

**HUBUNGAN EKSPRESI MSI DAN KRAS PADA KANKER KOLON  
METASTASIS HEPAR**



**Oleh:**

**dr. Adrian Pardomuan Purba, Sp.B**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Warsinggih, Sp.B, Subsp. BD (K), M.Kes**

**dr. Julianus Aboyaman Uwuratuw, Sp.B, Subsp. BD (K)**

**Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**

**PROGRAM STUDI SUBSPELIALIS ILMU BEDAH DIGESTIF  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2024**

## LEMBAR PENGESAHAN

### Hubungan Ekspresi MSI Dan KRAS Pada Kanker Kolon Metastasis Hepar

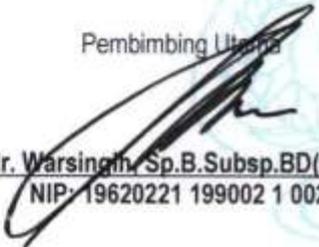
Disusun dan diajukan oleh :

**ADRIAN PARDOMUAN PURBA**  
Nomor Pokok : C028212003

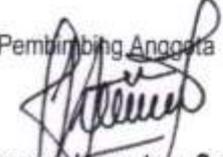
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Subspesialis Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 03 Mei 2024 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

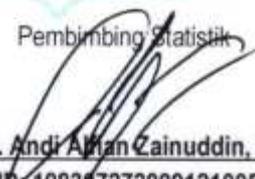
Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Warsingih, Sp.B.Subsp.BD(K), M.Kes  
NIP: 19620221 199002 1 002

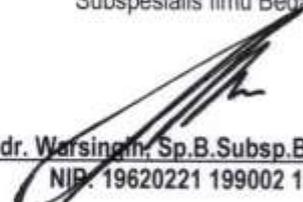
Pembimbing Anggota

  
dr. Julianus Aboyaman Dwuratuw, Sp.B.Subsp.BD(K)  
NIP: 197412272021015001

Pembimbing Statistik

  
Dr. dr. Andi Alhan Zainuddin, MKM  
NIP: 198307272009121005

Ketua Program Studi  
Subspesialis Ilmu Bedah

  
Dr. dr. Warsingih, Sp.B.Subsp.BD(K), M.Kes  
NIP: 19620221 199002 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK  
NIP: 19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adrian Pardomuan Purba, Sp.B  
NIM : C028212003  
Program Pendidikan : Dokter Sub Spesialis Digestif  
Program Studi : Ilmu Bedah  
Judul Penelitian : Ekspresi MSI Dan KRAS Pada Kanker Kolon Metastasis Hepar

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya buat ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila ternyata di kemudian hari, pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi atas ketidak benaran tersebut.

Makassar, 3 Mei 2024

Yang membuat pernyataan



**Adrian Pardomuan Purba, Sp.B**  
C028212003

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dokter Subspesialis Bedah Digestif di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan pembimbing pembimbing saya, Dr. dr. Warsinggih, Sp.B, Subsp.BD(K), M.Kes. (Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin), dr. Julianus Aboyaman Uwuratuw, Sp.B, Subsp.BD(K) (Ketua Peminatan Bedah Digestif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM (Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan pembimbing statistik) sehingga penulisan karya ini dapat selesai.

Saya ucapkan terima kasih, kepada pimpinan RSUP Wahidin Sudirousodo yang telah mengizinkan saya melalui Laboratorium Patologi Anatomi meminjamkan sampel Bahan Biologis Tersimpan (BBT) dalam penelitian, juga kepada staf Laboratorium Hasanuddin University Medical Research Center (HUMRC) yang telah memfasilitasi penelitian saya dan arahan dari awal pengolahan sampel sampai pada hasil penelitian.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih juga kepada para staf pengajar bedah digestif di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin ; dr. Murny A. Rauf, Sp.B, Subsp.BD(K), dr. Sulaihi, Sp.B, Subsp.BD(K), Dr. dr. Ronald E. Lusikooy, Sp.B, Subsp.BD(K), DR.dr. Ibrahim Labeda Sp.B, Subsp.BD(K), dr. Samuel Sampetoding, Sp.B, Subsp.BD(K), dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp.BD(K), dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K), (alm) dr. Mappincara, Sp.B, Subsp.BD(K) dan (alm) dr. Iwan Dani, Sp.B, Subsp.BD(K) yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk belajar dan menimba ilmu serta turut menyumbangkan ilmunya selama proses mengikuti Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Bedah Digestif di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terima kasih juga kepada para sejawat residen dan trainee Bedah Digestif, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih, teristimewa saya haturkan kepada Ibunda tercinta Aprilinie Simanjuntak, SH yang telah melahirkan juga membesarkan saya serta senantiasa

memberi dukungan, doa dan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya ini. Juga saya ucapkan terima kasih kepada kakak dr. Lydia Theresia Purba, SpRad(K) RI, dan adik DR. Laura Astrid H Purba, SH, MH serta kedua anak saya Maria Kirei Chloe Diamanda Purba dan Abednego Noel Purba yang senantiasa juga memotivasi saya dalam menyelesaikan sekolah dan penelitian saya. "Takut akan Tuhan adalah permulaan pengetahuan, tetapi orang bodoh menghina hikmat dan didikan." (Amsal 1:7). Semoga Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan membantu kami selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini akan memberkati kita semua.

Makassar, 11 Mei 2024

Adrian Pardomuan Purba

## DAFTAR ISI

HALAMAN DEPAN	
.....	i
.....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 LATAR BELAKANG .....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH .....	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN .....	4
1.3.1 TUJUAN UMUM.....	4
1.3.2 TUJUAN KHUSUS.....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN .....	5
1.4.1 MANFAAT TEORITIS.....	5
Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolon metastasis hepar .....	5
1.4.2 MANFAAT PRAKTIS.....	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 KANKER KOLOREKTAL.....	6

2.1.1 DEFINISI.....	6
2.1.2 EPIDEMIOLOGI.....	6
2.1.3 FAKTOR RISIKO .....	7
2.1.4 PATOGENESIS KANKER KOLOREKTAL.....	17
2.1.5 KLASIFIKASI KANKER KOLOREKTAL .....	20
2.1.6 TANDA DAN GEJALA KANKER KOLOREKTAL.....	26
2.1.7 DIAGNOSIS KANKER KOLOREKTAL .....	27
2.1.8 STADIUM KANKER KOLOREKTAL .....	34
2.1.9 TATALAKSANA KANKER KOLOREKTAL.....	36
2.2 KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / <i>COLORECTAL LIVER</i> <i>METASTASIS (CRLM)</i> .....	39
2.2.1 EPIDEMIOLOGI KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / <i>COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)</i> .....	40
2.2.2 BIOMARKER PADA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / <i>COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)</i> .....	40
2.2.3 TATALAKSANA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / <i>COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)</i> .....	43
BAB III .....	46
KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS .....	46
3.1 KERANGKA TEORI.....	46
3.2 KERANGKA KONSEP .....	47
3.3 HIPOTESIS PENELITIAN .....	47
BAB IV .....	48
METODE PENELITIAN.....	48
4.1 DESAIN PENELITIAN .....	48
4.2 LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN .....	48

4.3 PENENTUAN SUMBER DATA .....	48
4.3.1 POPULASI .....	48
4.4.2 SAMPEL .....	48
4.4.3 BESAR SAMPEL.....	48
4.3.4 TEKNIK PENGAMBILAN SAMPEL .....	49
4.4 VARIABEL PENELITIAN.....	50
4.4.1 VARIABEL BEBAS .....	50
4.4.2 VARIABEL TERGANTUNG.....	50
4.4.3 VARIABEL PENYERTA .....	50
4.4.4 HUBUNGAN ANTAR VARIABEL .....	50
4.5.4 DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL.....	50
4.5 PROSEDUR PENELITIAN .....	51
4.5.1 PERSIAPAN SPESIMEN .....	52
4.5.2 PROSEDUR PENGECEKAN DNA .....	52
4.7 ANALISIS DATA .....	53
4.7.1 METODE PENGOLAHAN DATA .....	53
4.7.2 ANALISIS UNIVARIAT.....	53
4.7.3 ANALISIS BIVARIAT .....	53
BAB V .....	54
HASIL PENELITIAN .....	54
4.1 KARAKTERISTIK SAMPEL .....	54
4.2 EKSPRESI MSI PADA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR .....	55
4.3 EKSPRESI KRAS PADA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR ....	56
4.4 HUBUNGAN EKSPRESI MSI DAN KRAS PADA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR .....	57
BAB VI .....	56

PEMBAHASAN .....	56
BAB VII .....	61
SIMPULAN DAN SARAN .....	61
6.1 SIMPULAN .....	61
6.2 SARAN .....	61
DAFTAR PUSTAKA .....	62

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.2 : Faktor Risiko KKR	8
Gambar 2.2 : Model molekuler evolusi kanker kolorektal	20
Gambar 3.2 : Alterasi genetik pada KKR	25
Gambar 4.2 : <i>Pathway</i> manajemen tatalaksana kanker kolon meta stasis hepar (CRLM)	45
Gambar 1.3 : Kerangka Teori	46
Gambar 2.3 : Kerangka Konsep Penelitian	47
Gambar 1.4 : Hubungan Antar Variabel	50
Gambar 2.4 : Bagan Alur Penelitian	51
Gambar 1.5 : Gambar elektroferogram ekspresi MSI pada kanker kolon metastasis hepar	55
Gambar 2.5 : Gambar elektroferogram ekspresi MSI pada kanker kolon metastasis hepar	56

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.2 : Staging kanker kolorektal dan pendekatan terapeutik yang sesuai	37
Tabel 1.5 : Karakteristik subjek penelitian	54
Tabel 2.5 : Distribusi frekuensi ekspresi MSI pada kanker kolon metastasis hepar	55
Tabel 3.5 : Distribusi frekuensi ekspresi KRAS pada kanker kolon metastasis hepar	56
Tabel 4.5 : Hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolon metastasis hepar	57

## DAFTAR SINGKATAN

KKR	:	Kanker Kolorektal
GLOBOCAN	:	<i>Global Burden of Cancer Study</i>
CRLM	:	<i>Colorectal Liver Metastases</i>
ncRNAs	:	<i>RNA Non-Coding</i>
PRL3	:	<i>Phosphatase of Regenerating Liver</i>
Trop-2	:	<i>Tumor-Associated Calcium Signal Transducer 2</i>
L1CAM	:	<i>L1 Cell Adhesion Molecule</i>
RAS	:	<i>Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
MMR	:	<i>Mismatch Repair</i>
MSI	:	<i>Microsatellite Instability</i>
EGFR	:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HDI	:	<i>Human Development Index</i>
HNPCC	:	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
FAP	:	<i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
MAP	:	<i>MUTYH-Associated Polyposis</i>
IBD	:	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IGF-1	:	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
TNF- $\alpha$	:	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
IL-6	:	<i>Interleukin-6</i>
HACs	:	Senyawa Heterosiklik Amina
PAHs	:	Hidrokarbon Aromatik Polisiklik
NOCs	:	<i>N-Nitroso</i>
SSE	:	Status Sosial Ekonomi
APC	:	Tumor Poliposis Adenomatous
CIN	:	<i>Chromosomal Instability Pathway</i>
CpG	:	<i>Cytosine Preceding Guanine</i>
LS	:	Sindrom Lynch

MSI-H	:	<i>High-Level Microsatellite Instability</i>
CIMP	:	<i>Cpg Island Methylator Phenotype</i>
MS	:	Mikrosatelit
GCHP	:	<i>Global Cell Type Hyperplastic Polyp</i>
MSS	:	<i>Microsatellite Stable</i>
MVHP	:	<i>Microvesicular Hyperplastic Polyp</i>
SSA		<i>Sessile Serrated Adenomas</i>
TA		<i>Tubular Adenoma</i>
TSA		<i>Traditional Serrated Adenomas</i>
TVA		<i>Tubulovillous Adenoma</i>
SCC		KKR Sporadis
FCC		KKR Familial
ICC		KKR Yang Diturunkan
GI		Gastro Intestinal
FIT		Imunokimia Feses Untuk Hemoglobin
gFOBT		<i>Guaiac Fecal Occult Blood Test</i>
OC		Kolonoskopi Optik
FS		Sigmoidoskopi Fleksibel
DRE		<i>Digital Rectal Exam</i>
FDR		Kerabat Tingkat Pertama
SDR		Kerabat Tingkat Kedua
CCE		<i>Colon Capsule Endoscopy</i>
CTC		<i>Computed Tomographic Colonography</i>
DW-MRI		<i>Diffusion-Weighted MRI</i>
FAPI-PET		<i>Fibroblast Activation Protein Inhibitor–Positron Emission Tomography</i>
CEA		<i>Carcinoembryonic Antigen</i>
MRI		<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PET-CT		<i>Positron Emission Tomography-Computed Tomography</i>

MAPK	<i>Mitogenic-Activated Protein Kinase</i>
miRNAs	<i>Micro RNA</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
UICC	<i>International Union for Cancer Control</i>
RFA	<i>Radiofrequency Ablation</i>
5-FU	<i>Fluoropyrimidine 5-Fluorouracil</i>
OX	<i>Oxaliplatin</i>
IRI	<i>Irinotecan</i>
CAP	<i>Capecitabine</i>
IT	Imunoterapi Kanker
OS	<i>Overall Survival</i>
DNA	Deoksiribonukleat
PIK3CA	<i>Phosphoinositide3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)</i>
STRs	<i>Short Tandem Repeats</i>
dMMR	<i>Deficient DNA Mismatch Repair</i>
MSI-L	MSI Frekuensi Rendah
MDT	Tim Multidisiplin

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Kanker kolorektal (KKR) adalah kanker yang terjadi pada kolon dan/atau rektum akibat terjadinya proliferasi sel epitel glandular secara tidak normal pada usus besar.<sup>52</sup> Data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) dari WHO tahun 2020 menunjukkan KKR 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%. KKR juga memiliki angka insidensi tertinggi ketiga di dunia setelah kanker payudara dan kanker paru, yaitu sebesar 10%. Serupa dengan kondisi di Indonesia, angka mortalitas KKR di tahun 2020 mencapai 7,9% dengan angka insidensi sebesar 8,6%.<sup>56,109</sup>

Insidensi KKR memiliki angka yang tinggi pada negara-negara maju sedangkan angka mortalitas KKR diamati tinggi pada negara-negara berkembang, dibandingkan negara-negara maju.<sup>109</sup> WHO memprediksi hingga tahun 2040 insidensi KKR akan meningkat hingga 63% dan mortalitas KKR akan meningkat hingga 73% (Morgan *et al.*, 2020). Studi pada faskes tingkat tersier di Indonesia menyebutkan dari tahun 2002 hingga 2011 KKR menyumbang sebanyak 73,7% dari seluruh keganasan gastrointestinal.<sup>79</sup> Selain itu, Kristina *et al* di tahun 2019 memaparkan besar *Premature Mortality Cost* akibat penderita KKR mencapai 666,9 milyar rupiah.<sup>67</sup> CDC di tahun 2022 juga melaporkan biaya pengobatan KKR terhitung sebagai biaya pengobatan kanker terbanyak kedua, dan memakan 12,6% dari seluruh biaya pengobatan kanker.<sup>88</sup>

Tingginya angka mortalitas KKR diakibatkan oleh terjadinya metastasis pada proses perjalanan penyakit penderita.<sup>48</sup> Lesi KKR umumnya akan bermetastasis. Metastasis ini biasanya terjadi melalui lima cara: ekstensi langsung, penyebaran secara limfatik, penyebaran melalui vena portal ke hepar, diseminasi peritoneal, dan penyebaran vaskular ke organ yang jauh seperti paru, tulang, hingga otak.<sup>108</sup> *Relative overall survival* dalam 5 tahun pada pasien KKR yang mengalami metastasis diketahui hanya sebesar 15%.<sup>86</sup> Tatalaksana lini pertama yang efektif sangat menentukan keberhasilan pengobatan kasus ini. Banyak faktor yang

mempengaruhi pemilihan pendekatan tatalaksana awal KKR dengan metastasis, antara lain karakteristik pasien, fitur tumor, hingga profil molekuler genetik pasien.<sup>31</sup>

Hepar merupakan organ yang sering menjadi target penyebaran metastatis. Sebanyak 25% pasien KKR telah disertai metastasis hepar saat diagnosis dan sebanyak 50% pasien KKR, pada heparnya akan berkembang lesi metastasis dalam proses perjalanan penyakit KKR.<sup>30,59</sup> Jika tidak ditangani, pasien kanker kolon metastasis hepar ini hanya memiliki *median survival* enam hingga sembilan bulan.<sup>108</sup> Hingga saat ini reseksi hepar merupakan pilihan utama dalam tatalaksana kuratif kanker kolon metastasis hepar. *Survival rate* dalam lima tahun pada pasien kanker kolon metastasis hepar *post* reseksi hepar diketahui sebesar 58% dan *survival rate* bebas rekurensi dalam 10 tahun dilaporkan sebesar 20%.

Hal yang cukup menantang pada penanganan kasus kanker kolon metastasis hepar adalah angka rekurensi dalam 2 tahun pertama *post* reseksi hepar mencapai 75%. Banyak pasien yang akhirnya meninggal karena rekurensi kanker ini.<sup>121</sup> Bahkan ketika reseksi dikombinasikan dengan rejimen sistemik adjuvant modern, rekurensi tetap ditemukan pada 44% kasus.<sup>33</sup> Dengan demikian, pengetahuan yang lebih ekstensif mengenai heterogenitas molekular pada kasus kanker kolon metastasis hepar sangat penting dalam usaha untuk mengindividualisasikan terapi berdasarkan profil molekuler untuk menghindari toksisitas terkait pengobatan dan untuk mencapai efektifitas pengobatan yang optimal.

Pada tahun 1889, Paget mengusulkan konsep sel tumor sebagai "benih" dan organ spesifik sebagai "lahan" dalam konsep metastasis tumor. Kaskade metastasis KKR adalah proses biologis yang multifaktoral dan kompleks. Kelainan genomik pada sel tumor seperti aktivasi proto-onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor diketahui berperan dalam proses tersebut. Insidensi kanker kolon metastasis hepar dikaitkan dengan berbagai mekanisme molekuler, seperti RNA *non-coding* (ncRNAs), jalur *Notch*, *signaling* TGF $\beta$ , *signaling* Tirosin kinase c-MET, *Phosphatase of regenerating liver* (PRL3), *Tumor-associated calcium signal transducer 2* (Trop-2), L1 *cell adhesion molecule* (L1CAM), protein dari grup S100 (S100A4 dan S100A8) serta jalur lainnya. Studi-studi terdahulu telah memaparkan adanya keterkaitan mutasi gen BRAF, KRAS, NRAS, PI3KCA, TP53, CDK12, dan

EBF1 terhadap risiko kanker kolon metastasis hepar.<sup>81,95,105,114</sup> Mutasi gen-gen tersebut juga diamati berkorelasi dengan prognosis pasien kanker kolon metastasis hepar.<sup>95</sup> Mutasi BRAF V600E dapat mencetuskan hipermetilasi promotor MLH1 yang kemudian menyebabkan defisiensi protein MLH1 dan PMS2. Proses tersebut merupakan awal mula terjadinya fenotip dMMR/MSI-H pada penderita KKR.<sup>18,42</sup>

Mutasi *Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* (RAS) dan *Mismatch Repair* (MMR) paling sering ditemukan dan menjadi penanda prognostik KKR. Dari mutasi RAS ini, mutasi KRAS (85%) paling sering ditemukan, diikuti oleh NRAS (15%) dan HRAS (1%). Mutasi KRAS terjadi pada sekitar 44% mKKR, dengan mayoritas mutasi pada kodon 12 dan 13 ekson 2 (80% adalah G12D, G12V, G12C, G12A, dan G13D).<sup>73</sup> MMR atau *Microsatellite Instability* (MSI), ditemukan pada 15% pasien KKR yang 12% diantaranya adalah kasus KKR sporadis, dan 3% lainnya adalah KKR *nonpolyposis* herediter.<sup>39</sup>

Studi metaanalisis di tahun 2018 menemukan bahwa penelitian-penelitian yang mempelajari kasus kanker kolon metastasis hepar melaporkan mutasi KRAS pada sebagian besar subjeknya. Mutasi KRAS ditemukan pada 25% hingga 52% pasien kanker kolon metastasis hepar. Sebagian besar penelitian melaporkan bahwa mutasi KRAS menjadi faktor prognostik negatif terhadap kelangsungan hidup keseluruhan dan bebas kekambuhan.<sup>114</sup> Mutasi KRAS diketahui berhubungan dengan peningkatan ekspresi protein *heat shock* and aktivasi PI3K/ mTORC2-dependent AKT sehingga meningkatkan survival sel kanker pada hepar.<sup>111</sup>

MSI-H diidentifikasi pada sekitar 15% pasien KKR. Defisiensi produk protein dari gen MSH2, MLH1 dan MSH6 dapat mengakibatkan gangguan deteksi basa yang tidak cocok dan tidak berpasangan sehingga menyebabkan ekspresi protein abnormal yang dapat dikenali sebagai neoantigen oleh sistem imun. Selain itu, defisiensi tersebut menyebabkan kegagalan apoptosis setelah deteksi kerusakan DNA. Status fenotipe dMMR/MSI-H telah dikaitkan dengan kurang efektifnya terapi *fluoropyrimidines* pada pasien KKR stadium II dan III.<sup>18</sup> Menariknya, proporsi fenotipe MSI-H pada pasien kanker kolon metastasis hepar hingga saat ini masih belum pernah dilaporkan.

Jalur pensinyalan kaskade RAS-RAF-MEK-MAPK mengatur transkripsi gen yang perkembangan kanker kolorektal dan memicu terjadinya metastasis. Oleh

karena itu, inhibisi langsung terhadap fungsi *binding* dan efektor persinyalan tersebut dapat menjadi strategi terapeutik target yang menjanjikan dalam penanganan kasus KKR. Ada beberapa inhibitor target yang saat ini sedang dievaluasi dalam uji klinis dan berhasil menunjukkan efektifitas klinis awal pada KKR yang mengalami metastasis.<sup>43,113</sup> Biomarker spesifik yang dimanfaatkan dalam implementasi *targeted therapy* meliputi: *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), BRAF, *Tyrosine kinases*, dan lainnya. Strategi ini diamati dapat peningkatan jumlah kandidat pasien yang memenuhi syarat untuk reseksi hepar.<sup>62</sup>

Kemampuan untuk mengidentifikasi varian alterasi genomik telah membuka cakrawala baru bagi para klinisi tentang bagaimana kanker berkembang. Hal ini memungkinkan pengembangan dan penerapan *targeted* dan *personalized therapy* untuk mencapai *outcome* terapi yang optimal. Biomarker kanker molekuler merupakan indikator molekuler yang dapat dideteksi pada setiap pasien dan telah diketahui merepresentasikan risiko kanker, insidensi kanker, hingga prognosis pasien, dan diharapkan dapat membantu klinisi memutuskan pendekatan terapi tertentu yang terbaik bagi setiap pasien. Oleh karena itu, penulis terinspirasi untuk mendalami dan meneliti hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolorektal dengan metastasis hepar.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

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

Bagaimana hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolon metastasis hepar?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 TUJUAN UMUM**

Untuk mengetahui hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolon metastasis hepar

### **1.3.2 TUJUAN KHUSUS**

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

- 1 Untuk mengetahui karakteristik pasien kanker kolon metastasis hepar

- 2 Untuk mengetahui ekspresi MSI pada kanker kolon metastasis hepar
- 3 Untuk mengetahui ekspresi KRAS pada kanker kolon metastasis hepar
- 4 Untuk mengetahui hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolon metastasis hepar

#### **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

##### **1.4.1 MANFAAT TEORITIS**

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan ekspresi MSI dan KRAS pada kanker kolon metastasis hepar

##### **1.4.2 MANFAAT PRAKTIS**

Dari hasil penelitian ini diharapkan bahwa hubungan ekspresi msi dan kras dapat menjadi petunjuk untuk menentukan *personalized therapy*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 KANKER KOLOREKTAL**

##### **2.1.1 DEFINISI**

Kanker kolorektal (KKR) 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). KKR disebabkan oleh adanya proliferasi sel epitel kelenjar yang abnormal pada kolon dan rektum. Ada tiga jenis utama KKR yaitu sporadis, hereditas, dan *colitis-associated*. Di seluruh dunia jumlah kasus KKR meningkat dari hari ke hari. Faktor lingkungan dan genetik menyumbang peranan terhadap risiko KKR.<sup>52</sup>

##### **2.1.2 EPIDEMIOLOGI**

KKR adalah kanker terbanyak ketiga yang pada pria dan kanker terbanyak kedua pada wanita. Ada lebih dari 1,9 juta kasus baru KKR pada tahun 2020 saja.<sup>7,13</sup> Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian terbanyak kedua akibat kanker, dimana mencakup hampir 935.000 kematian akibat kanker.<sup>7</sup> Kanker ini merupakan salah satu kanker yang insidensinya meningkat sebesar 11% dari seluruh diagnosis kanker.<sup>121</sup> WHO memprediksi hingga tahun 2040 insidensi KKR akan meningkat hingga 63% dan mortalitas KKR akan meningkat hingga 73%.<sup>85</sup> Serupa dengan kondisi di Indonesia, angka mortalitas KKR di tahun 2020 mencapai 7,9% dengan angka insidensi sebesar 8,6%.<sup>56,109</sup> Studi pada faskes tingkat tersier di Indonesia menyebutkan dari tahun 2002 hingga 2011 KKR menyumbang sebanyak 73,7% dari seluruh keganasan gastrointestinal.<sup>79</sup>

Menurut data GLOBOCAN 2020 terdapat variasi geografis yang luas dalam kejadian dan kematian CRC di antara berbagai negara di dunia.<sup>34,123</sup> Diamati peningkatan insidensi dan mortalitas KKR yang paling terjadi di negara-negara indeks pembangunan manusia (HDI) menengah ke tinggi.<sup>121</sup> Negara maju memiliki risiko tertinggi kanker usus besar. Obesitas, gaya hidup, konsumsi daging merah, alkohol dan tembakau dikaitkan sebagai faktor pemicu kanker kolorektal.<sup>7,13,34,121,3</sup> Data menarik dari studi yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan kejadian

KKR meningkat di 10 dari 36 negara yang dianalisis (semuanya di Asia dan Eropa); India mengalami peningkatan paling signifikan, diikuti oleh Polandia.<sup>7,34</sup> 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.<sup>34,121</sup>

Di Makassar, setiap tahun terjadi peningkatan kasus KKR. 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 KKR menempati urutan keempat dari seluruh keganasan, tahun 2006 tercatat 107 kasus KKR dan menempati urutan ketiga, tahun 2008 ditemukan 272 kasus KKR dan menempati urutan kedua setelah kanker payudara.<sup>76</sup>

### **2.1.3 FAKTOR RISIKO**

Berbagai faktor diketahui berperan dalam perkembangan kanker kolorektal. Seseorang berisiko tinggi mengalami KKR 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 KKR. 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 KKR. Selain itu, mikrobiota usus, usia, jenis kelamin dan ras serta faktor sosial ekonomi diketahui juga mempengaruhi risiko kanker kolorektal.<sup>102</sup>

#### **A. 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



Gambar 1.2 Faktor Risiko KKR<sup>102</sup>

kanker kolorektal antara lain meliputi<sup>102</sup> :

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

Studi terdahulu menunjukkan bahwa pasien dengan satu kerabat tingkat pertama (orang tua, saudara kandung dan anak) dengan riwayat KKR akan memiliki risiko KKR dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga serupa. Risiko insidensi KKR 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 KKR pada seorang individu.<sup>4,110,120</sup>

Diperkirakan 2 - 8% kasus KKR muncul sebagai sindrom yang diwariskan. Dua sindrom herediter paling umum yang mencetuskan KKR 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 KKR pada usia 50 tahun sebesar 20% dan pada usia 85 tahun sebesar 80%.<sup>64,99,104,115,120</sup>

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.<sup>64,99,104,127</sup> Peningkatan risiko perkembangan KKR juga terkait dengan terjadinya sindrom *Peutz-Jeghers*, sindrom poliposis juvenil, sindrom tumor hamartoma PTEN dan *MUTYH-associated polyposis* (MAP).<sup>104</sup>

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

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) menempati peringkat ketiga sebagai faktor risiko terbanyak untuk KKR, 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.<sup>51,99</sup> Individu dengan riwayat IBD memiliki risiko KKR sebesar dua hingga enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang sehat. Risiko

KKR meningkat seiring dengan durasi IBD, kelainan anatomis, dan keparahan penyakit.<sup>4</sup>

### **C. 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.<sup>110</sup> 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.<sup>4,106</sup>

### **D. 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.<sup>78,93</sup> Penderita diabetes tipe 2 memiliki risiko dua hingga tiga kali lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi non-diabetes.<sup>94</sup>

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.<sup>78</sup> 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- $\alpha$ ) dan interleukin-6 (Il-6) pada pasien diabetes.<sup>17</sup>

#### **E. 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 KKR setelah kolesistektomi, sedangkan studi lain melaporkan tidak ada peningkatan risiko.<sup>117,129</sup> Kemungkinan peningkatan risiko KKR paska kolesistektomi dikaitkan dengan 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.<sup>2,89</sup>

#### **F. 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.<sup>99</sup> Diperkirakan risiko KKR dapat meningkat sekitar 17% untuk setiap 100 gram porsi daging merah dan sekitar 18% untuk setiap 50 gram daging olahan yang dimakan setiap hari.<sup>5,8,24</sup> 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.<sup>102</sup>

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.<sup>21</sup>

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.<sup>5</sup>

#### **G. 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 KKR meliputi:

1. Pengurangan waktu transit fekes di seluruh kolon dan, akibatnya, pengurangan kontak antara zat karsinogenik potensial dan epitel kolon
2. Peningkatan jumlah air dalam kandungan tinja dan dengan demikian pengenceran karsinogen dan prokarsinogen yang ada dalam tinja
3. Metabolit sterol dan asam empedu yang mengikat, yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis
4. 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 KKR.<sup>38</sup>

#### **H. Diet rendah kalsium, vitamin D dan produk susu**

Menurut *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*, tingginya konsumsi produk susu (khususnya susu) dapat menurunkan risiko berkembangnya kanker kolorektal.<sup>41,123</sup> 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.<sup>60</sup>

Selain kalsium, komponen susu lainnya seperti vitamin D juga memainkan peran yang bermanfaat dalam menghambat perkembangan KKR. 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.<sup>45</sup>

### **I. 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 KKR keseluruhan meningkat sebesar 3% untuk setiap kenaikan berat badan lima kilogram.<sup>99</sup> 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- $\alpha$ , 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.<sup>20</sup>

### **J. 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.<sup>60</sup>

#### **K. 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 KKR dibandingkan dengan non-perokok dan risiko meningkat dengan dosis dan durasi paparan.<sup>102</sup> 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.<sup>1</sup>

#### **L. Konsumsi alkohol**

Asupan alkohol adalah salah satu kontributor utama perkembangan kanker kolorektal. Diperkirakan konsumsi 2-3 minuman setiap hari meningkatkan risiko KKR 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.<sup>102</sup>

#### **M. 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.<sup>25</sup>

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.<sup>25</sup>

#### **N. 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 KKR 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.<sup>99</sup>

#### **O. 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.<sup>102</sup>

#### **P. 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.<sup>19</sup>

#### **2.1.4 PATOGENESIS KANKER KOLOREKTAL**

Umumnya KKR 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.<sup>97</sup> 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.<sup>97</sup>

Terjadinya KKR 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 KKR 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  $\geq 1$  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.<sup>38</sup>

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. KKR 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 KKR.<sup>38</sup>

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 KKR. 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

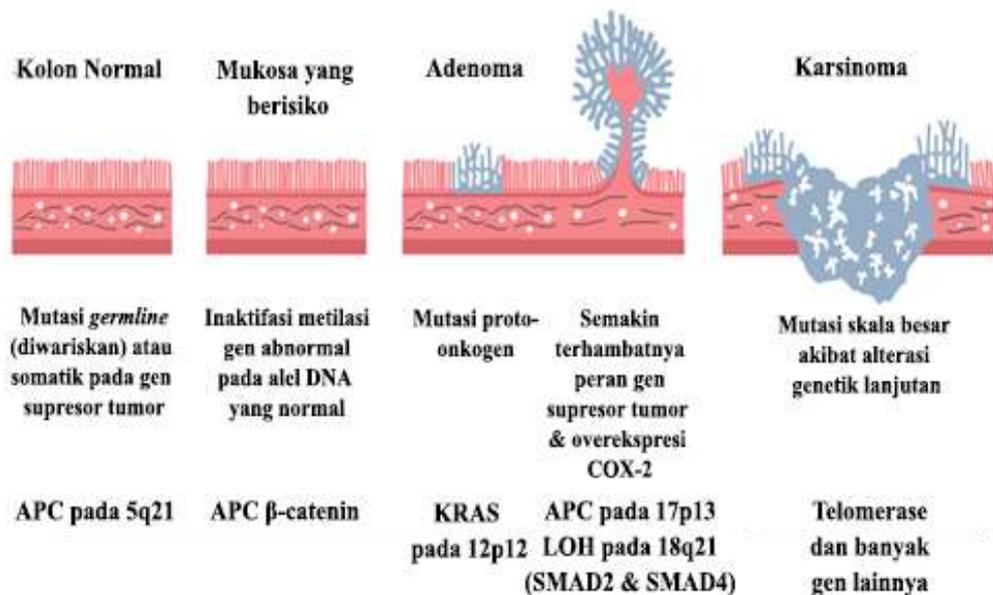
KKR *serrated* dan paling sering dialami penderita wanita dengan tumor pada bagian proksimal kolon.<sup>102</sup>

KKR 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 KKR 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.<sup>102</sup>

Pada 10% kanker kolorektal, menunjukkan adanya mutasi BRAF dan penghambatan epigenetik dari berbagai gen, tanpa gen APC. Mekanisme lain yang melatarbelakangi KKR adalah MSI yang disebabkan adanya gangguan gen *repair* DNA. Kecenderungan genetik yang diwariskan dan paparan faktor lingkungan dapat berperan dalam proses karsinogenesis KKR. Perlu diketahui, sebagian besar KKR 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.<sup>5</sup>

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 KKR. Polip yang berukuran kecil (<1 cm) tidak berhubungan dengan meningkatnya timbulnya KKR. 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.<sup>22</sup>



Gambar 2.2 Model molekuler evolusi kanker kolorektal<sup>14</sup>

### 2.1.5 KLASIFIKASI KANKER KOLOREKTAL

KKR diklasifikasikan menurut sub tipe histologis, lokasi dan jalur molekuler yang terlibat.<sup>3</sup>

#### A. Sub tipe histologis KKR

Sub tipe histologis didefinisikan berdasarkan klasifikasi KKR oleh WHO. Sejumlah sub tipe histologis KKR telah dikarakterisasi, seperti *mucinous*, *medullary*, *signet ring cell*, *adenosquamous*, *spindle cell*, *micropapillary*, *serrated* dan *cribriform comedo-type*.<sup>35</sup>

### **1. Adenokarsinoma kolorektal**

Sebagian besar KKR adalah adenokarsinoma yang terhitung >90% dari kasus KKR di seluruh dunia. Adenokarsinoma adalah neoplasma ganas yang berasal dari sel epitel mukosa kolorektal kelenjar atau struktur jaringan kelenjar.<sup>35</sup>

### **2. Adenokarsinoma kolorektal *mucinous***

Adenokarsinoma kolorektal *mucinous* adalah subtipe KKR kedua yang paling umum dan ditandai dengan adanya kumpulan *mucinous* ekstraseluler sebanyak 50% dari volume tumor. Subtipe ini menyumbang 5-20% kasus KKR 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 KKR non-poliposis herediter [HNPCC atau *sindrom Lynch* (LS)] dan mereka pada pasien dengan tumor *high-level microsatellite instability* (MSI-H).<sup>35</sup>

### **3. KKR meduler**

Frekuensi KKR 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.<sup>82</sup>

### **4. KKR *signet ring cell***

Karsinoma *signet ring cell* relatif jarang terjadi pada kolorektum dan mewakili <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.<sup>35</sup>

### **5. Jenis KKR yang langka**

Jenis KKR langka lainnya yang tidak sering ditemui termasuk neuroendokrin, sel skuamosa, adenoskuamosa, sel spindle dan karsinoma yang tidak berdiferensiasi.<sup>35</sup>

## B. Klasifikasi KKR menurut lokasi

KKR 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.<sup>35</sup>

## C. Klasifikasi KKR menurut jalur molekuler

Klasifikasi jalur molekuler memainkan peran kunci dalam klasifikasi KKR.<sup>3</sup> KKR 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 KKR.<sup>83</sup> Mekanisme patogenik yang terlibat dalam KKR dapat mencakup tiga jalur molekuler yang berbeda: *Chromosomal instability* (CIN), MSI dan jalur *cytosine preceding guanine* (CpG) *island methylator phenotype* (CIMP).

### 1. Pathway CIN

CIN merupakan jalur molekuler paling umum yang didiskusikan dalam pengembangan KKR dan bertanggung jawab pada 80% - 85% kasus KKR. 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- $\beta$  dan TP53], yang mengaktifkan jalur penting untuk inisiasi dan perkembangan KKR.<sup>83</sup>

Gen APC adalah gen supresor tumor yang melindungi sel dari transformasi ganas. Inaktivasi mutasi APC menyebabkan translokasi  $\beta$ -catenin ke dalam nukleus dan mendorong transkripsi gen yang terlibat

dalam karsinogenesis dan invasi kanker. Pada CIN KKR, inaktivasi gen APC terjadi terlebih dahulu dan diikuti dengan aktivasi mutasi KRAS. Transformasi kanker selanjutnya didorong oleh mutasi tambahan pada jalur TGF- $\beta$ , PIK3CA dan TP53. KRAS dan PIK3CA merupakan onkogen yang dapat menyebabkan pertumbuhan kanker melalui ekspresi onkoprotein, yang selanjutnya dapat menyebabkan peningkatan aktivitas protein, hilangnya regulasi, atau peningkatan kadar protein. Namun, aktivasi mutasi KRAS dan PIK3CA mengarah pada induksi MAPK yang konstan, sehingga mendorong proliferasi sel.<sup>23</sup>

TP53 adalah gen penekan tumor yang mengkodekan protein p53, pos pemeriksaan siklus sel utama; oleh karena itu, inaktivasi mutasional TP53 menyebabkan entri yang tidak terkontrol dalam siklus sel. Selain itu, CIN mempengaruhi jalur TGF- $\beta$  di KKR, yang mengarah pada defek pada dua gen supresor tumor penting, yaitu SMAD2 dan SMAD4, sehingga menyebabkan pelepasan apoptosis dan deregulasi siklus sel.<sup>83</sup>

KRAS merupakan suatu protoonkogen yang berlokasi pada kromosom 12 lengan p pada posisi 12.1. Gen ini menyandi protein K – RAS pada permukaan membran sel. Protein ras merupakan *guanine-nucleotide-binding protein* yang berfungsi sebagai pegontrol jalur signal intraseluler.<sup>29</sup> KRAS juga terlibat dalam salah satu jalur dari EGFR signaling pathway, dimana akan teraktifasi bila berikatan dengan faktor pertumbuhan dan mendorong aktifasi RAF, MEK dan MAPK yang selanjutnya mentransmisikan signal ekstrasel menuju inti. Di inti selanjutnya mengaktifasi faktor transkripsi atau modifikasi histon/kromatin, yang pada akhirnya akan mempengaruhi angiogenesis, proliferasi, apoptosis, diferensiasi dan metastasis tumor.<sup>29</sup>

Mutasi KRAS ditemukan pada 10 – 15% kasus adenoma yang berukuran kurang dari 1 cm, 30 – 60% kasus kanker kolorektal. 90% mutasi ditemukan pada kodon 12 (*wild-type GGT*) dan kodon 13 (*wild-type GGC*) dari ekson 1, dan 5% pada kodon 61 (*wild-type CAA*) dari ekson 2. Tipe mutasi yang sering ditemukan adalah transisi G>A dan transversi G>T dan G>C.<sup>29</sup>

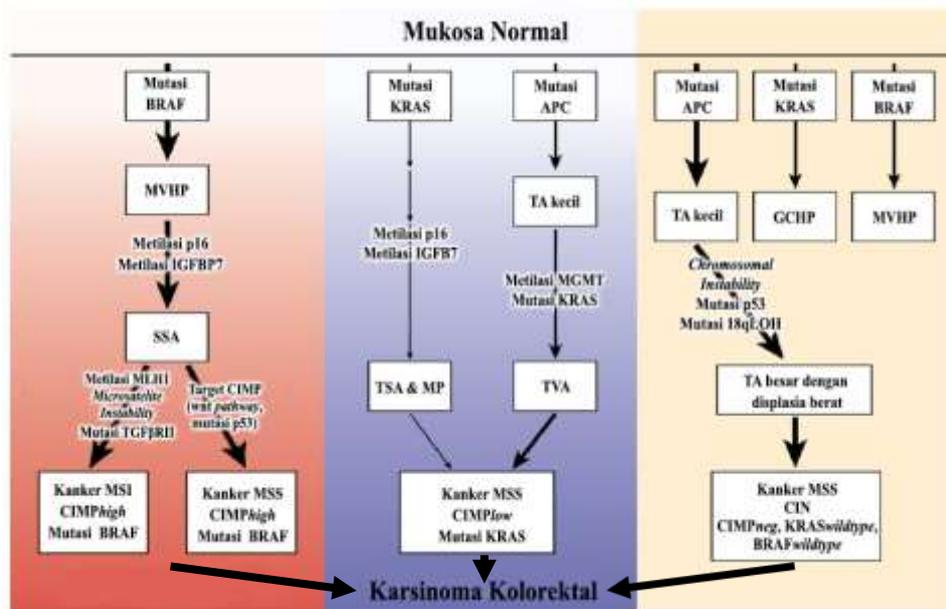
## 2. Pathway MSI

*Pathway* MSI adalah jalur molekuler paling umum kedua yang menyebabkan pengembangan KKR. 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.<sup>90</sup>

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.<sup>3</sup>

## 3. 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.<sup>3,83</sup>



**Gambar 3.2** Alterasi genetik pada KKR<sup>72</sup>

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

#### D. Klasifikasi KKR menurut asal mutasi

Bergantung pada asal mutasi, KKR dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berbeda: KKR Sporadis (SCC; 70%), KKR familial (FCC; 25%) dan KKR yang diturunkan (ICC; 5%).<sup>83,90</sup>

##### 1. SCC

Mayoritas KKR adalah tipe sporadis. Terdapat 75% kasus KKR 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 KKR, 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.<sup>90</sup>

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 KKR. Varian mutasi RAS (HRAS, KRAS dan NRAS) menunjukkan relevansi klinis terbesar dan ditemukan pada 50% pasien dengan SCC.<sup>3</sup>

## 2. FCC

FCC menyumbang 25% dari semua kasus KKR. Kerabat tingkat pertama dari individu dengan riwayat KKR memiliki risiko 2-3 kali lipat lebih besar terkena kanker ini dibandingkan dengan populasi umum.<sup>83,90</sup>

## 3. ICC

ICC menyumbang hanya 5% dari semua kasus KKR. 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.<sup>83,90</sup>

### 2.1.6 TANDA DAN GEJALA KANKER KOLOREKTAL

KKR dapat dicurigai ketika beberapa gejala gastrointestinal (GI) bawah dikeluarkan oleh pasien. *National Institute for Health and Professional Excellence* telah menerbitkan pedoman yang menjadi dasar praktisi kesehatan untuk mengidentifikasi pasien dengan probabilitas KKR yang tinggi. Keluhan pasien KKR 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.<sup>102</sup>

Dalam praktik klinis, menurut banyak pedoman, kolonoskopi dilakukan pada pasien dengan tanda dan gejala usus yang diduga KKR. 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 KKR 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 KKR harus mendorong pasien untuk segera menemui dokter dan melakukan tes diagnostik kolorektal.<sup>36</sup>

### **2.1.7 DIAGNOSIS KANKER KOLOREKTAL**

Untuk individu yang diduga menderita KKR, dokter harus melakukan pemeriksaan fisik abdomen dan menganalisis riwayat kesehatan untuk mendiagnosis. Selama kunjungan, dokter harus berkonsultasi dengan pasien mengenai riwayat keluarga, mempertimbangkan penilaian faktor risiko, dan kemudian memilih metode diagnosis optik dan/atau pencitraan yang sesuai. Strategi lain untuk mendeteksi KKR adalah berbagai program skrining (pilot, oportunistik atau terorganisir) yang ditempatkan di seluruh dunia. Program tersebut sebagian besar mencakup individu berusia 50-75 tahun dengan variasi yang luas dalam praktik skrining tergantung pada protokol yang dihasilkan dari tahap studi, kapasitas kolonoskopi, dan sumber daya keuangan. Program skrining lebih sering dilaksanakan di negara-negara Barat yang memiliki angka prevalensi KKR yang 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).<sup>103</sup>

## A. 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 KKR adalah yang tertinggi, bersama dengan pasien dengan FDR dengan KKR. Selain itu, jumlah dan derajat kerabat juga menentukan jalur skrining untuk diagnosis KKR. Pada pasien dengan riwayat satu orang FDR yang mengalami KKR 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 KKR atau polip dan lebih dari dua FDR dengan KKR, 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.<sup>69</sup>

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 KKR 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 KKR 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 KKR. FIT dapat membantu mengeksklusikan KKR pada pasien bergejala. Meta-analisis terbaru mengkonfirmasi bahwa FIT kuantitatif sangat sensitif dalam mendeteksi KKR dan menunjukkan bahwa pada *cut-off* sekitar 10 µg Hb/g dapat mengeksklusikan KKR dengan benar dan menurunkan angka kolonoskopi pada 75 - 80% pasien simtomatik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa FIT dapat diandalkan untuk triase pasien dengan gejala KKR risiko rendah.<sup>102</sup>

## **B. Imaging**

Endoskopi (kolonoskopi, sigmoidoskopi dan rektoskopi) 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 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.<sup>44</sup>

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 KKR 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 KKR 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 KKR.<sup>92</sup>

*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 KKR pada pasien dengan dan tanpa gejala. Sensitivitas keseluruhan metode ini sebanding dengan kolonoskopi tetapi secara signifikan lebih rendah untuk mendeteksi polip <8 mm.<sup>54</sup>

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.<sup>65</sup>

### **C. Biomarker**

Penanda penting yang dapat membantu mendeteksi atau memprediksi stadium KKR adalah konsentrasi *carcinoembryonic antigen* (CEA). Setelah

KKR 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 KKR 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 KKR, *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.<sup>102</sup>

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 KKR pada sekitar 20 - 50% kasus.<sup>107</sup>

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 KKR lanjut yang tidak memiliki mutasi KRAS atau B-RAF akan diberikan terapi anti-EGFR.<sup>70</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti telah bekerja secara ekstensif untuk mengidentifikasi biomarker baru untuk diagnosis KKR 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 $\beta$ 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.<sup>49</sup>

MicroRNAs (miRNAs) adalah non-coding, endogen, RNA untai tunggal dengan panjang 18-25 nukleotida dan dapat mengatur ekspresi gen secara negatif dalam mekanisme yang mempromosikan penghambatan pada tingkat terjemahan atau mengarah pada degradasi mRNA target. Ekspresi diferensial dari berbagai miRNA eksosom, baik sendiri maupun dalam panel, diketahui dapat menjadi biomarker potensial dalam mendiagnosis KKR. Hal ini memungkinkan diagnosis lebih awal dan pendekatan yang lebih personal. Peran mereka dalam praktik klinis dapat dikaitkan dengan diagnostik (miR-329, miR-181a, miR-199b, miR-382, miR-215 dan miR-21), juga pada tahap awal (miR-125a-3p, miR-320c dan miRNA-486-5p), prognostik (miR-181a-5p, miR-18a-5p dan miR-18b-5p), pertumbuhan tumor (miR-21, miR-23a, miR-92a dan miR-1246) atau risiko prediktif untuk adenoma risiko tinggi pada KKR (miR-21, miR-29a, miR-92a dan miR-135b) dan prognosis tempat metastasis (miR-548c-5p dan miR-328), prediktif untuk pengobatan tambahan dan kekambuhan (miR-4772-3p) atau stratifikasi untuk kemoterapi (miR-21). MiRNA yang bersirkulasi sebagai biomarker masih membutuhkan investigasi lebih lanjut mengenai asal dan fungsi biologis miRNA diperlukan. Selain itu, penjelasan tentang mekanisme di mana miRNA mungkin terlibat dalam resistensi terhadap kemoterapi dan terapi target lainnya diperlukan.<sup>98</sup>

Telah ada peningkatan upaya untuk mengklarifikasi hubungan antara mikrobiota usus dan kanker kolorektal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa menilai biomarker terkait mikrobiota yang berbeda dapat menjadi alat non-invasif yang membantu dalam mencegah, mendiagnosis, dan bahkan mengobati KKR. Beberapa ulasan dan meta-analisis melaporkan bahwa spesies spesifik dan dysbiosis bakteri usus mungkin terkait dengan kejadian KKR dan diamati pada pasien KKR dan model hewan. Seperti disebutkan di atas, disbiosis usus dengan aktivitas metabolisme mikrobiota patogen tinggi dapat menyebabkan dekonjugasi asam empedu dan peningkatan kadar asam empedu sekunder, misalnya asam deoksikolat, dengan aktivitas karsinogenik. Selain itu, metabolit prokarsinogenik dan enterotoksin, seperti sulfida, amonia, fenol, dan nitrosamin, yang diproduksi di jalur fermentasi protein bakteri, degradasi asam amino atau reduksi sulfat diet mungkin terlibat dalam pengembangan KKR.<sup>116</sup>

Selain itu, produk metabolisme mikroba usus dapat memicu respons peradangan, menghasilkan spesies oksigen reaktif, toksin atau mediator (seperti tumor necrosis factor alfa, interleukin-6 dan sitokin), yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan menyebabkan disfungsi atau kerusakan pada sel epitel.<sup>71</sup> Prevalensi tinggi *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* ATCC 33270, *Streptococcus anginosus*, *Parabacteroides distasonis* dan anggota *Proteobacteria* lainnya terdeteksi dalam sampel pasien KKR dan adenoma dan menunjukkan kapasitas diskriminatif yang tinggi dalam diagnosis KKR. Bakteri seperti *F. nucleatum* dan *Bacteroides fragilis* dikaitkan dengan prognosis yang buruk, sedangkan *Faecalibacterium prausnitzii* sebaliknya. Studi terbaru telah menyarankan bahwa komposisi mikroba tinja dan metabolit dapat memodulasi respon terhadap kemoterapi atau imunoterapi. Peluang ini mungkin terkait dengan efektivitas transplantasi sel punca dan respons modulasi terhadap imunoterapi dan pengobatan dengan inhibitor pemeriksaan imun.<sup>71,102</sup>

Manipulasi mikroba dalam praktik klinis dengan pemberian probiotik yang ditargetkan dapat mengurangi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dan mengubah kekebalan secara lokal yang berdampak positif pada hasil terapi kanker.<sup>71,102</sup> Hasil yang menjanjikan disajikan dalam studi Poore et al di mana

ia menggunakan DNA mikroba darah dan memungkinkan diskriminasi jenis kanker yang tinggi antara kanker dan pasien sehat.<sup>102</sup> Penilaian DNA berbasis darah mikroba dalam plasma pasien memiliki potensi besar untuk merencanakan pengobatan yang memadai dan respons terapeutik yang diharapkan. Namun, belum ada cukup bukti untuk merekomendasikan tes berbasis microbiome sebagai pengganti FIT atau gFOBT yang saat ini digunakan sebagai alat diagnostik non-invasif dan murah dalam program skrining berbasis populasi. Karena variabilitas yang luas pada spesies bakteri yang dapat menyebabkan KKR, para ahli yang mewakili berbagai bidang perlu berkolaborasi untuk mengembangkan strategi penghambatan sebelum berkembang ke tahap neoplastic.<sup>102</sup>

#### **2.1.8 STADIUM KANKER KOLOREKTAL**

Sistem stadium yang paling banyak digunakan saat ini adalah sistem TNM. Sistem ini dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan *International Union for Cancer Control (UICC)*. TNM mengklasifikasi ekstensi tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N) dan metastasis jauh (M), sehingga stadium akan dinilai berdasarkan T, N dan M. Klasifikasi TNM yang terbaru adalah TNM edisi ke 8 dan mulai digunakan tahun 2017.<sup>11</sup>

##### **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

##### **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  $\geq 7$  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	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

### **2.1.9 TATALAKSANA KANKER KOLOREKTAL**

Saat ini, banyak strategi pengobatan KKR, 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.<sup>66</sup>

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 KKR. Teknik ini efektif untuk menghilangkan tumor pada tahap awal dan tumor yang terdefinisi dengan baik namun tidak terlalu efektif pada tahap lanjut. Di KKR, 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 KKR.<sup>12, 128</sup>

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.<sup>66</sup>

**Tabel 1.2 Staging kanker kolorektal dan pendekatan terapeutik yang sesuai<sup>66</sup>**

Staging dan Approaches Tatalaksana pada Kanker Kolorektal		
TNM	(T) Ekstensi Tumor Primer (N) Kelenjar Getah Bening Regional (M) Metastasis Jauh	
	<b>Stage 0</b> Terapi lokal: Reseksi surgikal	Kanker kolorektal awal atau karsinoma "in situ" / karsinoma intramukosa, kanker berada di mukosa dan tidak menembus dinding kolon/rektum.
	<b>Stage I</b> 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).
	<b>Stage II</b> 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	<b>Stage III</b> 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).
	<b>Stage IV</b> 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 KKR 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.<sup>66</sup>

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.<sup>12</sup> 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 KKR. 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 KKR. 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 KKR standar.<sup>46</sup>

Karena mekanisme sitotoksik nonselektif dari obat-obat kemoterapi, banyak efek samping yang kuat dilaporkan pasien selama dan setelah kemoterapi.<sup>12</sup> 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 KKR telah disetujui, yaitu Bevacizumab, yang dapat menargetkan protein sel kanker VEGF, dan Cetuximab, yang merupakan obat penghambat EGFR untuk pengobatan KKR dengan metastatis.<sup>27</sup>

Imunoterapi kanker (IT) juga merupakan pendekatan baru untuk terapi KKR. 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.<sup>57</sup>

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.<sup>15</sup> 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.<sup>12</sup>

## **2.2 KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / *COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)***

Sebanyak 25%-50% pasien KKR akan mengalami kanker kolon metastasis hepar (CRLM) selama perjalanan penyakit mereka. Dari perspektif sejarah, pendekatan manajemen bedah kanker kolon metastasis hepar (CRLM) telah mengalami evolusi yang signifikan. Faktor-faktor yang tumpang tindih dan saling bergantung ini telah mengarahkan manajemen modern kanker kolon metastasis

hepar (CRLM) ke pendekatan multidisiplin yang melibatkan radiologi, Onkologi, Bedah hepar, Bedah Kolorektal, Histopatologi, dan Keperawatan Spesialis.<sup>84</sup> Pentingnya MDT tidak dapat terlalu ditekankan karena mewakili forum di mana keputusan manajemen utama dibuat setelah mempertimbangkan informasi yang mencakup berbagai disiplin ilmu, dengan manfaat yang dapat dibuktikan dalam hal perubahan pengobatan yang signifikan, jumlah pasien yang disarankan untuk reseksi, dan angka kelangsungan hidup yang lebih baik.<sup>75</sup>

### **2.2.1 EPIDEMIOLOGI KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)**

Kanker kolorektal adalah kanker paling umum ketiga di dunia dan menyumbang 10% dari semua kanker. Ini adalah penyebab utama morbiditas dan penyebab paling umum kedua kematian terkait kanker. .<sup>28</sup> Telah dilaporkan bahwa sekitar 50% pasien dengan kanker kolorektal mengembangkan metastasis hepar, baik sebagai penyakit *synchronous* atau *metachronous*. Insiden metastasis hepar *synchronous* dalam studi epidemiologi berkisar antara 13,8% - 17,1% dan angka metastasis hepar *metachronous* berkisar antara 7,6% - 15,1%. Interval antara diagnosis primer dan deteksi penyakit metastatik berkisar dari waktu reseksi primer, yaitu hingga 3 bulan, atau 6 bulan setelah diagnosis. Kanker kolon metastasis hepar (CRLM) terjadi lebih sering pada pasien laki-laki dan pada pasien dengan KKR sisi kiri, berkaitan dengan asal embriologi dari tumor primer. Sebagian besar kekambuhan terjadi pada awal tindak lanjut: 76% - 85,3% terjadi dalam satu tahun dan 83% - 97,5% dalam 3 tahun, dengan 30% - 40% pasien memiliki penyakit terbatas pada hepar. Sekitar 2% pasien akan mengalami metastasis hepar antara 5 dan 10 tahun setelah reseksi tumor primer.<sup>84</sup>

### **2.2.2 BIOMARKER PADA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)**

Perkembangan reseksi hepar pada pasien kanker kolon metastasis hepar (CRLM) telah mendorong upaya untuk mengidentifikasi faktor prognostik untuk membantu pemilihan strategi tatalaksa. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah karakteristik KKR primer (lokasi tumor, stadium TNM), karakteristik kanker kolon

metastasis hepar (CRLM) (ukuran metastasis hati terbesar, jumlah lesi, tingkat diferensiasi, status margin), dan faktor lain seperti biomarker, adanya penyakit ekstra-hepatik tambahan, dan interval waktu antara munculnya KKR dan metastasis hepar.<sup>58, 101</sup>

#### **A. KRAS**

KRAS adalah protein pengikat GTP dan anggota pertama jalur KRAS-BRAF-MEK-MAPK yang diaktifkan setelah pengikatan ligan ke EGFR. Mutasi KRAS mengarah pada aktivasi konstitutif dan terlibat pada salah satu mekanisme dalam resistensi blokade EGFR. KRAS diregulasi oleh reseptor tirosin kinase dan mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK yang terlibat penentuan kelangsungan hidup sel. Protein ini memicu pertumbuhan dan replikasi sel yang banyak. Mutasi pada gen KRAS memberi sel kanker kemampuan untuk tumbuh walaupun dalam konsentrasi glukosa yang lebih rendah daripada yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel normal atau sel kanker yang tidak memiliki mutasi pada gen ini. Setelah terbentuk, mutasi KRAS bertahan pada 96% tumor primer dan metastasis.<sup>63</sup> Mutasi KRAS (terutama pada kodon 12 dan 13) ditemukan pada sekitar 30% kanker kolorektal.<sup>66</sup> Dan dikaitkan dengan penyakit yang agresif dan kekambuhan yang tinggi paska reseksi pada kanker kolon metastasis hepar (CRLM).<sup>16</sup>

#### **B. BRAF**

BRAF adalah bagian dari *mitogen-activated protein kinase cascade* (MAPK) yang merupakan hilir dari KRAS. Mutasi BRAF paling sering terjadi pada kodon V600E dan ditemukan pada 5% - 15% pasien kanker kolorektal. Mutasi ini dikaitkan dengan kanker yang agresif, resistensi terhadap blokade EGFR, *overall survival* (OS) yang buruk pada pasien kanker kolorektal primer non-metastatik, dan pasien kanker kolorektal metastatik diobati dengan kemoterapi paliatif.<sup>37</sup> Studi kontrol kasus terbaru menunjukkan bahwa efek ini bukan karena kekambuhan yang lebih sering, tetapi karena pola kekambuhan multisite yang mematikan pada pasien yang penyakitnya kambuh. Terlepas dari temuan tersebut, pada pasien dengan mutasi BRAF yang menjalani reseksi hepar memiliki kelangsungan hidup jangka panjang (37% dalam 5 tahun dengan

mendian 40 bulan). Hasil ini lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi sistemik.<sup>9</sup>

### C. TP53 dan mutasi kombinasi

TP53 adalah gen supresor tumor, produknya (P53) memainkan peran penting dalam pengaturan siklus sel, induksi apoptosis, dan perbaikan asam deoksiribonukleat (DNA).<sup>112</sup> Insidensi mutasi TP53 pada pasien kanker kolon metastasis hepar (CRLM) berkisar antara 40% - 60%. Meskipun banyak penelitian telah mengaitkan aktivitas P53 yang berubah pada stadium lanjut dan kelangsungan hidup yang rendah pada KKR primer.<sup>100</sup>

### D. Phosphoinositide3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA)

PIK3CA mengkode subunit *phosphoinositide-3 kinase* yang mengontrol gen hilir yang terlibat dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel. Mutasi PIK3CA mengakibatkan hilangnya apoptosis, peningkatan invasi tumor, dan resistensi terhadap blokade EGF.<sup>84</sup> PIK3CA mutan dilaporkan pada 20% pasien kanker kolon metastasis hepar (CRLM) dan dikaitkan dengan waktu kambuh paska reseksi yang relative pendek.<sup>74</sup> OS juga dilaporkan lebih buruk pada pasien yang mengalami kombinasi mutasi pada PIK3CA dan gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC).<sup>84</sup> Mutan fosfoinositida-3 kinase menghambat fungsi glikogen sintase kinase 3, sehingga merusak kompleks penghancuran beta catenin, sehingga berkontribusi pada akumulasi tumorigenik dari beta catenin.<sup>50</sup>

### E. APC

APC adalah salah satu komponen kompleks protein (kompleks penghancuran beta catenin) yang mendegradasi beta catenin. Dengan demikian mutasi APC menyebabkan adanya akumulasi beta catenin dalam sitoplasma dan nukleus dan menghasilkan aktivasi gen yang mendorong proliferasi sel dan tumorigenesis.<sup>41</sup> Mutasi APC ditemukan pada 50% pasien kanker kolon metastasis hepar (CRLM), dan dikaitkan dengan OS lebih buruk pada pasien yang menyimpan kombinasi mutasi pada PIK3CA dan APC.<sup>50</sup> Hal ini diperkirakan karena mutan PIK3CA menghambat fungsi *Glycogen synthase kinase 3* yang merupakan komponen lain dari kompleks penghancuran beta catenin, sehingga berkontribusi terhadap akumulasi tumorigenik dari beta catenin.<sup>126</sup>

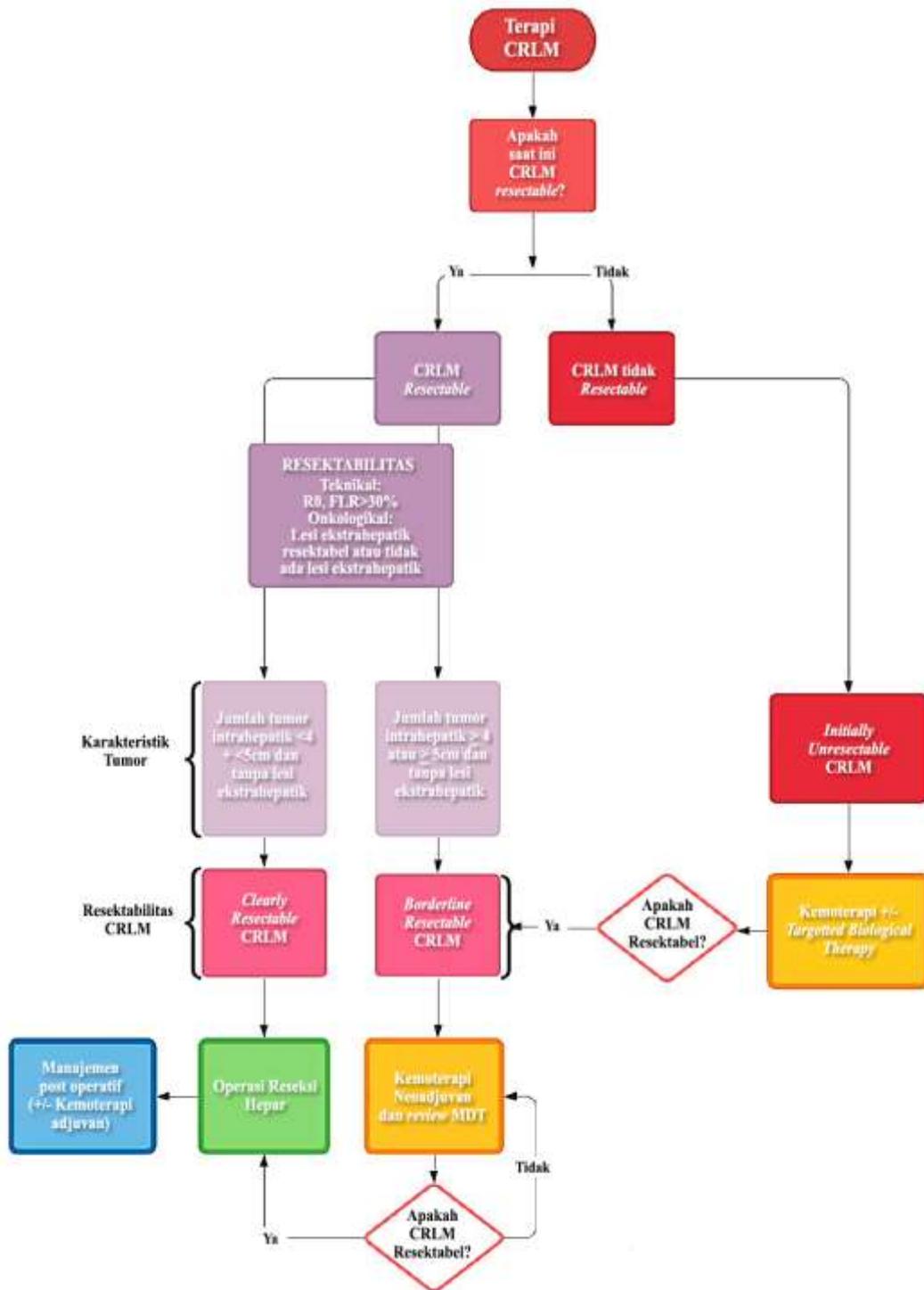
## **F. *Microsatellite instability (MSI)***

*Microsatellites* juga dikenal sebagai *Short Tandem Repeats (STRs)* adalah DNA kecil (1-6 pasangan *base*) berulang yang tersebar di seluruh genom (baik di wilayah pengkodean maupun non-pengkodean) dan mencakup sekitar 3% genom manusia. Karena strukturnya yang berulang, mikrosatelit rentan terhadap tingkat mutasi yang tinggi. *Microsatellite Instability* pada DNA tumor didefinisikan sebagai adanya urutan DNA berulang berukuran alternatif yang tidak ada dalam DNA germline yang sesuai. MSI adalah fenotip molekuler karena sistem *repair mismatch* DNA yang rusak.<sup>90</sup>

*Deficient DNA mismatch repair (dMMR)* menyebabkan MSI dan dikaitkan dengan potensi metastatik yang lebih sedikit dan dengan demikian prognosis kelangsungan hidup yang lebih baik. Tumor dengan MSI-H terjadi pada 5% kanker kolorektal metastatik, tetapi berhubungan dengan 34,4% kasus dengan mutasi BRAF V600E secara simultan. Kombinasi mutan MSI-H dan BRAF V600E menunjukkan kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih baik (73%) dibandingkan dengan fenotipe mikrosatelit stabil dengan tanpa mutan BRAF V600E (65%). Oleh karena itu, studi telah menyarankan pengujian gabungan untuk MSI & BRAF.<sup>70</sup> *National Cancer Institute* merekomendasikan panel dari lima lokus mikrosatelit untuk mengevaluasi status MSI menjadi MSI frekuensi tinggi (MSI-H) dan MSI frekuensi rendah (MSI-L). KKR MSI-H sebagian besar berlokasi di kolon sisi kanan dan ditentukan oleh fitur *muinous*, diferensiasi yang buruk, dan invasi limfositik. MSI-H menunjukkan risiko relaps lebih kecil dibandingkan pasien MSI-L dan pasien MSI-L memiliki OS yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan MSI-H. Oleh karena itu, pengujian ketidakstabilan mikrosatelit dapat memprediksi prognosis dan respons terhadap terapi ICI.<sup>29</sup>

### **2.2.3 TATALAKSANA KANKER KOLON METASTASIS HEPAR / *COLORECTAL LIVER METASTASIS (CRLM)***

Manajemen kanker kolon metastasis hepar (CRLM) bervariasi tergantung keparahan penyakit, kondisi pasien, korelasi klinis dan kesesuaian perawatan yang diputuskan oleh tim multidisiplin (MDT). Metode tatalaksana konvensional kanker kolon metastasis hepar (CRLM) meliputi reseksi hati dengan atau tanpa kemoradioterapi (neoadjuvan atau adjuvan) disertai manajemen konservatif lainnya. Pengembangan bioterapi baru dan diamati berperan efektif dalam kombinasi dengan kemoterapi pada pasien kanker kolon metastasis hepar (CRLM) karena meningkatkan respons anti-tumor imunologis pasien sendiri terhadap sel tumor. Bioterapi telah terbukti memiliki potensi yang baik dan memperbaiki prognosis penyakit. Strategi pengobatan dari penggunaan bioterapi di kanker kolon metastasis hepar (CRLM) hingga kini masih belum jelas.<sup>91</sup>



Gambar 2.4 Pathway manajemen tatalaksana CRLM<sup>91</sup>