF), *transforming growth factor* β (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF), juga dapat mengatur sekresi dan aktivasi MMP-9 (Augoff *et al.*, 2022).

Pada gambar 2.3 menunjukkan berbagai sinyal ekstraseluler, seperti sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-8, dan IL-1 β) dan faktor pertumbuhan (TGF- β , PDGF, dan bFGF), dapat berikatan dengan reseptor mereka dan mengaktifkan kaskade sinyal hilir yang terlibat dalam aktivasi faktor transkripsi (NF-κB, SP1, dan AP1). Faktor-faktor ini kemudian dapat mengikat urutan spesifik dari promotor gen MMP-9 untuk memicu transkripsi. Faktor transkripsi mengaktifkan transkripsi dengan kerjasama faktor kofaktor transkripsional tambahan (CBP/p300, GRIP1, dan CARM1). Protein MMP-9 yang disekresikan mendegradasi protein matriks ekstraseluler (kolagen dan elastin), sitokin (IL-1 β , IL-8, dan TNF- α), kemokin (CXCLs), dan metalloprotease matriks (MMPs) lainnya. MMP-9 dapat menginduksi proteolisis pada protein permukaan sel melalui interaksi dengan reseptor seluler (CD44, E-kadherin, dan integrin α/β). Aktivitas MMP-9 di matriks ekstraseluler (ECM) dapat diatur oleh inhibitor alami TIMP-1. Ditemukan bahwa INF γ menghambat ekspresi MMP-9 melalui sekuestrasi PCAF kofaktor yang bergantung pada STAT-1 α . Dengan jalur ini, MMP-9 mengatur remodeling interaksi sel-sel dan sel-ECM, serta aktivasi molekul sinyal ekstraseluler, mendukung migrasi sel, proliferasi, angiogenesis, EMT, dan remodeling ECM (Augoff *et al.*, 2022).





Gambar 2.4 *Signaling Pathways* pada Ekspresi MMP-9 (Augoff *et al.*, 2022)

2.2.3 SINTESIS DAN AKTIVASI MMP-9

MMP-9 disintesis sebagai preproenzim yang mengandung peptida sinyal sepanjang 19 asam amino. Sebelum disekresikan, MMP9 memasuki retikulum endoplasma (ER), di mana ia mengalami pematangan melalui glikosilasi bertahap menjadi bentuk prekursor *underglycosylated* 85 kDa dan bentuk glikosilasi intermediet 89 kDa. Bentuk 92 kDa yang sepenuhnya terlikolisasi diproduksi di aparat Golgi dan diangkut ke membran plasma secara tergantung Rab3D oleh vesikel sitoplasma kecil yang berasal dari Golgi atau granula gelatinase. Kemudian sel-sel akan mengeluarkan MMP-9 dalam kompleks nonkovalen dengan TIMP-1 yang merupakan regulator penting aktivasi MMP-9. Ditemukan bahwa baik bentuk aktif maupun laten enzim dapat berikatan dengan TIMP-1. Interaksi antara bentuk laten MMP-9 dan TIMP-1 dimediasi melalui domain hemopeksin C-terminal MMP-9 dan C-terminus TIMP-1. Domain N-terminal TIMP-1 dikenal berinteraksi dengan dan menghambat bentuk aktif MMP-9. MMP-9 pada sel neutrofil tidak dikeluarkan dalam kompleks dengan TIMP-1 dan diketahui membentuk heterodimer terikat disulfida 125 kDa dengan lipokalin 2 (Lcn2). Jembatan disulfida dalam kompleks ini terbentuk antara Cys87 bebas protein NGAL dan salah satu residu sistin di domain hemopeksin MMP-9. NGAL juga diketahui dapat menstabilkan MMP-9 dan meningkatkan aktivasi bentuk laten MMP-9 (Hanania *et al.*, 2012).



aktivasi MMP-9 mengalami dua pemotongan proteolitik berturut-turut. Pemotongan pertama terjadi di ikatan Glu59-Met60, menghasilkan bentuk aktif 86 kDa. Pemotongan lain terjadi delapan residu asam amino dari Cys99,

menghasilkan spesies aktif 82 kDa. Pemotongan ini diperlukan untuk menghambat kompleks zinc-sistein dalam proenzim dan mengekspos situs katalitik enzim. N-glikosilasi memiliki dampak penting pada urutan langkah proteolitik ini. Paparan lebih lama terhadap 4-aminophenylmercuric acetate (APMA) atau MMP-3 dapat menghasilkan produk akhir masih aktif 67 kDa, kehilangan fragmen C-terminal, atau produk tidak aktif 50 kDa tanpa domain katalitik. Penghapusan fragmen peptida yang mengandung residu Cys dari bentuk perantara 86 kDa biasanya terkait dengan proses proteolitik. Pengikatan proenzim ke ligand atau substrat dapat mengganggu ikatan silang antara Cys dan pusat aktif enzim juga dapat menyebabkan aktivasi MMP-9 (Hanania *et al.*, 2012)

2.2.4 MMP-9 DALAM PATOGENESIS KANKER

Organisasi spasial epitel diatur dengan tepat oleh sinyal adhesi sel-sel dan sel-matriks ekstraseluler (ECM). E-cadherin, molekul adhesi sel-sel penting untuk menjaga struktur epitel dan homeostasis jaringan, adalah target langsung dari beberapa MMP, termasuk MMP-9. Pemotongan domain ekstraseluler E-cadherin oleh MMP-9 mengurangi level permukaannya dan kehilangan adhesi sel-sel yang stabil, polaritas membran apiko-basal, dan arsitektur epitel, memungkinkan sel kanker melarikan diri dari situs aslinya. Korelasi kuat antara penurunan level E-cadherin dan peningkatan ekspresi MMP-9 diamati pada banyak tumor manusia, termasuk kanker ovarium, lambung, dan esofagus, menunjukkan pentingnya interaksi ini bagi perkembangan dan progresi kanker (Chiu and Lai, 2013).

Gangguan adhesi dan polaritas sel merupakan ciri utama transisi epitel-mesenkim (EMT), di mana sel epitel berubah menjadi fenotipe mesenkim dengan potensi migrasi dan invasif yang meningkat. Penurunan level E-cadherin sering berkorelasi dengan tingkat histopatologis yang tinggi dan kelangsungan hidup yang buruk pada berbagai karsinoma manusia. Pemrosesan E-cadherin oleh MMP-9 terkait dengan sinyal integrin yang dimediasi kolagen dan bergantung pada aktivitas kinase tiroksin nonreseptor Src. MMP-9 juga berhubungan erat dengan sinyal dari integrin $\alpha\beta6$ dan $\alpha5\beta1$ dalam sel yang distimulasi dengan fibronectin. Pemotongan E-cadherin matang oleh MMP-9 menghasilkan fragmen E-cadherin terlarut yang berperan penting sebagai induktor parakrin/autokrin angiogenesis

si sel kanker (Dufour *et al.*, 2010).

protein CD44, reseptor permukaan sel dari keluarga reseptor asam lemak, terlibat dalam adhesi sel-sel dan sel-matriks, berfungsi sebagai inisiator



perubahan protein sitoskeletal dan regulator organisasi lipid raft. CD44 berperan sebagai situs dok untuk MMP-9 yang mengonsentrasikan aktivitas proteolitiknya di membran sel untuk mengarahkan migrasi sel. MMP-9 juga dapat memotong dan mengaktifkan TGF- β laten. Aktivasi TGF- β 1 oleh MMP-9 berhubungan dengan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, langkah penting dalam pembentukan stroma tumor. Inhibisi aktivitas MMP-9 terasosiasi dengan permukaan sel mengurangi respons sel terhadap TGF- β , menghasilkan penurunan ekspresi gen fibronectin dan kontraksi matriks sekitarnya. Penyilangan ekspresi gen MMP-9 menghambat EMT yang diinduksi TGF- β 1 dan mengurangi potensi migrasi dan invasivitas sel karsinoma skuamosa esofagus dan sel kanker tiroid. TGF- β 1 aktif meningkatkan ekspresi dan sintesis MMP-9 melalui jalur sinyal Snail, menciptakan lingkaran regulasi autokrin positif yang memodulasi progresi tumor (Augoff *et al.*, 2022).

Tabel 2.2 Hasil-hasil studi terhadap peran MMP-9 dalam karsinogenesis

Target	Efek dari MMP-9	Peran biologis dalam karsinogenesis	Referensi
E-cadherin	Melepaskan fragmen sE-cad	Gangguan integritas tight junction (TJ); disosiasi sel; promosi proses EMT; aktivasi jalur pensinyalan yang bergantung pada EGFR, HER, dan IGF-1R (MAPK, PI3K / Akt, dan mTOR)	(Symowicz <i>et al.</i> , 2007; Tang, Ip and Wong, 2018)
claudin-5	Degradasi dan hilangnya fungsi	Gangguan polaritas seluler dan fungsi sawar epitel, gangguan integritas <i>tight junction</i> (TJ) melalui jalur pensinyalan NF- κ B	(Chiu and Lai, 2013)
CD44	Pembentukan kompleks CD44-MMP9	Meningkatkan konsentrasi dan aktivitas proteolitik MMP9 terhadap: (1) kolagen tipe IV untuk mengarahkan migrasi sel kanker, (2) TGF- β untuk meningkatkan diferensiasi fibroblas terkait kanker (CAF) dan merangsang ekspresi FN; menginisiasi pembicaraan silang antara CD44 dan HER-1 dan memicu aktivasi efektor hilir	(Lagarrigue <i>et al.</i> , 2010; Kobayashi <i>et al.</i> , 2014; Dayer and Stamenkovic, 2015)



		untuk migrasi sel; regulasi potensi migrasi dan invasi sel kanker	
TLR-4, TrkA, EGFR/HER, dan IR	Pembentukan platform pensinyalan	Induksi peradangan yang dipicu oleh molekul pola molekul terkait bahaya endogen (DAMP), meningkatkan potensi tumorigenik sel kanker dan menurunkan imunitas	(Jayanth <i>et al.</i> , 2010; Abdulkhalek <i>et al.</i> , 2011; Gilmour <i>et al.</i> , 2013)
IL-8/CXCL8	Melepaskan bentuk IL-8 (7-77) yang terpotong	Meningkatkan migrasi dan aktivitas sel kekebalan dengan mengaktifkan Jalur FAK / Akt / FOXO3A, mempromosikan peradangan neutrofil dan MDSC ke dalam stroma tumor, menginduksi proses EMT, meningkatkan ekspresi MMP9 pada sel kanker, meningkatkan potensi metastasis, meningkatkan degranulasi neutrofil, peningkatan aktivitas angiogenik	(Van Lint and Libert, 2007; Bekes <i>et al.</i> , 2011)
CXCL5/ENA-78	Melepaskan fragmen yang terpotong	Aktivasi proses EMT oleh jalur ERK / GSK-3 β / <i>Snail</i>	(Van Den Steen, Wuyts, <i>et al.</i> , 2003)
CXCL11/I-TAC	Melepaskan fragmen CXCL11 / I-TAC (5-73)	Menghambat respons imun antitumor dengan bertindak sebagai antagonis alami CXCR3	(Cox <i>et al.</i> , 2008)
CXCL1/GRO- α , CXCL4/PF-4, CXCL7/CTAP-III, dan CXCL12/SDF-	Degradasi dan hilangnya fungsi	Hilangnya kapasitas kemotaktik dan penghambatan respons imun antitumor	(McQuibban <i>et al.</i> , 2001; Van Den Steen, Husson, <i>et al.</i> , 2003; Van Den Steen, Wuyts, <i>et al.</i> , 2003; Cox <i>et al.</i> , 2008)



TNF- α dan IL-1 β	Melepaskan bentuk TNF- α dan IL-1 β yang matang	Aktivasi jalur pensinyalan yang meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel	(Van Lint and Libert, 2007)
TNFR1 dan FAS/APO-1/TNFRSF6 <i>death receptor</i>	Pembelahan area ekstraseluler	Pengurangan peradangan kronis dengan menurunkan regulasi kematian sel yang diinduksi fagositosis terkait kontak sel (PICD) pada monosit	(Dreschers <i>et al.</i> , 2019)
IL-2R α	Menghasilkan bentuk IL-2R α / DC25 yang dapat larut	Penghapusan kemanjuran limfosit sitotoksik reaktif tumor yang dimusuhi dengan IL-2R α <i>wild type</i>	(Sheu <i>et al.</i> , 2001)
ITGB2	Melepaskan fragmen yang dapat larut	Mengurangi peradangan lokal dengan mempertahankan kemampuan untuk mengikat ligan, seperti ICAM-1, fibrin, atau kolagen, dan bertindak sebagai antagonis reseptor	(Vaisar <i>et al.</i> , 2009; Gomez <i>et al.</i> , 2012)
ECM proteins (i.e., <i>laminins</i> , <i>collagens</i> , dan FN)	Degradasi dan melepaskan fragmen sinyal	Memfasilitasi penyebaran sel kanker yang menyerang dan migrasi sel kekebalan, stimulasi aktivator angiogenik termasuk VEGF dan bFGF, mendorong diferensiasi fibroblas normal menjadi CAF, menciptakan <i>niches</i> metastasis di lokasi sekunder, mendorong invasi dengan mengaktifkan jalur pensinyalan terkait FAK-Src karena pengikatan FN yang terdegradasi MMP9 ke integrin $\alpha\beta 6$ dan $\alpha 5\beta 1$	(Owyong <i>et al.</i> , 2019; Quintero-Fabián <i>et al.</i> , 2019; Sahai <i>et al.</i> , 2020)
β ig-h3	Degradasi dan hilangnya fungsi	Meningkatkan potensi invasif sel kanker	(Kim, Kwon and Kim, 2012)



MMP-9 juga mengatur aktivitas sinyal reseptor tirosin kinase yang diinduksi faktor pertumbuhan saraf (NGF), EGFR/HER, dan reseptor insulin dalam sel kanker. Jalur sinyal TLR-4 berperan kunci dalam menginduksi inflamasi yang dipicu oleh *Damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang dilepaskan saat stres atau kematian sel. Ketika diaktifkan, jalur ini meningkatkan produksi MMP-9 dan meningkatkan potensi tumorigenik sel kanker, mempromosikan penghindaran imun mereka (Sindhu *et al.*, 2016).

2.2.5 MMP-9 PADA KANKER KOLOREKTAL

Hingga saat ini penelitian yang meneliti peran MMP-9 pada kanker kolorektal masih sangat terbatas. Namun penelitian-penelitian yang sudah pernah dilakukan menunjukkan bahwa MMP-9 memainkan peranan penting dalam kanker kolorektal, baik dalam proses tumorigenesis, proses invasi dan metastasis. Penelitian oleh Chu *et al* menemukan bahwa MMP-9 memiliki hubungan positif dengan kedalaman invasi, metastasis kelenjar getah bening, dan metastasis jauh dalam kanker kolorektal manusia (Chu *et al.*, 2012). MMP-9 juga diketahui memiliki potensi signifikan sebagai pemarka tumor dalam kanker kolorektal, berperan dalam invasi tumor, perkembangan, dan metastasis (Kang *et al.*, 2010; Herszényi *et al.*, 2012). Penelitian-penelitian lainnya juga telah menemukan adanya peningkatan ekspresi MMP-9 pada sampel jaringan karsinoma kolorektal, dan berkorelasi dengan prognosis yang buruk (Yang *et al.*, 2014; Araújo *et al.*, 2015; Annaházi *et al.*, 2016). Studi Groblewska *et al* juga menemukan hubungan erat antara MMP-9 dengan tahap tumor, invasivitas, dan kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal yang buruk (Groblewska, Mroczko and Szmitkowski, 2010). Selain itu studi oleh Lubbe *et al* menemukan bahwa MMP-9 yang diproduksi oleh sel-sel kanker kolon berperan sentral dalam proses yang mendasari metastasis, dan penargetan MMP-9 pada sel-sel tumor dapat mengurangi mortalitas dari 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).



kemudian Annahazi *et al* di Hungaria melakukan studi awal dengan mengukur kadar *faecal* MMP-9 pada pasien yang menjalani kolonoskopi dan menemukan bahwa kadar *faecal* MMP-9 memiliki sensitivitas dalam skrining

kanker kolorektal sebesar 89,3% dan spesifisitas sebesar 91,2% (Annaházi *et al.*, 2016). Beauty *et al* juga pernah meneliti peran diagnostik *faecal* MMP-9 dalam skrining kanker kolorektal terhadap 52 subjek di RSUP Cipto Mangunkusumo dan memperoleh angka sensitifitas sebesar 88,9% dan spesifisitas sebesar 76,7% (Beauty *et al.*, 2018).

2.2.6 POTENSI TERAPEUTIK MMP-9

Walaupun MMP-9 telah diketahui dapat meningkatkan perkembangan kanker, telah diketahui juga bahwa MMP-9 juga dapat berfungsi sebagai penghambat pertumbuhan dan metastasis kanker. Pemotongan enzimatik molekul pensinyalan oleh MMP-9 dapat menyebabkan dihasilkannya fragmen yang bertindak sebagai antagonis dan memblokir aktivasi reseptor. Dengan menggunakan model tikus kanker payudara, Bendrik *et al.* menemukan bahwa ekspresi berlebih dari MMP-9 mengakibatkan regresi tumor dengan menghasilkan endostatin, fragmen proteolitik 20 kDa dari kolagen tipe XVIII yang diketahui menghambat angiogenesis (Kim *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2021).

Selain itu, tumstatin, yang merupakan matrikine 28 kDa yang dilepaskan oleh MMP-9 dari rantai $\alpha 3$ kolagen tipe IV (COL4 $\alpha 3$), ditemukan dapat menekan pertumbuhan kanker melalui aktivitas antiangiogenik yang diperantarai oleh integrin $\alpha v\beta 3$. Diamati bahwa tikus yang kekurangan MMP-9 ditandai dengan penurunan kadar tumstatin yang bersirkulasi terkait dengan peningkatan laju pertumbuhan tumor, dan efek ini berbalik setelah pemulihan konsentrasi fisiologis tumstatin dalam darah. Selain itu, MMP-9 juga dilaporkan memiliki peran penekan tumor pada kanker terkait kolitis (CAC) dengan 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).

