

KARYA AKHIR

EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13

PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

STADIUM DUKES A, B, C DAN D



Rovi Anggoro

Etty Hary Kusumastuti

PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIERSITAS AIRLANGGA /

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO SURABAYA

2017

KARYA AKHIR

EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13

PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

STADIUM DUKES A, B, C DAN D



Oleh:
Rovi Anggoro, dr
NIM 011328146302

Pembimbing
dr. Etty Hary Kusumastuti, Sp.PA(K). MIAC

PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO SURABAYA
2017

**EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13
PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL
STADIUM DUKES A, B, C DAN D**

KARYA AKHIR

**Untuk memperoleh Gelar Dokter Spesialis
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

Oleh:

**Rovi Anggoro, dr
NIM 011328146302**

**Program Studi Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/
RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2017**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini;

Nama : Rovi Anggoro, dr

NIM : 011328146302

Judul Penelitian : EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13 PADA
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL STADIUM DUKES A, B, C DAN D

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya, serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa.

Apabila di kemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau autoplajiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab dan menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya

Pada tanggal : 4 Desember 2017

Yang membuat pernyataan



Rovi Anggoro, dr

LEMBAR PERSETUJUAN

**EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13
PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL
STADIUM DUKES A, B, C DAN D**

Karya akhir ini telah diujikan dan direvisi

Pada tanggal 20 Desember 2017


Pembimbing:
dr. Ety Hary Kusumastuti, Sp.PA(K) MLAC
NIP. 19681018 200904 2 001

Mengetahui:

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga


dr. Dyan Fauziah, Sp.PA(K)
NIP. 19781205 200312 2 001

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13

PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

STADIUM DUKES A, B, C DAN D

Karya akhir ini diujikan

Pada tanggal 13 Desember 2017

Panitia Penguji :

Etty Hary Kusumastuti, dr., SpPA(K). MIAC

Sjahjenny Mustokoweni, dr., Sp.PA(K). MIAC

Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.PA (K)

Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K)

Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.PA(K)

Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si

Dr. Hari Basuki N, dr, M.Kes

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur dan terima kasih kepada Tuhan Yesus Kristus, karena berkat hikmat dan tuntunan-Nya, karya akhir dengan judul “Ekspresi CXCR4 dan MMP13 pada Adenokarsinoma Kolorektal Stadium Dukes A, B, C dan D” ini dapat diselesaikan sebagai salah satu persyaratan kelulusan PPDS - 1 bidang Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terima kasih sedalam-dalamnya kepada para guru dan berbagai pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Dengan hormat kami sebutkan :

- Etty Hary Kusumastuti, dr, Sp.PA(K). MIAC selaku pembimbing sekaligus Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo. Terima kasih atas perhatian, dukungan dan masukan yang selalu diberikan. Di sela-sela jadwal yang begitu padat, beliau selalu menyempatkan waktu untuk membimbing kami menyelesaikan karya akhir ini.
- Sjahjenny Mustokoweni, dr., Sp.PA(K). MIAC, selaku Ketua Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sekaligus selaku Kepala IAPI Pusat, yang selalu memberikan dukungan dan motivasi untuk kami agar terus belajar dan berkarya selama masa pendidikan, serta selalu memperjuangkan kami dan profesi PA di berbagai forum nasional maupun internasional.

- Dyah Fauziah, dr. Sp.PA(K) sebagai Koordinator Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang selalu menjadi jujugan kami untuk bertanya dan berdiskusi bila menghadapi masalah atau kasus sulit. Terima kasih atas bimbingan, teladan dan perhatian yang selalu diberikan selama kami menempuh pendidikan PPDS - 1 Patologi Anatomi.
- Anny Setijo Rahaju, dr, Sp.PA(K) selaku Sekretaris Program Studi PPDS-1 Patologi Anatomi, atas segala bimbingan, dukungan, dan terutama motivasi yang diberikan selama pendidikan. Terima kasih telah selalu penuh perhatian dan mengingatkan kami untuk belajar dan menyelesaikan tugas-tugas kami, sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.
- Dr. Hari Basuki N, dr, M.Si sebagai pembimbing statistik yang sangat membantu dalam penyusunan rancangan dan metodologi penelitian, analisis data, serta bersedia membagi waktunya untuk dengan sabar memberikan penjelasan dan arahan mengenai statistik.
- Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, Sp.PA(K) selaku dosen wali sekaligus koordinator bidang penelitian dan ilmiah PPDS - 1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, serta selaku Sekretaris Program studi pada awal pendidikan penulis. Terima kasih atas waktu yang selalu beliau sediakan untuk diskusi, dan atas segala bimbingan, masukan dan tuntunan dalam pembuatan karya ilmiah yang baik dan benar.
- Prof. Dr. I Ketut Sudiana, dr, M.Si yang selalu berkenan memberikan waktu untuk memberi pengarahan, saran dan bimbingan terutama dalam mekanisme biologi molekular yang adalah bagian besar dari karya akhir ini.

- Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., Sp.PA(K), sebagai guru besar kami, yang di sela-sela kesibukannya berkenan memberikan bimbingan dan mengajarkan kemandirian selama masa pendidikan kami.
- Prof. Dr. Soehartono Taat Putra, dr., MS, sebagai guru besar kami, yang selalu mendorong kami untuk berpikir maju dan mengembangkan ilmu.
- Prof. Dr. Juliati Hood Alsegaff, dr., M.S., Sp.PA(K), FIAC, sebagai guru besar Patologi Anatomi yang meskipun telah purna tugas masih sering membagi pengalaman dan memberikan semangat untuk belajar.
- Prof. J.H. Lunardi, dr, SpPA(K), FIAC, selaku guru besar Patologi Anatomi kami, yang meskipun telah purna tugas tetap berkenan membimbing, membagi ilmu, dan menerima konsultasi dari kami.
- Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga saat ini dan Prof. Dr. H. Fasich, Apt. sebagai Rektor Universitas Airlangga pada masa awal pendidikan penulis, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan spesialisasi Patologi Anatomi di Universitas Airlangga.
- Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, SpPD, K-EMD, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada masa awal pendidikan penulis, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan spesialisasi Patologi Anatomi di Universitas Airlangga.

- Harsono, dr, sebagai direktur RSUD Dr. Soetomo pada saat ini dan Dodo Anondo, dr., MPH, sebagai direktur RSUD Dr. Soetomo pada masa awal pendidikan penulis, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk bekerja dan belajar di dalam lingkup RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- Tulus Panuwun, dr, MS, Sp.PA(K) sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo pada awal masa pendidikan penulis, yang banyak membagi pengalaman dan ilmu khususnya di bidang sitologi aspirasi.
- Koesoemowardojo dr., MSc, Sp.PA(K), yang meskipun telah purna tugas namun tetap mau memberikan waktu dan bimbingannya kepada kami di setiap Jumat pagi.
- Suparman, dr. Sp.PA(K), yang selalu memberikan banyak petunjuk dalam pengelolaan jaringan, bimbingan-bimbingan praktis mengenai patofisiologi dan bagaimana menjalin hubungan yang baik dengan klinisi.
- Farook Hoesin, dr, Sp.PA (K), selaku staf pengajar dan juga ketua IAPI cabang Surabaya, yang selalu membimbing dan meskipun sudah purna tugas tetap berkenan menemani kami diskusi *tumor board* di bagian ginekologi onkologi.
- Dr. Imam Soesilo, dr, Sp.PA(K), Alphania Rahniayu, dr, Sp.PA, Nila Kurniasari, dr, Sp.PA, Heryawati, dr, Sp.PA, Grace Aryani, dr, Sp.PA, dan Ridholia, dr, Sp.PA, yang selalu mendampingi kami sehari-harinya, memberikan bimbingan dan masukan dalam keseharian kami sebagai PPDS selama masa pendidikan.

- Roebijanti, dr., Sp.PA, selaku Kepala Bagian Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Haji Surabaya, beserta seluruh staf. Terima kasih atas bimbingan, petunjuk dan kerja sama yang baik selama kami menjalani putaran di RS Haji.
- Semua rekan PPDS - 1 Patologi Anatomi FK. UNAIR. Terima kasih telah menjadi keluarga kami, atas kekompakan dan kerja sama yang baik selama menjalani pendidikan.
- Seluruh karyawan Departemen – Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu. Terima kasih atas segala bantuan, persaudaraan, dan kerja sama yang baik selama ini.
- Seluruh keluarga inti tersayang, papa Ang Tjie Wie dan mama Juliani, serta kedua kakak Roni Anggoro dan Robby Anggoro beserta keluarga masing-masing, yang selalu memberikan semangat, doa, dan dukungan dana selama masa pendidikan penulis.
- Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang turut menyumbangkan tenaga dan saran dalam penyelesaian karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, masukan dan saran yang berguna untuk perbaikan sangat diharapkan. Semoga karya ini bermanfaat.

Surabaya, Desember 2017

Penulis

EKSPRESI CXCR4 DAN MMP13 PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL STADIUM DUKES A, B, C DAN D

Rovi Anggoro, Etty Hary Kusumastuti

*Departemen / SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga /
RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

ABSTRAK

Latar belakang: Adenokarsinoma kolorektal adalah keganasan terbanyak ketiga di dunia, dengan insidensi semakin meningkat di Indonesia. Sebagian besar kasus terdeteksi pada stadium lanjut. Sel tumor yang berproliferasi berlebihan akan menyebabkan peningkatan ekspresi CXCR4, suatu reseptor kemokin. Aktivasi CXCR4 akan meningkatkan pelepasan proteinase MMP13 melalui jalur MAPK/ERK. MMP13 akan mendegradasi matriks ekstraseluler sehingga menyebabkan migrasi atau metastasis sel tumor.

Tujuan: Mengevaluasi ekspresi dan hubungan antara CXCR4 dan MMP13 pada adenokarsinoma kolorektal pada stadium Dukes A, B, C dan D.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, dilakukan pada 32 sampel adenokarsinoma kolorektal di laboratorium Patologi Anatomi RSUD. Dr Soetomo periode Januari 2014 – Maret 2017. Sampel dibagi menjadi 4 grup; stadium Dukes A, B, C dan D. Dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi CXCR4 dan MMP13, ekspresi keduanya dinilai menggunakan *immunoreactive score* (IRS). Perbedaan ekspresi dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis. Korelasi antar variabel dianalisis dengan uji korelasi Spearman.

Hasil: Didapatkan perbedaan bermakna ekspresi CXCR4 dan MMP13 pada berbagai stadium Dukes adenokarsinoma kolorektal ($p=0,003$ dan $p=0,005$). Didapatkan korelasi positif bermakna antara ekspresi CXCR4 dan MMP13 pada berbagai stadium Dukes.

Kesimpulan: CXCR4 dan MMP13 berperan dalam invasi dan migrasi sel ganas pada adenokarsinoma kolorektal. Didapatkan korelasi bermakna antara CXCR4 dan MMP13 pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: CXCR4, MMP13, adenokarsinoma kolorektal

EXPRESSION OF CXCR4 AND MMP13 IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA STAGE DUKES A, B, C AND D

Rovi Anggoro, Etty Hary Kusumastuti

*Department of Anatomical Pathology, School of Medicine, Universitas Airlangga,
Surabaya, Indonesia*

ABSTRACT

Background: Colorectal adenocarcinoma is the third most common cancer in the world with increasing incidence in Indonesia. Most cases are presented in late stage with more unfavorable prognosis. It is necessary to evaluate new markers for prognostic markers and staging. Over-proliferating tumor cells will enhance the expression of CXCR4, a chemokine receptor. Activated CXCR4 will further activates various downstream signaling pathways, includes one which will increase MMP13 secretion through MAPK/ERK signaling pathway. MMP13 then will degrades extracellular matrix, facilitates the migration or metastasis of tumor cells.

Objective: To evaluate the expression and correlation between CXCR4 and MMP13 in colorectal adenocarcinoma stage Dukes A, B, C and D

Methods: Analytical observational study with cross sectional approach, conducted on 32 samples of colorectal adenocarcinoma obtained from Anatomical Pathology Laboratory of Dr. Soetomo General Hospital, January 2014 – March 2017 period. Samples were divided into four groups based on the Dukes staging (A, B, C and D) and stained with antibody against CXCR4 and MMP13. The expressions were assessed using immunoreactive score (IRS) and statistically analyzed.

Results: There were no significant difference in expression of CXCR4 and MMP13 in each Dukes staging, but there were correlation between both of them and Dukes staging. There were significant positive correlation between CXCR4 and MMP13 in various Dukes staging.

Conclusion: CXCR4 and MMP13 both have role in invasion and migration of tumor cells in colorectal adenocarcinoma. There is significant correlation between CXCR4 and MMP13 expression in colorectal adenocarcinoma

Keywords: CXCR4, MMP13, colorectal adenocarcinoma

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DEPAN.....	tanpa halaman
HALAMAN SAMPUL DALAM	i
HALAMAN PRASYARAT GELAR	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Adenokarsinoma Kolorektal	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Gejala Klinis	6
2.1.3 Gambaran Makroskopik.....	7

2.1.4	Gambaran Mikroskopik	7
2.1.5	Stadium dan <i>Grading</i>	11
2.1.6	Faktor Prognosis	13
2.2	CXCR4 pada Adenokarsinoma Kolorektal.....	14
2.3	MMP13 pada Adenokarsinoma Kolorektal	17
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS		22
3.1	Kerangka Konseptual.....	22
3.2	Hipotesis Penelitian	24
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		25
4.1	Rancangan Penelitian.....	25
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian.....	25
4.3	Besar Sampel	27
4.4	Variabel Penelitian.....	27
4.5	Definisi Operasional Variabel.....	28
4.6	Cara Kerja	30
4.7	Alur Penelitian	32
4.8	Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
4.9	Pengolahan dan Analisis Data	33
BAB 5 HASIL PENELITIAN		34
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	35
5.1.1	Distribusi Sampel berdasarkan Usia Penderita	35
5.1.2	Distribusi Sampel berdasarkan Jenis Kelamin Penderita....	36
5.2	Karakteristik Tumor.....	37
5.2.1	Lokasi Tumor.....	37
5.2.2	Derajat Diferensiasi Tumor.....	38

5.3	Perbedaan Ekspresi CXCR4 pada berbagai stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	39
5.4	Perbedaan Ekspresi MMP13 pada berbagai stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	40
5.5	Korelasi antara Ekspresi CXCR4 dengan Stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	45
5.6	Korelasi antara Ekspresi MMP13 dengan Stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	46
5.7	Korelasi antara Ekspresi CXCR4 dengan Ekspresi MMP13 pada berbagai Stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal.....	47
BAB 6 PEMBAHASAN.....		49
6.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	49
6.2	Ekspresi CXCR4 pada Adenokarsinoma Kolorektal.....	51
6.3	Ekspresi MMP13 pada Adenokarsinoma Kolorektal	52
6.4	Korelasi antara Ekspresi CXCR4 dengan stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	54
6.5	Korelasi antara Ekspresi MMP13 dengan stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	56
6.6	Korelasi antara Ekspresi CXCR4 dengan Ekspresi MMP13 pada stadium Dukes Adenokarsinoma Kolorektal	58
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....		60
7.1	Kesimpulan	60
7.2	Keterbatasan.....	61
7.3	Saran	61
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN.....		67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal	11
Tabel 2.2	Klasifikasi TNM berdasarkan AJCC edisi ke7	12
Tabel 2.3	Faktor prognosis kanker kolorektal (konsensus CAP 1999)	14
Tabel 4.1	Penilaian skor imunoreaktif	29
Tabel 5.1	Distribusi sampel sesuai stadium Dukes	35
Tabel 5.2	Distribusi sampel berdasarkan usia dan stadium Dukes penderita	35
Tabel 5.3	Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin penderita	36
Tabel 5.4	Distribusi sampel berdasarkan derajat diferensiasi tumor	38
Tabel 5.5	Ekspresi CXCR4 pada berbagai stadium Dukes	39
Tabel 5.6	Ekspresi MMP13 pada berbagai stadium Dukes	42
Tabel 5.7	Korelasi ekspresi (skor IRS) CXCR4 dengan MMP13 pada berbagai stadium Dukes adenokarsinoma kolorektal	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gejala klinis berdasarkan lokasi tumor	6
Gambar 2.2	Gambaran makroskopik karsinoma kolorektal	7
Gambar 2.3	Makroskopik dan mikroskopik <i>mucinous adenocarcinoma</i>	8
Gambar 2.4	<i>Signet ring cell carcinoma</i>	8
Gambar 2.5	<i>Medullary carcinoma</i>	9
Gambar 2.6	<i>Serrated adenocarcinoma</i>	10
Gambar 2.7	<i>Micropapillary adenocarcinoma</i>	10
Gambar 2.8	Adenokarsinoma kolorektal derajat rendah dan derajat tinggi	11
Gambar 2.9	Klasifikasi Dukes	13
Gambar 2.10	Aktivasi multipel jalur <i>signaling</i> oleh CXCR4	15
Gambar 2.11	CXCR4 terpulas positif pada sitoplasma atau inti sel tumor	17
Gambar 2.12	Peran MMP pada kanker	18
Gambar 2.13	MAPK/ERK menginduksi transkripsi dan translasi MMP	19
Gambar 2.14	Peran sentral MMP13 dalam kaskade aktivasi MMP	20
Gambar 2.15	MMP13 terpulas positif pada sitoplasma sel tumor.....	21
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian.....	22
Gambar 4.1	Alur penelitian	32
Gambar 5.1	Distribusi sampel berdasarkan usia penderita	36
Gambar 5.2	Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin	37
Gambar 5.3	Distribusi sampel berdasar lokasi tumor.....	38
Gambar 5.4	Ekspresi CXCR4 (skor IRS) pada berbagai stadium Dukes	40
Gambar 5.5	Ekspresi CXCR4 dengan intensitas lemah, sedang dan kuat	41
Gambar 5.6	Ekspresi MMP13 (skor IRS) pada berbagai stadium Dukes	43

Gambar 5.7	Ekspresi MMP13 dengan intensitas lemah, sedang dan kuat	44
Gambar 5.8	<i>Scattered plot</i> korelasi antara ekspresi (skor IRS) CXCR4 dengan stadium Dukes adenokarsinoma kolorektal	45
Gambar 5.9	<i>Scattered plot</i> korelasi antara ekspresi (skor IRS) MMP13 dengan stadium Dukes adenokarsinoma kolorektal	46
Gambar 5.10	<i>Scattered plot</i> korelasi antara ekspresi (skor IRS) MMP13 dengan stadium Dukes adenokarsinoma kolorektal	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil uji statistik	67
Lampiran 2	Teknik pulasan immunohistokimia dengan antibodi CXCR4 dan MMP13	77
Lampiran 3	<i>Datasheet</i> antibodi CXCR4	79
Lampiran 4	<i>Datasheet</i> antibodi MMP13	80
Lampiran 5	Keterangan kelaikan etik penelitian	81

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
BAD	Bcl-xl/Bcl-2-associated death promoter
CAP	College of American Pathologists
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CIMP	CpG Island Methylator Phenotype
CoC	American College of Surgeons Commision on Cancer
COX2	Cyclooxygenase-2
CXCL12	C-X-C Chemokine Ligand type 12
CXCR4	C-X-C Chemokine Receptor type 4
ECM	Extracellular Matrix
EMT	Epithelial to Mesenchymal Transition
FDA	Food and Drug Administration
HIF	Hypoxia Inducible Factor
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IGF	Insulin-like Growth Factor

I κ B	I kappa beta
IKK	I κ B Kinase
IL-6	Interleukin 6
IRS	Immunoreactive Score
KGB	Kelenjar Getah Bening
MAPK/ERK	Mitogen Activated Protein Kinases / Extracellular signal Regulated Kinases
MMP13	Matrix Metalloproteinase 13
MSI	Micro Satellite Instability
MSS	Microsatellite-stable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PI3K/Akt	Phosphoinositide 3-kinase / Protein Kinase B (Akt)
SHH	Sonic Hedgehog
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TAM	Tumor Associated Macrophage
TGF β	Transforming Growth Factor β
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel Lindau
WHO	World Health Organization