

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN MUTASI KRAS EXON 2 DENGAN ASPEK
KLINIKOPATOLOGIS PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL**

***ASSOCIATION OF KRAS EXON 2 MUTATION WITH
CLINICOPATOLOGICAL ASPECTS OF COLORECTAL
CANCER***



**dr. Nurnaningsi T
C045192002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN MUTASI KRAS EXON 2 DENGAN ASPEK
KLINIKOPATOLOGIS PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL**

***ASSOCIATION OF KRAS EXON 2 MUTATION WITH
CLINICOPATOLOGICAL ASPECTS OF COLORECTAL
CANCER***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter
Spesialis Bedah Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Nurnaningsi T

C045192002

PEMBIMBING :

dr. M. Ihwan Kusuma, SpB, Subsp. BD(K)

Dr. dr. M. Husni Cangara, PhD, Sp.PA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



LEMBAR PENGESAHAN

HUBUNGAN MUTASI KRAS EXON 2 DENGAN ASPEK KLINIKOPATOLOGIS PADA
PENDERITA KANKER KOLON

Disusun dan diajukan oleh :

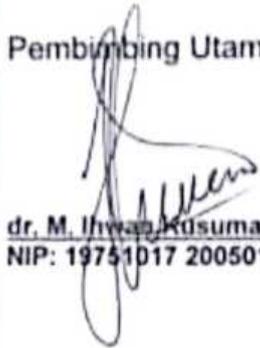
NURNANINGSI T

Nomor Pokok : C045192002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 28 Oktober 2023
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



dr. M. Ihsan Kusuma, Sp. B, Subsp. BD(K)
NIP: 19751017 200501 1 002

Pembimbing Anggota



dr. Muhammad Husni Cangara, DFM, Ph.D, Sp. PA
NIP: 19770409 200212 1 002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp. B, Sp. BP-RE, Subsp.K.M.(K)
NIP: 19680530 199603 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



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



Lembar Pengesahan

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Nurnaningsi T

Nomor Induk Mahasiswa : C045192002

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 November 2023

Yang menyatakan,



dr. Nurnaningsi T.



KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahamatullahi wabarakatuh

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat *Allah Subhanahu wa Ta'ala* yang tak henti melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada saya sekeluarga sehingga dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya dan setulus-tulusnya kepada orang tua saya, ibunda saya Hasnah, ayahanda saya Alm. Tajuddin, nenek saya Jumrah dan Hj. Syamsiah, kakek saya H. Thalib dan Mamara yang telah mengasuh, membesarkan dan mendidik saya. Terima kasih atas segala nasihat, doa serta dukungannya selama ini. Demikian pula saya ucapkan terima kasih kepada saudara-saudara saya atas segala bantuannya selama saya menjalani pendidikan ini.

Saya menyadari dalam penyusunan karya akhir ini terdapat hambatan dan kesulitan namun atas bimbingan, bantuan, serta kesabaran dari pembimbing saya dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp.BD(K), Dr. dr. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA sehingga penyelesaian karya ini dapat berjalan dan selesai sebagai mana mestinya.

Rasa hormat dan terima kasih saya ucapkan kepada Rektor Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., Dekan FK Unhas Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK, Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan FK Unhas dr. Agussalim Bukhari, MCLinMed, PhD, Sp.GK yang telah memberi kesempatan kepada untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terkhusus kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B Subsp. Onk(K) , sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP.R.E., Subsp.K.M(K) sebagai Ketua Program Studi dan dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp,



BD(K) sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta seluruh konsulen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal yang sangat berguna bagi kehidupan saya.

Akhir kata, semoga *Allah Subhanahu wa Ta'ala* selalu melimpahkan dan mencurahkan rahmat-Nya kepada seluruh pihak yang telah berperan dalam proses pendidikan serta penyelesaian karya akhir ini. *Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatu.*

Penulis,

dr. Nurnaningsi T



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker kolorektal (CRC) merupakan ancaman kesehatan global yang signifikan, merupakan kanker yang paling umum terjadi dan menyebabkan banyak kematian. Pola makan, gaya hidup, dan mutasi genetik, terutama KRAS, memainkan peran penting dalam perkembangannya. Memahami korelasi antara mutasi KRAS exon 2 dan aspek klinikopatologis CRC dapat memberikan wawasan untuk meningkatkan skrining dan tindakan pencegahan, yang berpotensi mengurangi dampak penyakit.

Metode: Penelitian observasional ini dilakukan pada bulan Januari hingga Juli 2023. Mutasi KRAS exon 2 diukur pada 48 pasien CRC (14 dengan mutasi KRAS exon 2 dan 34 tanpa mutasi) menggunakan metode Polymerase Chain Reaction (PCR).

Hasil: 48 pasien CRC terdiri dari 22 laki-laki (45,8%) dan 26 perempuan (54,2%), dengan usia rata-rata 56-65 tahun. Sembilan belas (39,6%) memiliki CRC tahap II, dan 20 (41,7%) memiliki CRC tingkat tinggi; sebanyak 33 (68,7%). Ada hubungan yang signifikan antara usia dan status mutasi KRAS exon 2 ($p=0,045$). Tidak ada hubungan yang signifikan antara stadium CRC dan mutasi KRAS ekson 2 ($p=3,934$). Terdapat hubungan bermakna antara derajat histopatologi CRC dengan mutasi KRAS exon 2 ($p=0,046$). Ada hubungan antara lokasi tumor dan mutasi KRAS exon 2 ($p=0,041$). Tidak ditemukan hubungan antara golongan darah (A, B, AB) dengan mutasi KRAS exon 2 ($p=2,480$). Dari 25 sampel jaringan CRC, pemeriksaan PCR menemukan mutasi KRAS exon 2 pada 11 sampel, serta tiga sampel positif di antara 23 sampel kanker rektal.

Kesimpulan: Ada hubungan yang signifikan antara aspek klinikopatologis dan mutasi KRAS exon 2 pada CRC. Hal ini mungkin dianggap sebagai biomarker potensial CRC.

Kata kunci: Kanker kolorektal; mutasi; KRAS



ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) poses a significant global health threat, ranking among the most prevalent cancers and causing many fatalities. Diet, lifestyle, and genetic mutations, notably *KRAS*, play pivotal roles in its development. Understanding the correlation between *KRAS* exon 2 mutations and clinicopathological aspects of CRC could offer insights for improved screening and preventive measures, potentially reducing the disease's impact.

Methods: This observational study was performed from January to July 2023. *KRAS* exon 2 mutations were measured in 48 CRC patients (14 with *KRAS* exon 2 mutations and 34 without) using polymerase chain reaction (PCR) methods.

Results: The 48 CRC patients comprised 22 men (45.8%) and 26 women (54.2%), with an average age of 56–65 years. Nineteen (39.6%) had stage II CRC, and 20 (41.7%) had high-grade CRC; as many as 33 (68.7%). A significant relationship existed between age and *KRAS* exon 2 mutation status ($p=0.045$). No significant relationship existed between CRC stage and *KRAS* exon 2 mutation ($p=3.934$). A significant relationship was found between CRC histopathology grading and *KRAS* exon 2 mutation ($p=0.046$). A relationship existed between tumor location and *KRAS* exon 2 mutation ($p=0.041$). No relationship was found between blood type (A, B, AB) and *KRAS* exon 2 mutation ($p=2.480$). Of the 25 CRC tissue samples, PCR examination found *KRAS* exon 2 mutations in 11, as well as three positive samples among 23 rectal cancer samples.

Conclusions: Significant associations existed between clinicopathological aspects and *KRAS* exon 2 mutation in CRC. These might be considered potential biomarkers of CRC.

Keywords: Colorectal cancer; mutation; *KRAS*



DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	5
I.3 Tujuan Penelitian.....	5
I.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Golongan darah ABO.....	7
II.1.1 Penggolongan darah ABO.....	7
II.1.2 Epidemiologi	10
II.1.3 Hubungan Golongan darah dan Keganasan	11
II.2 Karsinogenesis	29
II.2.1 Inisiasi	30
II.2.2 Progresi.....	31
II.2.3 Kokarsinogenesis	31
II.3 Definisi	32
II.4 Peran Faktor Risiko KKR dan Patogenitasnya.....	33
II.4.1 Faktor Risiko Tidak dapat Dimodifikasi	34
II.4.2 Faktor Risiko Lingkungan.....	37
II.5 Jalur Molekuler Kanker Kolorektal.....	38
II.5.1 Jalur CIN	38
II.5.2 Jalur MSI.....	39
II.5.3 Jalur CIMP	39
II.5.4 Kromosom 18q.....	40
II.5.5 APC/Beta-Catein.....	41



II.5.6 TP53	41
II.5.7 KRAS	42
II.6 Implikasi Klinis Pemahaman Jalur Molekuler Kanker Kolorektal	43
II.7 Pemeriksaan KRAS.....	46
II.7.1 <i>Sanger Sequencing</i>	47
II.7.2 <i>Pyrosequencing</i>	48
II.7.3 <i>High-Resolution Melting Analysis</i>	48
II.7.4 <i>Single-Strand Conformation Polymorphysm Analysis</i>	49
II.7.5 DNA Gradient Gel Electrophoresis.....	49
II.7.6 <i>Allele-specific PCR</i> dan metode terkait lainnya.....	49
II.7.7 Metode Berbasis Hibridasi	50
BAB III KERANGKA KONSEP	52
III.1 Kerangka Teoretis	52
III.2 Kerangka Konsep	53
III.3 Hipotesis Penelitian.....	53
BAB IV METODE PENELITIAN.....	54
IV.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	54
IV.2 Lokasi Penelitian.....	54
IV.3 Waktu Penelitian.....	54
IV.4 Populasi.....	54
IV.5 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan	54
mlah Sampel.....	55
parameter Yang Diteliti	55
definisi Operasional	56
ur Penelitian	57



IV.10 Izin Subyek Penelitian	58
IV.11 Cara Kerja	58
IV.12 Analisis Data.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Mekanisme daging merah menyebabkan KKR.....	7
Gambar 2 Patofisiologi polip edema menjadi KKR.....	9
Gambar 3 Perjalanan karsinoma kolorektal	11
Gambar 4 Jalur molekular KKR	11
Gambar 5 Ilustrasi sanger sequencing.....	23
Gambar 6 SSCP analisis KRAS mutasi kodon 12	24
Gambar 7 Karsinogenesis	48
Gambar 8 Penyebaran kanker kolorektal	49
Gambar 9 Hasil PCR positif pada penderita kanker kolon	71
Gambar 10 Hasil PCR pada penderita kanker kolon (gabungan)	71
Gambar 11 Hasil PCR pada penderita kanker rektum sampel 1-14.....	72
Gambar 12 Hasil PCR pada penderita kanker rektum sampel 16-23.....	72
Gambar 13 Hasil sequencing penderita kanker kolon.....	73
Gambar 14 Elektroferogram penderita kanker kolon.....	73
Gambar 15 Hasil sequencing penderita kanker kolon yang tidak mengalami mutasi	74
Gambar 16 Elektroferogram penderita kanker kolon yang tidak mengalami mutasi	74
Gambar 17 Hasil sequencing penderita kanker rektum	75
Gambar 18 Elektroferogram penderita kanker rektum	75
Gambar 19 Hasil sequencing penderita kanker rektum yang tidak mengalami mutasi	76
Gambar 16 Elektroferogram penderita kanker rektum yang tidak mengalami mutasi	76



DAFTAR TABEL

Tabel 1 Golongan darah berdasarkan sistem ABO	28
Tabel 2 Pewarisan golongan darah kepada anak berdasarkan hukum mendel	29
Tabel 3 Distribusi golongan darah ABO di dunia.....	29
Tabel 4 Distribusi sampel berdasarkan karakteristik sampel	62
Tabel 5 Hubungan jenis kelamin dengan mutasi KRAS Exon 2	64
Tabel 6 Hubungan usia dengan mutasi KRAS Exon 2	65
Tabel 7 Hubungan stadium kanker kolorektal dengan mutasi KRAS Exon 2.....	67
Tabel 8 Hubungan grading histopatologi kanker kolorektal dengan mutasi KRAS Exon 2.....	68
Tabel 9 Hubungan lokasi tumor dengan mutasi KRAS Exon 2.....	68
Tabel 10 Hubungan golongan darah ABO dengan mutasi KRAS Exon 2.....	70



Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Kanker kolorektal (KKR) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Keganasan ini menyumbang lebih dari 9% dari semua kejadian kanker. KKR adalah kanker paling umum ketiga di seluruh dunia dan penyebab kematian keempat paling umum.¹ Angka kematian KKR menkankerpai kurang lebih 700.000 kematian per tahun. Berdasarkan jenis kelamin, KKR adalah kanker paling umum kedua pada wanita (9,2%) dan ketiga pada pria (10%). Insiden KKR telah meningkat lebih dari 200.000 kasus baru per tahun dari tahun 1990 hingga 2012. Sebagian besar kasus KKR terdeteksi di negara-negara Barat (55%), tetapi kecenderungan ini berubah karena perkembangan pesat di beberapa negara selama beberapa tahun terakhir tahun.²

Data Globokankern 2012, insiden karsinoma kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus karsinoma. Di Indonesia karsinoma kolorektal sekarang menempati urutan nomor 3, kenaikan tajam yang diakibatkan oleh perubahan pada diet orang Indonesia, baik sebagai konsekuensi peningkatan kemakmuran serta pergeseran kearah cara makan orang barat (westernisasi) yang lebih tinggi lemak serta rendah serat.³

Di Makassar, setiap tahun terjadi peningkatan kasus KKR. Pada tahun 2005 ditemukan



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.

Data yang diperoleh dari Bagian Patologi Anatomi FK UNHAS

tahun 2005 KKR menempati urutan keempat dari seluruh keganasan, tahun

2006 terkankertat 107 kasus KKR dan menempati urutan ketiga, tahun 2008 ditemukan 272 kasus KKR dan menempati urutan kedua setelah kanker payudara.⁴

Kebanyakan KKR dimulai dengan polip yang terjadi pada lapisan epitel usus besar atau rektum. Polip ini mungkin jinak (misalnya, polip hiperplastik), pra-ganas (misalnya, adenoma tubular) atau ganas (misalnya, adenokarsinoma kolorektal). Diperkirakan sekitar 20% kasus KKR memiliki riwayat keluarga KKR. Beberapa sindrom genetik terkait dengan risiko KKR yang lebih besar, misalnya, kanker kolorektal nonpolyposis hereditier (sindrom HNPCC atau Lynch) menyumbang sekitar 3% orang dengan KKR, dan sindrom Gardner dan poliposis adenomatosa familial (FAP) hampir selalu dikaitkan dengan KKR dan merupakan penyebab sekitar 1% dari semua kasus KKR. Namun, mayoritas kasus KKR lebih terkait dengan faktor lingkungan daripada perubahan genetik yang diturunkan.¹

Terjadinya KKR mungkin tergantung pada berbagai faktor, yaitu pola makan, gaya hidup dan parameter lingkungan lainnya, termasuk mutagen lingkungan dan makanan yang ditularkan. Selain itu, faktor risiko KKR juga menkankerup mikrobiota usus dan peradangan testinal kronis yang mendahului perkembangan tumor. Diperkirakan bahwa peradangan kronis, kemungkinan besar disebabkan oleh mikrobiota usus yang tidak teratur, berkontribusi pada sekitar 20% dari semua kasus KKR.¹

Sebagian besar karsinoma kolorektal muncul secara sporadis melalui proses multi-tahap dengan adenoma sebagai tahap antara dalam perkembangan adenoma-kankerrcinoma sequence. Gen-gen yang berperan dalam perkembangan karsinoma kolorektal meliputi



as), Tumor Suppressor gen (APC, DCC, P53) dan Mismatch repair MLH1, hPMS1, hPMS2). K-ras merupakan suatu oncogen yang mengalami

val

dengan frekuensi mutasi yang berbeda-beda dari 10-15 % pada adenoma kecil kurang 1cm dan 30 % pada adenoma besar lebih 1 cm, dan 65 % pada karsinoma kolorektal.(Einspahr J, et al 2006).⁵

Gen Kirsten ras (K-ras) biasa pula disebut C-KI-RAS2 (Jervoise,et al, 1998) menghasilkan protein 21-kDa (ras p21) yang berfungsi sebagai sinyal transduksi dalam proliferasi dan differensiasi sel. K-ras diaktifkan oleh mutasi pada kodon 12,13 dan 61. Lebih dari 90 % mutasi terjadi pada kodon 12 dan 13 dari Exon 1, sementara tipe mutasi yang paling sering terjadi adalah transisi G-A dan transversasi G-T, dengan substitusi asam amino glycine oleh asam Aspartik (57%) dan oleh Valine (33%).⁶

Diberbagai negara penelitian tentang K-ras terus dilakukan, tetapi khususnya Indonesia dari beberapa rumah sakit pusat pendidikan penelitian tentang gen K-ras masih langka, namun dengan kemajuan pengetahuan biologi molekuler saat ini, sudah dapat dilakukan dengan tersedianya sarana pemeriksaan untuk penelitian ini yaitu polymerase chain reaction (PCR).⁶

Telah banyak penelitian yang telah menghubungkan antara golongan darah ABO terhadap keganasan pada saluran cerna. Golongan darah ABO diturunkan dari gabungan golongan darah kedua orang tua yang diturunkan berdasarkan Hukum Mendel. Golongan darah adalah pengklasifikasian darah dari suatu individu berdasarkan ada atau tidak adanya zat antigen warisan pada permukaan membran sel darah merah. Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan jenis karbohidrat dan protein pada permukaan membran sel darah merah

tersebut ⁶



hasil penelitian mengenai ekspresi antigen ABO pada kejadian kanker saluran
sih merupakan kontroversi di berbagai belahan dunia, khususnya di Indonesia

dijadikan acuan ke depan.

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan masukan bagi penanganan karsinoma kolorektal khususnya dalam upaya menurunkan angka insidens dan mortalitas penyakit tersebut. Disamping itu hal ini dapat dipakai untuk skrining dan pencegahan dini yang lebih mudah, murah dan dapat dilakukan secara efektif dan efisien.

II. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah maka dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut:
Apakah ada hubungan Mutasi KRAS Exon 2 dengan Aspek Klinikopatologis pada Penderita Kanker kolorektal.

III. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Aspek Klinikopatologis pada Penderita kanker kolorektal.

Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Jenis Kelamin pada Penderita kanker kolorektal
- b. Mengetahui hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Umur pada Penderita kanker kolorektal
- c. Mengetahui hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Stadium kanker kolorektal



- kanker kolorektal
- hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Grading kanker kolorektal
- kanker kolorektal

- hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Lokasi kanker kolorektal

pada Penderita kanker kolorektal

f. Mengetahui hubungan antara mutasi KRAS Exon 2 dengan Golongan darah A, B, dan AB pada Penderita kanker kolorektal

IV. MANFAAT PENELITIAN

1. Pendidikan: memberikan informasi mengenai Mutasi KRAS Exon 2 dengan Aspek Klinikopatologis pada Penderita Kanker kolorektal.
2. Penelitian : memberikan informasi berupa data biologi molekuler tentang mutasi KRAS Exon 2 dengan Aspek Klinikopatologis dalam hubungannya dengan kanker kolorektal yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya mengenai kanker kolorektal.
3. Pelayanan:
 - a. meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada penderita KKR dengan ditemukannya mutasi KRAS Exon 2 pada aspek klinikopatologis tertentu.
 - b. Sebagai data dasar pertimbangan dalam upaya pengelolaan kanker kolorektal sehingga pengelolaan kanker kolorektal di masa yang akan datang akan lebih baik dan tepat guna.
 - c. Sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut pada karsinoma kolorektal di bidang biologi molekuler pada penderita kanker kolorektal, sehingga bisa dijadikan dasar untuk penelitian modalitas terapi kanker yang lebih baik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Karsinoma Kolorektal

Karsinoma kolorektal (KKR) atau disebut juga karsinoma usus besar adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolorektal (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus). Gejala adanya tumor pada kolorektal biasanya ditandai dengan adanya polip yang memiliki resiko karsinoma. Sekitar 96% penyebab karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma yang berkembang dari jaringan kelenjar.^{1,3}

Pada gambar di atas terlihat penyebaran karsinoma di kolorektal atau rektum. Pada saat stage 0 atau normal tidak ditemukan adanya karsinoma yang tumbuh pada kolorektal atau rektum. Karsinoma tumbuh di usus besar melalui lapisan dan menembus lapisan dinding usus besar atau rektum. Karsinoma yang telah menembus dinding juga dapat menembus darah atau kelenjar getah bening (lymph node), yang merupakan saluran tipis. Pada umumnya, sel-sel karsinoma pertama kali menyebar ke kelenjar getah bening di dekat sel karsinoma tersebut, kelenjar getah bening memiliki struktur seperti kakankerng yang membantu melawan infeksi. Sel- sel karsinoma itu dapat dibawa oleh pembuluh darah (blood vessel) kehati, paru-paru, rongga perut, atau ovarium. Proses dimana sel-sel karsinoma menyebar ke organ lain melalui pembuluh darah disebut metastasis.¹²

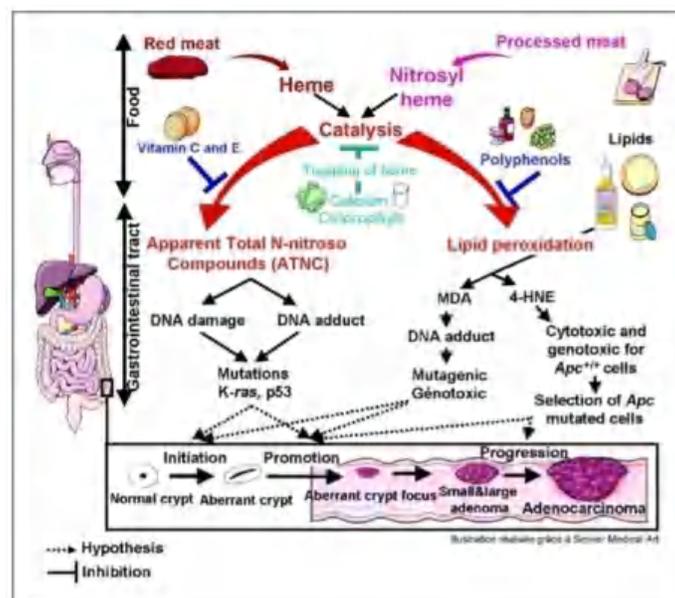
II.3 Penyebab Faktor Risiko KKR dalam Patogenitasnya



asi faktor predisposisi genetik dan lingkungan biasanya menyebabkan kanker jika kesehatan berkontribusi pada sekitar 20% kasus. Poliposis adenomatosa

familial merupakan sindrom predisposisi turunan utama, kanker kolorektal nonpolyposis herediter, dan jenis tumor lain dengan riwayat keluarga. Faktor lingkungan menyumbang 80% kasus. Faktor tersebut termasuk diet rendah serat, sayuran, dan folat dan tinggi lemak, daging merah; konsumsi alkohol dalam jumlah banyak; pekerjaan menetap (tidak bergerak); dan merokok.¹

Meskipun kanker kolorektal dapat muncul pada waktu yang berbeda dan untuk alasan yang berbeda, mereka berbagi jalur akankerk yang umum dari epitel normal melalui polip ke karsinoma. Dalam proses ini sejumlah perubahan genetik diamati, termasuk inaktivasi gen penekan tumor dan aktivasi onkogen spesifik. Beberapa penelitian telah menunjukkan mutasi p53, adenomatous polyposis coli (APC), k-ras dan / atau perubahan protein seperti APC dan ketidakstabilan mikrosatelit DNA atau hilangnya heterozigositas. Mutasi muncul sebagai kanker kanker germline yang diturunkan atau muncul dalam sel somatik akibat kerusakan lingkungan, yang terus berkontribusi pada perkembangan tumor usus besar.¹



Gambar 1. Mekanisme daging merah menyebabkan KKR¹



Optimized using
trial version
www.balesio.com

II.2.1 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Beberapa faktor risiko dikaitkan dengan kejadian KKR. Faktor-faktor yang tidak dapat dikendalikan oleh seseorang termasuk usia dan faktor keturunan. Selain itu, sejumlah besar faktor risiko lingkungan dan gaya hidup mungkin memainkan peran penting dalam pengembangan KKR, seperti yang tertera dibawah ini.

a. Usia

Kemungkinan diagnosis KKR meningkat setelah usia 40 tahun, meningkat secara progresif dari usia 40 tahun, meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Lebih dari 90% kasus kanker kolorektal terjadi pada orang berusia 50 atau lebih. Angka kejadian lebih dari 50 kali lebih tinggi pada orang yang berusia 60 sampai 79 tahun dibandingkan mereka yang lebih muda dari 40 tahun. Namun, KKR tampaknya meningkat di antara orang-orang yang lebih muda. Faktanya, di Amerika Serikat, KKR adalah salah satu dari 10 kanker yang paling sering didiagnosis di antara pria dan wanita berusia 20 hingga 49 tahun^{1,10}

b. Riwayat pribadi polip adenomatosa

Polip neoplastik kolorektal, yaitu adenoma tubular dan vili, merupakan lesi prekursor KKR. Risiko seumur hidup untuk mengembangkan adenoma kolorektal hampir 19% pada populasi AS. Hampir 95% kanker kolorektal sporadis berkembang dari adenoma ini. Individu dengan riwayat adenoma memiliki peningkatan risiko terkena kanker kolorektal, dibandingkan individu yang tidak memiliki riwayat adenoma. Periode laten yang lama, diperkirakan 5 sampai 10 tahun, biasanya diperlukan untuk perkembangan keganasan dari



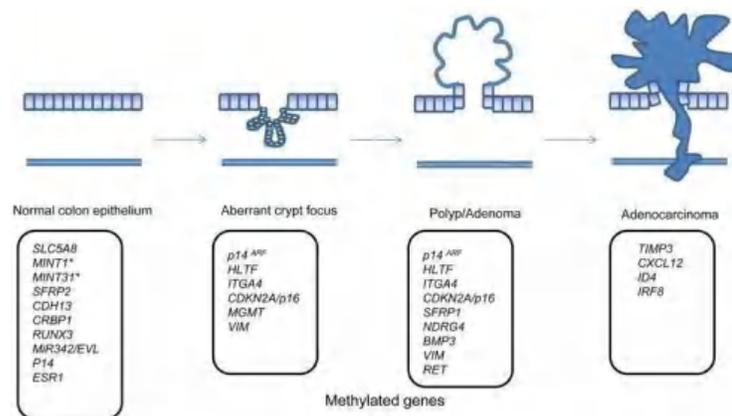
eksi dan pengangkatan adenoma sebelum transformasi maligna dapat
isiko KKR^{1,10}

c. Riwayat pribadi IBD

Kolitis ulserativa dan penyakit Crohn biasanya digambarkan sebagai penyakit radang usus (IBD). Kolitis ulserativa menyebabkan peradangan pada mukosa kolorektal dan rektum. Penyakit Crohn menyebabkan radang yang penuh kesehatan dinding usus dan mungkin melibatkan bagian manapun dari saluran pencernaan dari mulut ke anus. Kondisi ini meningkatkan risiko keseluruhan individu terkena kanker kolorektal. Risiko relatif KKR pada pasien dengan penyakit radang usus telah diperkirakan antara 4 sampai 20 kali lipat^{1,10}

d. Riwayat Keluarga KKR atau Polip Adenomatosa

Mayoritas kasus KKR terjadi pada orang tanpa riwayat keluarga KKR atau penyakit yang mempengaruhi. Hingga 20% orang yang mengembangkan KKR memiliki anggota keluarga lain yang pernah terkena penyakit ini. Orang dengan riwayat KKR atau polip adenomatosa pada satu atau lebih kerabat tingkat pertama berada pada peningkatan risiko. Alasan untuk peningkatan risiko tidak jelas, tetapi kemungkinan karena gen yang diturunkan, faktor lingkungan bersama, atau beberapa kombinasi dari semuanya^{1,10}



Gambar 2. Patofisiologi polip edema menjadi KKR¹¹



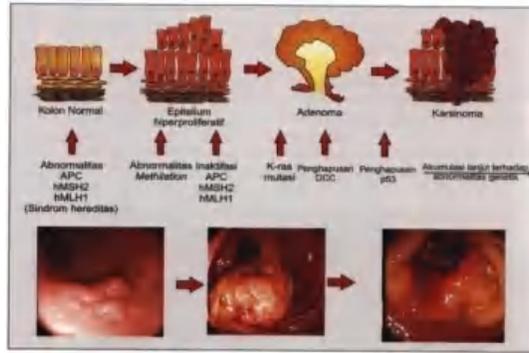
genetik yang diwarisi

Sekitar 5 hingga 10% kanker kolorektal adalah konsekuensi dari kondisi keturunan yang diketahui. Kondisi bawaan yang paling umum adalah FAP dan HNPCC, juga disebut sindrom Lynch. Gen yang bertanggung jawab atas bentuk-bentuk KKR yang diwariskan ini telah diidentifikasi. HNPCC dikaitkan dengan mutasi pada gen yang terlibat dalam jalur perbaikan DNA, yaitu gen MutL homolog 1 (MLH1) dan MutS protein homolog 2 (MSH2), yaitu mutasi yang bertanggung jawab pada individu dengan HNPCC. FAP disebabkan oleh mutasi pada gen penekan tumor APC. Risiko seumur hidup KKR pada orang dengan mutasi terkait HNPCC yang diakui mungkin setinggi 70 sampai 80%, dan usia rata-rata saat didiagnosis pada pertengahan 40-an. Mutasi MLH1 dan MSH2 juga terkait dengan peningkatan risiko relatif beberapa jenis kanker lainnya, termasuk beberapa keganasan ekstrakolorektal, yaitu kanker rahim, lambung, usus halus, pankreas, ginjal, dan uretra. FAP menyumbang kurang dari 1% dari semua kasus KKR.^{1,10}

II.2.2 Faktor Risiko Lingkungan

Kanker kolorektal secara luas dianggap sebagai penyakit lingkungan termasuk faktor budaya, sosial, dan gaya hidup. Dengan demikian, KKR adalah salah satu kanker utama yang penyebabnya dapat dimodifikasi dapat segera diidentifikasi, dan sebagian besar kasus secara teoritis dapat dicegah. Bukti risiko lingkungan berasal dari studi tentang hibah dan keturunannya. Misalnya, di antara keturunan migran Eropa selatan ke Australia dan migran Jepang ke Hawaii, risiko KKR meningkat dibandingkan dengan populasi di negara asal.^{1,10}

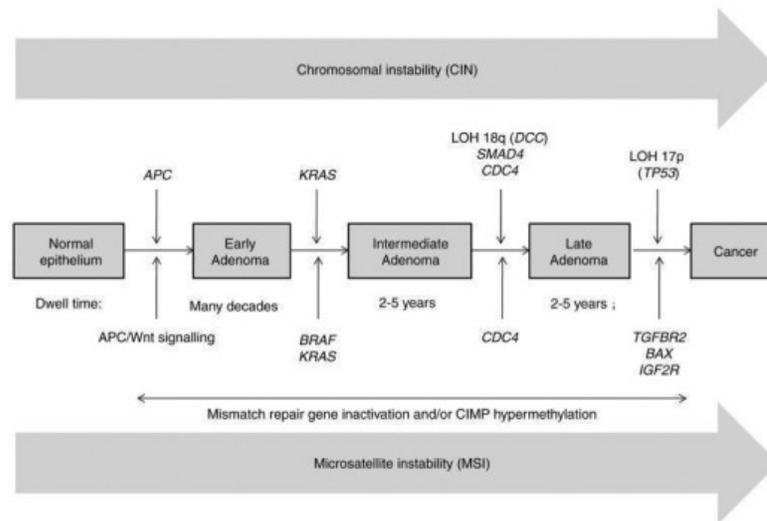




Gambar 3. Perjalanan Karsinoma Kolorektal¹⁰

II.3 Jalur Molekuler Kanker Kolorektal

Ketidastabilan genom merupakan ciri penting yang mendasari kanker kolorektal. Mekanisme patogen yang mengarah pada situasi ini dapat diklasifikasikan dalam tiga jalur berbeda, yaitu ketidakstabilan kromosom (CIN), ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) dan fenotipe metilator pulau CpG (CIMP).¹⁰



Gambar 4. Jalur molekuler KKR¹¹

II.3.1 Jalur CIN



Jalur CIN, yang juga dianggap sebagai jalur klasik karena mewakili penyebab hingga 90% dari semua kasus KKR, ditandai dengan ketidakseimbangan dalam jumlah kromosom yang menyebabkan tumor aneuploid dan tumor hilangnya heterozigositas (LOH). Mekanisme yang mendasari CIN termasuk perubahan dalam segregasi kromosom,

disfungsi telomer dan respon kerusakan DNA, yang mempengaruhi gen kritis yang terlibat dalam pemeliharaan fungsi sel yang benar, seperti *APC* , *KRAS* , *PI3K* dan *TP53* . *APC* mutasi menyebabkan translokasi β -kankertenin ke nukleus dan mendorong transkripsi gen yang terlibat dalam tumor dan invasi, sedangkan mutasi pada *KRAS* dan *PI3K* menyebabkan

aktivasi MAP kinase yang konstan, sehingga meningkatkan proliferasi sel. Akhirnya, mutasi loss-of- function di *TP53* , yang mengkodekan untuk p53, pos pemeriksaan siklus-sel utama, menyebabkan entri yang tidak terkontrol dalam siklus sel^{12,13}

II.3.2 Jalur MSI

Jalur ketidakstabilan Mikrosatelit disebabkan oleh fenotipe yang hipermutatif karena hilangnya mekanisme perbaikan DNA. Kemampuan untuk memperbaiki rantai DNA pendek atau pengulangan tandem (dua sampai lima pengulangan pasangan basa) menurun pada tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit; Oleh karena itu, mutasi cenderung terakumulasi di wilayah tersebut. Mutasi ini dapat mempengaruhi daerah non-pengkodean serta pengkodean mikrosatelit, dan tumor berkembang ketika kerangka pembakankeran onkogen atau gen penekan tumor yang dikodifikasi dalam mikrosatelit diubah. Hilangnya ekspresi mismatch repair genes (MMR) dapat disebabkan oleh kejadian spontan (hipermetilasi promotor) atau mutasi germinal seperti yang ditemukan pada sindrom Lynch. Tumor ini terutama diploid dan memiliki lebih sedikit LOH. Gen yang bermutasi pada tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit termasuk *MLH1* , *MSH2* , *MSH6* , *PMS1* dan *PMS2*. Secara umum, tumor MSI



osis yang lebih baik daripada tumor sporadis^{12,13}

MP

stabilan epigenetik, yang bertanggung jawab atas fenotipe metilator pulau

CpG, adalah ciri umum lain di KKR. Karakteristik utama tumor CIMP adalah hipermetilasi promotor onkogen, yang menyebabkan pembungkaman genetik dan hilangnya ekspresi protein. Genetika dan epigenetik tidak eksklusif dalam kanker kolorektal, dan keduanya bekerja sama dalam perkembangannya, dengan lebih banyak peristiwa metilasi daripada mutasi titik yang sering ditemukan. Salah satu contoh efek gabungan dari genetika dan epigenetik dalam proses perkembangan kanker kolorektal adalah adanya mutasi *BRAF* serta ketidakstabilan mikrosatelit di banyak tumor CIMP.^{12,13}

II.3.4 Kromosom 18q

Kehilangan alel pada kromosom 18q terdeteksi di ~ 70% dari KKR primer pada proses karsinogenik lanjut, dan dianggap sebagai penanda prognosis yang buruk untuk kelangsungan hidup pada pasien dengan KKR. Frekuensi tinggi penghapusan alel yang melibatkan kromosom 18q menunjukkan adanya kandidat gen penekan tumor yang inaktivasinya dapat berperan penting dalam KKR, termasuk *DCC*, *SMAD2* dan *SMAD4*. *DCC*, terletak di pita kromosom 18q21.2, yang mengkode komponen reseptor neutrin-1, diusulkan sebagai gen penekan tumor yang diduga. Namun, banyak data yang dilaporkan tentang hilangnya dan inaktivasi *DCC* bersifat tidak langsung dan gagal memberikan bukti konklusif bahwa *DCC* berfungsi sebagai gen penekan tumor. Lebih lanjut, sepanjang pengetahuan kami, tidak ada bukti bahwa mutasi germline dari *DCC* berperan dalam kanker yang diturunkan; dan beberapa mutasi somatik di *DCC* telah dilaporkan di KKR. Kehadiran dua gen penekan tumor mapan lainnya, *SMAD2* dan *SMAD4* di daerah kerugian juga



gsi *DCC* sebagai gen penekan tumor^{12,13}

ya, gen *SMAD2* dan *SMAD4* terlokalisasi di 18q21.1, wilayah kehilangan

KKR. Gen *SMAD* ini mengkodekan transduser sinyal hilir untuk

mentransformasikan faktor pertumbuhan- β (*TGF* - β), dan perubahannya dapat memberikan resistensi terhadap *TGF*- β dan berkontribusi pada tumorigenesis. *SMAD4* diidentifikasi menjadi tidak aktif pada ~ 60% kanker pankreas. Namun frekuensi *SMAD4* dan *SMAD2* mutasi somatik relatif rendah di KKR. Namun demikian, daerah kehilangan yang lebih kecil, yang mengecualikan *SMAD2* dan *SMAD4*, telah dilaporkan pada kanker skuamosa kepala dan leher. Selain itu, ekspresi gen mereka dipertahankan di KKR dengan LOH 18q. Secara keseluruhan, pengamatan ini menunjukkan bahwa *SMAD2* dan *SMAD4* tidak mungkin menjadi target kromosom 18q mayor untuk inaktivasi di KKR, dan bahwa gen penekan tumor lain selain gen *DCC* dan *SMAD* mungkin menjadi target hilangnya kromosom 18q¹²

II.3.5 APC/Beta-kankertenin

Aktivasi jalur pensinyalan Wnt melalui mutasi APC, sebuah gen penekan tumor multi-fungsi pada 5q22.2, sangat penting dan kejadian paling awal dalam perkembangan KKR. Protein APC adalah komponen kunci dari kompleks penghancuran β -kankertenin yang terlibat dalam degradasi dan penekanan jalur pensinyalan Wnt / β -kankertenin. APC mutan mengganggu pembentukan kompleks penghancur yang mengarah ke stabilisasi dan akumulasi protein β -kankertenin di sitoplasma. Protein β -kankertenin yang terakumulasi ditranslokasi ke inti sel di mana ia membentuk kompleks dengan TCF / LEF, dan menginduksi aktivasi berlebihan dari efektor hilir Wnt yang, pada gilirannya, mempromosikan proliferasi, migrasi, invasi dan metastasis sel kanker. Hasil yang samajuga



1 mutasi pada β -kankertenin dan AXIN2, tetapi pada tingkat yang lebih snya, mutasi di AXIN2 telah dilaporkan di KKR hanya dengan MSI¹²

APC atau kehilangan alel telah diidentifikasi pada ~ 90% pasien dengan KKR.

Mutasi germline di APC bertanggung jawab atas FAP, sementara mutasi somatik dan / atau penghapusan alel APC dijelaskan dalam KKR sporadic. The APC gen juga dapat epigenetikankerlly tidak aktif melalui hypermethylation promotor yang telah diidentifikasi dalam 18% dari primer colorectal kanker carcinoma dan adenoma kasus¹²

II.3.6 TP53

TP53 adalah gen penekan tumor yang terletak di lengan pendek kromosom 17, yang biasanya hilang pada karsinoma kolorektal. *TP53* telah didefinisikan sebagai 'penjaga genom' karena ia mengkodekan faktor transkripsi yang mengatur transkripsi ratusan gen yang terlibat dalam proses yang berbeda, termasuk perbaikan DNA, penangkapan siklus sel, penuaan, apoptosis, dan metabolisme sebagai respons terhadap berbagai proses. sinyal stres. Pada kerusakan DNA, misalnya, *TP53* menginduksi penangkapan siklus sel pada fase G₁ atau G₂, atau memicu apoptosis ketika kerusakan terlalu parah dan tidak dapat diperbaiki. Kehilangan *TP53* fungsi, oleh karena itu, berkontribusi pada penyebaran DNA yang rusak ke sel anak¹²

Perubahan *TP53* adalah ciri khas tumor manusia, dan status mutasi *TP53* dikaitkan dengan perkembangan dan hasil KKR sporadis. Khususnya, hilangnya fungsi *TP53* telah dilaporkan pada 50-75% kasus KKR, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan adenoma, yang menunjukkan perannya dalam transisi dari adenoma ke karsinoma. Sampai saat ini, mayoritas mutasi *TP53* yang dilaporkan di KKR adalah mutasi missense yang menggantikan GC dengan AT. Liu dan Bodmer telah menganalisis mutasi *TP53* dalam 56 baris sel KKR, dan melaporkan frekuensi yang relatif tinggi dari *TP53* (), di mana mutasi missense menyumbang 47,83% dan mutasi titik yang isisi di situs CpG menyumbang 37,5%. Mutasi ini membuat protein tidak aktif



dengan waktu paruh panjang yang tidak normal yang dapat dideteksi dengan imunohistokimia¹²

II.3.7 KRAS

KRAS gen milik RAS keluarga gen yang terlibat dalam jalur sinyal yang mengatur proliferasi sel, diferensiasi atau kelangsungan hidup. KRAS adalah protein pengikat GTP / GDP yang terikat membran dengan aktivitas GTPase intrinsik dan diekspresikan disebagian besar sel manusia. Peralihan antara keadaan aktif terikat GTP dan keadaan terikat PDB tidak aktif diatur oleh protein pengaktif GTPase dan faktor pertukaran nukleotida guanin. Mutasi KRAS mengganggu aktivitas GTPase intrinsik KRAS , menyebabkan akumulasi dari KRAS protein pada keadaan aktif terikat GTP, akhirnya menghasilkan aktivasi konstitutif dari jalur pensinyalan proliferaatif hilir¹³

Mutasi onkogenik dalam gen RAS telah diidentifikasi pada ~ 30% dari semua tumor manusia (73), di mana mutasi pada KRAS terhitung ~ 85%, NRAS proto- onkogen GTPase (NRAS) untuk ~ 15%, dan HRas proto-onkogen GTPase (HRAS) untuk <1%. Frekuensi mutasi KRAS yang tinggi dan kemunculannya pada tahap yang relatif awal dalam perkembangan tumor menunjukkan peran penyebab KRAS dalam tumorigenesis manusia. Beberapa penelitian telah melaporkan hubungan antara mutasi KRAS , dan prognosis KKR yang buruk, dan paru dan metastasis hati. Sebaliknya, beberapa penelitian lain melaporkan bahwa KRAS mutasi adalah prediktor independen yang kuat bertahan hidup pada pasien



Temuan kontradiktif ini dapat dijelaskan oleh perbedaan dalam distribusi spesifik , stadium saat diagnosis atau karakteristik lainnya. KRAS mutasi telah i penanda prediktif penting dari resistensi reseptor anti-faktor pertumbuhan

epidermal (EGFR) agen, termasuk panitumumab dan cetuximab¹⁴

Mengaktifkan mutasi KRAS telah diidentifikasi pada 35-45% kasus KKR, dan terutama terjadi pada kodon 12 dan 13. Perubahan yang paling sering diamati pada kodon ini adalah substitusi glisin untuk aspartat (p.G12D, p.G13D). Tingkat mutasi NRAS ,sebaliknya, lebih rendah (1-3%) dan mengaktifkan mutasi HRAS belum terdeteksi di KKR. Sebelumnya, pyrosequencing KRAS, BRAF dan subunit katalitik fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase α mengungkapkan bahwa 53,8% pasien menunjukkan mutasi KRAS pada kodon 12 atau 13, dimana 57,9% adalah c.38G> A(pG13D), dan 22,2% adalah c35G> Mutasi T (p.G12V) ¹⁴

KRAS adalah salah satu gen pertama yang diidentifikasi sebagai onkogen di CRC. Deteksi mutasi KRAS telah muncul sebagai metode penilaian penting untuk pasien dengan CRC karena nilai klinisnya dalam memprediksi prognosis dan resistensi terhadap terapi yang ditargetkan. Mutasi KRAS sering ditemukan di ekson 2, 3, dan 4, dengan mutasi KRAS ekson 2 yang paling umum, terhitung 81-96% dari semua mutasi KRAS, 4-19% sisanya terletak pada ekson KRAS 3 dan 4. Meskipun frekuensi mutasi pada ekson KRAS 3 dan 4 lebih rendah, mereka tidak boleh diabaikan mengingat prevalensi CRC yang tinggi. Saat ini, mutasi pada ekson 2 KRAS secara rutin diuji untuk CRC metastatik di sebagian besar klinis institusi, dan identifikasi mutasi tersebut telah banyak dilaporkan terkait dengan prognosis yang buruk dan resistensi terhadap terapi anti-epidermal growth factor receptor (EGFR). . Sebaliknya, mutasi pada ekson 3 dan ekson 4 KRAS tidak diuji secara luas karena tingkat mutasinya yang rendah. Dengan demikian, nilai prognostik mutasi pada



/4 masih belum jelas, dan pasien yang menyimpan mutasi KRAS pada ekson biasanya digabungkan menjadi satu kelompok untuk memenuhi persyaratan analisis. Selanjutnya, tidak ada konsensus yang dikankerpai pada gambaran

klolikopatologis dan prognosis pasien dengan mutasi KRAS pada ekson 3 atau ekson 4.⁵

Gen KRAS berada di lengan pendek kromosom 12, di p12.1, dan tersusun atas 46.148 nukleotida yang terbagi menjadi enam ekson. Sebaliknya, gen NRAS berada di 1p13.2 dari kromosom 1 dan terdiri dari tujuh ekson yang tersebar di 12.431 nukleotida. Dari tiga isoform RAS manusia, KRAS (Kirsten ras atau Ki-ras) adalah onkogen yang paling sering bermutasi di mCRC, dari mana kodon 12 dan 13 dari ekson kedua dan 61 dari ekson ketiga telah ditemukan bermutasi pada sekitar 40-50% tumor, dengan kira-kira 85-90% mutasi terjadi pada kodon 12 dan 13. Mutasi melibatkan kodon 61 pada ekson ketiga dan kodon 146 pada ekson keempat KRAS gen juga telah dijelaskan, dengan frekuensi mulai dari 1 sampai 6,6%. Sekitar 10% dari tumor negatif KRAS yang tersisa telah ditemukan bermutasi, sebagian besar dalam kodon NRAS 6114.⁵

Mutasi pada protein RAS terjadi secara luas pada kanker manusia. Didorong oleh konfirmasi mutasi KRAS sebagai biomarker prediktif respon terhadap terapi bertarget reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), uji klinis terbatas untuk mutasi jalur RAS baru-baru ini diadopsi. Kami melakukan analisis genom multiplatform untuk mengkarakterisasi, dengan cara yang tidak bias, signifikansi biologis, biokimia, dan prognostik dari perubahan jalur Ras pada tumor kolorektal dan keganasan tumor padat lainnya. Mutasi pada ekson 4 KRAS ditemukan terjadi secara umum dan untuk memprediksi hasil klinis yang lebih baik pada pasien dengan kanker kolorektal rektum. Mutasi ekson 4 KRAS, yang semuanya diidentifikasi pada residu asam amino K117 dan



n dengan tingkat RAS yang terikat GTP yang lebih rendah dalam model si yang sama ini juga sering disertai dengan konversi menjadi homozigositas n jumlah salinan gen, pada tumor manusia dan garis sel tumor. Model-model an mutasi ekson 4 KRAS menunjukkan protein teraktivasi-mitogen/ sinyal

ekstraseluler yang mengatur ketergantungan kinase kinase dan resistensi terhadap agen yang ditargetkan EGFR. Temuan kami menunjukkan bahwa mutasi RAS bukanlah variabel biner pada tumor, dan bahwa keragaman dalam alel mutan dan variabilitas dalam gen salinan juga dapat berkontribusi pada heterogenitas hasil klinis yang diamati pada pasien kanker. Hasil ini juga memberikan alasan untuk pengujian KRAS yang lebih luas di luar alel hotspot paling umum di ekson 2 dan 3.⁶

II.4 Implikasi Klinis Pemahaman Jalur Molekuler Kanker Kolorektal

Prognosis dan pilihan terapeutik untuk pasien KKR dikaitkan dengan tahap di mana mereka pertama kali didiagnosis. Sementara KKR tahap awal sering disembuhkan dengan pembedahan saja, KKR yang lebih lanjut atau metastatik umumnya memerlukan kemoterapi tambahan atau terapi target, baik sendiri atau sebagai pengobatan kombinasi. Deteksi dini KKR menjadi penting untuk mengurangi insidensi dan mortalitas penyakit. Lebih lanjut, karena heterogenitasnya, manfaat dari kemoterapi adjuvan untuk pasien KKR stadium II dan III sangat bervariasi. Dengan demikian, mengidentifikasi penanda prognostik molekuler yang mampu mengenali pasien dengan KKR lebih mungkin untuk kambuh atau mendapat manfaat dari kemoterapi adjuvan dapat meningkatkan prognosis dan membantu dalam pemilihan terapi yang sesuai, dan selanjutnya hasil umum.¹²

Sekarang secara luas diketahui bahwa perubahan tertentu pada tingkat molekuler mendukung onset KKR, progresi dan metastasis. Beberapa mutasi yang diketahui dianggap



hasil akhir pasien yang lebih buruk dan / atau kegagalan respons terhadap . Pasien dengan mutasi TP53 yang tidak aktif , misalnya, berada pada risiko kematian dibandingkan dengan rekan mereka, tetapi mutasi ini tampaknya mempengaruhi hasil kemoterapi. Namun, adanya mutasi KRAS somatik telah dianggap

sebagai prediktor resistensi terhadap terapi anti-EGFR. Demikian status KRAS mutasi. Saat ini digunakan dalam pengaturan klinis untuk memprediksi efektivitas terapeutik KKR sebelum kemoterapi untuk menghindari efek yang tidak diinginkan dan biaya medis. APC adalah gen lain yang umumnya terpengaruh yang mutasinya umumnya muncul pada tahap awal perkembangan KK. Khususnya, risiko KKR untuk pasien dengan FAP, yang dimulai dengan mutasi germline pada satu alel gen APC adalah ~ 100% pada usia 40 tahun. Oleh karena itu, mutasi APC dianggap sebagai penanda diagnostik yang baik untuk mengidentifikasi individu yang berisiko terkena KKR.¹²

Mayoritas (~ 75%) KKR dengan MSI adalah kasus sporadis yang disebabkan oleh hilangnya aktivitas MMR DNA akibat metilasi promotor gen MLH1, sedangkan 25% kasus lainnya diklasifikasikan sebagai sindrom Lynch yang disebabkan oleh mutasi germline pada gen MMR (Gambar 2). Umumnya, MSI terdeteksi di awal kehidupan pada pasien dengan sindrom Lynch (<50 tahun) dibandingkan dengan kasus sporadis (> 65 tahun). Secara khusus, KKR dengan MSI lebih mungkin terjadi di kolorektal proksimal. Bukti menunjukkan bahwa MSI adalah biomarker prognostik yang menguntungkan untuk KKR. Namun, peran prediktifnya untuk respons terhadap agen kemoterapi, termasuk 5-fluorouracil (5-FU) bertentangan. Beberapa penelitian menunjukkan kurangnya manfaat kemoterapi adjuvan berbasis 5-FU pada pasien KKR dengan tumor MSI, sementara yang lain melaporkan efek menguntungkan. Des Guetz et al melakukan meta-analisis yang melibatkan 3.690 pasien dari tujuh penelitian berbeda, dan melaporkan bahwa kemoterapi memiliki efek



tidak ada perbedaan yang signifikan di antara MSS, tetapi tidak pada pasien MSI-H. Selain itu, tingkat harapan hidup pasien MSI-H yang lebih baik lebih disebabkan oleh prognosis yang lebih baik daripada manfaat kemoterapi. Temuan ini menyarankan bahwa MSI dapat digunakan sebagai penanda prediktif kemoresistensi dan bahwa pasien dengan KKR dengan

MSI dapat terhindar dari pengobatan adjuvan. Status MSI di antara pasien dengan KKR, dengan demikian, sangat berharga dalam prognosis dan terapi KKR, dan harus dievaluasi secara menyeluruh dengan melakukan analisis reaksi berantai polimerase menggunakan panel Bethesda dan / atau pewarnaan imunohistokimia untuk protein DNA MMR, termasuk MLH1 dan MSH2, untuk berkontribusi dalam pengambilan keputusan pengobatan terkait pemberian kemoterapi.¹²

Beberapa kelompok telah menggunakan profil ekspresi gen untuk mengklasifikasikan KKR, dan untuk mengidentifikasi gen yang terkait dengan prognosis dan prediksi hasil penyakit. De Sousa et al menggunakan strategi klasifikasi tanpa pengawasan yang melibatkan > 1.100 orang dengan kanker usus besar dan mendefinisikan tiga subtipe utama kanker usus besar. Dua subtipe dikaitkan dengan dua subset kanker usus besar yang dikarakterisasi dengan baik, yaitu kelompok CIN dan MSI. Subtipe ketiga sebagian besar adalah MSS dan sebagian tumpang tindih dengan kelompok CIMP, dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan resistansi terhadap terapi anti-EGFR. Menggunakan pendekatan serupa, Sadanandam et al mendefinisikan enam subtipe KKR yang relevan secara klinis dengan menghubungkan profil ekspresi gen mereka dengan respons klinis yang sesuai terhadap cetuximab. Pasien dengan tumor subtipe mirip batang dan subtipe inflamasi, dengan kelangsungan hidup bebas penyakit yang buruk dan sedang, menunjukkan peningkatan respons terhadap kombinasi regimen kemoterapi FOLFIRI (5-FU dengan irinotekankern) dalam pengaturan adjuvan atau metastasis, sedangkan transit-amplifying- dan goblet. tumor



pe, dengan prognosis yang jauh lebih baik, tampaknya tidak mendapat pengobatan ini. Namun, subtipe penguat transit sensitif cetuximab dan subtipe t tahan cetuximab dapat diobati secara efisien dengan cetuximab atau MET, masing-masing, dalam pengaturan metastasis. Meskipun ada hubungan

yang signifikan antara status MSI dan sub tipe tertentu, sub tipe berbasis tanda tangan transkripsi memungkinkan penyempurnaan yang lebih baik dan memberikan wawasan untuk pengembangan terapi sub tipe spesifik, yang, pada gilirannya, dapat berkontribusi pada manajemen penyakit ini yang lebih efektif.¹²

II.5 Pemeriksaan KRAS

Pemeriksaan molekuler mutasi KRAS saat ini digunakan baik untuk diagnosis dan untuk memprediksi respons terhadap terapi yang ditargetkan. Bahan awal untuk pengujian ini meliputi jaringan *formalin fixed paraffin-embedded* (FFPE), jaringan *frozen section* dan sediaan sitologi. Untuk meningkatkan sensitivitas tes, seringkali ahli patologi terlatih memilih area yang diperkaya tumor dari bagian histologis untuk makro atau mikro sebelum ekstraksi DNA. Saat ini, pada dasarnya semua metode menggunakan PCR dengan primer spesifik untuk memperkuat hotspot mutasi gen KRAS (ekson 2 dan 3) dan kemudian menggunakan teknik hilir yang berbeda untuk membedakan urutan wildtype dari urutan mutan. Teknik umum termasuk metode seperti Sanger sequencing, pyrosequencing, analisis polimorfisme konformasi untai tunggal (SSCP), PCR *real time* dengan analisis kurva *melting* dan PCR spesifik alel, akan dibahas secara singkat di bawah ini.¹⁵

II.5.1 Sanger sequencing

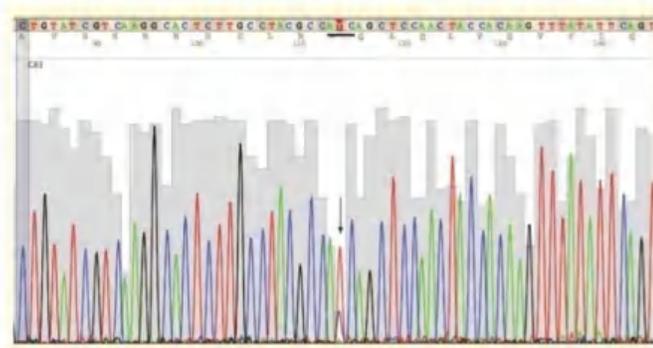
Sanger sequencing dari templat DNA yang diamplifikasi oleh PCR dianggap sebagai standar emas untuk pemeriksaan KRAS. *Sanger sequencing* menggunakan kankerpuran *dideoxynucleoside triphosphates* (dNTPs) dan *dideoxynucleoside triphosphates* (ddNTPs)



el dengan fluoresen untuk menghasilkan fragmen bersarang dengan terminasi sintesis DNA pelengkap. Fragmen yang diperkuat kemudian dipisahkan

foresis gel resolusi tinggi dan urutannya dibakanker saat fragmen melewati

sistem deteksi laser. Sebuah studi menggunakan sekuensing Sanger otomatis untuk pengujian KRAS menemukan bahwa metode ini memiliki sensitivitas rendah untuk subset dari mutasi kodon 12 serta tingkat positif palsu 11,1% dan tingkat negatif palsu 6,1%, terutama saat menguji sampel jaringan FFPE.¹⁵



Gambar 5. Ilustrasi Sanger Sequencing¹⁵

(Sumber: Perincheri, 2015)

II.5.2 Pyrosequencing

Dalam pyrosequencing, sintesis DNA polimerase dari DNA pelengkap dari DNA template imobilisasi dukungan padat dilakukan dengan penambahan jumlah terbatas dNTPs spesifik. Pirofosfat anorganik yang dilepaskan setelah penggabungan basa komplementer mengalami serangkaian reaksi enzimatik yang pada akhirnya menghasilkan sinyal kankerhaya yang dideteksi sebagai punkanker dalam sebuah program. pyrosequencing telah berhasil digunakan dalam pengujian mutasi KRAS pada jaringan yang tertanam parafin dengan batas deteksi kurang dari 5%.¹⁵

II.5.3 High-resolution melting analysis

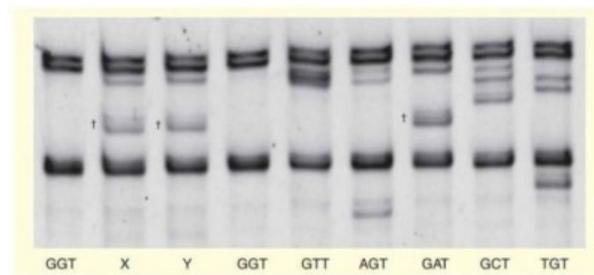


High-resolution melting analysis adalah teknik di mana amplicon DNA didenaturasi secara bertahap pada kisaran suhu tertentu dengan adanya pewarna fluoresen yang berikatan dengan DNA dan memancarkan fluoresensi terang. Intensitas fluoresensi menurun

dengan denaturasi DNA pada suhu yang meningkat dan diplot pada kurva. Mutasi diidentifikasi oleh kurva *melting* yang berbeda dibandingkan dengan amplicon *wild-type*. Dengan sensitivitas yang dilaporkan 5-10% dan biaya rendah, *High-resolution melting analysis* sering direkomendasikan untuk throughput tinggi.¹⁵

II.5.4 Single-strand conformation polymorphism analysis (SSCP)

Di SSCP, wilayah yang diinginkan diperkuat dan DNA-nya kemudian didenaturasi oleh panas dan dengan cepat direnaturasi di atas es dan kemudian pada gel SSCP. Renaturasi yang cepat menyebabkan lipatan DNA untai tunggal. Amplicon mutan mengadopsi struktur sekunder yang berbeda dari DNA tipe liar yang dicerminkan oleh mobilitas yang berbeda pada elektroforesis gel.¹⁵



Gambar 6. SSCP analysis KRAS mutase kodon 12[15]

(Sumber: Perincheri, 2015)

II.5.5 DNA gradient gel electrophoresis

Dalam elektroforesis gel gradien DNA, DNA untai ganda dielektroforesis di bawah kondisi denaturasi ringan. Amplicon mutan mengadopsi konformasi struktural yang berbeda dibandingkan dengan urutan tipe liar, yang tercermin dari mobilitas yang berbeda pada



gel. Mirip dengan SSCP, elektroforesis gel gradien DNA adalah metode baik untuk mutan KRAS, yang memerlukan konfirmasi dengan metode lain. Analisis SSCP, pengurutan selanjutnya diperlukan untuk mengidentifikasi basis

II.5.6 *Allele-specific PCR* dan metode terkait lainnya

PCR spesifik alel bergantung pada prinsip bahwa efisiensi yang digunakan polimerase Taq untuk memulai sintesis DNA pelengkap secara nyata menurun ketika ada ketidakcocokan primer 3'. Prinsip ini digunakan untuk secara selektif memperkuat urutan mutan dari kankermpuran alel. Tingkat amplifikasi yang rendah dari urutan tipe liar bertindak sebagai kontrol internal yang biasanya memiliki nilai siklus ambang batas deteksi yang lebih tinggi daripada urutan mutan. Modifikasi metode PCR spesifik alel meliputi penggunaan probe ScorpionTM, probe asam nukleat peptik dan ko-amplifikasi pada PCR suhu denaturasi rendah (COLDPCR). Probe kalajengking menggunakan primer yang terhubung ke probe dengan fluorofor dan pemadam. Ketika amplifikasi PCR terjadi, probe mengikat ampikon yang menghasilkan pemisahan fluorofor dari quencher yang mengarah ke sinyal fluoresen yang dapat dideteksi. Uji Therascreen berdasarkan prinsip ini adalah satu-satunya kit yang disetujui FDA AS yang saat ini ada di pasar untuk pengujian KRAS. COLD-PCR menggunakan tahap anil menengah yang memungkinkan pembentukan heteroduplex antara DNA mutan dan untai DNA tipe liar. Ketika suhu anil dari PCR berikutnya diturunkan, terjadi denaturasi urutan heteroduplex secara selektif sementara DNA tipe liar tetap beruntai ganda. Ini menghasilkan amplifikasi selektif dari alel mutan yang mungkin awalnya hadir pada frekuensi yang sangat rendah.¹⁵

II.5.7 Metode berbasis hibridasi

Deteksi berbasis hibridisasi telah digunakan untuk membuat array deteksi mutasi KRAS yang dapat mendeteksi beberapa mutan KRAS dengan sensitivitas tinggi. DNA yang



langkah PCR didenaturasi dan dihibridisasi ke probe spesifik yang dalam matriks padat. Salah satu metode berbasis larik tersebut menggunakan

multipleks terbiotinilasi. Setelah hibridisasi dan beberapa langkah pencucian,

konjugat streptavidin-peroksidase ditambahkan. Pada penambahan substrat berikutnya, chemiluminescence di tempat hibridisasi dideteksi menggunakan detektor. Hibridisasi probe kontrol yang digunakan dalam multipleks PCR membantu mengontrol zat yang mungkin mengganggu reaksi PCR. Ketika dilakukan dengan benar, tes berbasis array telah menunjukkan sensitivitas kurang dari 1%. Mereka juga dapat dirangkai untuk mendeteksi spektrum mutasi. Meskipun metode ini memiliki sensitivitas tinggi, namun memiliki kelemahan bahwa probe spesifik menentukan spektrum mutasi yang dapat diuji dalam pengujian.¹⁵

II.6 Golongan Darah ABO

II.6.1 Penggolongan darah ABO

Golongan darah manusia dibagi menjadi beberapa makankerm. Hal ini dapat dilihat dari aglutinogen (antigen) dan aglutinin (antibodi) yang terkandung dalam darah seseorang. Penggolongan darah ini pertama kali ditemukan oleh Dr. Lendsteiner dan Donath dan memperoleh penghargaan Nobel dalam bidang Fisiologi dan Kedokteran pada tahun 1930 untuk jasanya menemukan cara penggolongan darah ABO. Di dalam darah manusia terdapat aglutinogen (antigen) pada eritrosit dan aglutinin (antibodi) yang terdapat di dalam plasma darah. Penemuan diawali dari penelitiannya, yaitu ketika eritrosit seseorang dikankempur dengan serum darah orang lain, maka terjadi penggumpalan (aglutinasi). Tetapi pada orang lain, kankempuran itu tidak menyebabkan penggumpalan darah. Aglutinogen yang terdapat pada eritrosit orang tertentu dapat bereaksi dengan zat aglutinin (antibodi) yang terdapat pada



gen dibedakan menjadi dua yaitu: (1) Aglutinogen A : memiliki enzim glikosil
ig mengandung glutiasetil glukosamin pada rangka glikoproteinnya,

(2)Aglutinogen B: memiliki enzim galaktose pada rangka glikoproteinnya. Aglutinin dibedakan menjadi aglutinin α dan β . Darah seseorang memungkinkan dapat mengandung aglutinogen A saja atau aglutinogen B saja. Tetapi kemungkinan juga dapat mengandung aglutinogen A dan B. Ada juga yang tidak mengandung aglutinogen sama sekali. Adanya aglutinogen dan aglutinin inilah yang menjadi dasar penggolongan darah manusia berdasarkan sistem ABO.⁷

Pewarisan Golongan darah kedua orang tua kepada anak mengikuti hukum Mendel. Setiap gen menempati satu tempat tertentu dalam kromosom yang disebut lokus. Genotip adalah susunan genetik suatu organisme. Suatu sifat diatur oleh pasangan gen pada kromosom makhluk itu. Aktivitas gen-gen itu yang menentukan sifat suatu makhluk hidup. Fenotip adalah penampilan fisik suatu makhluk yang diatur sifat keturunannya. Penampilan fisik suatu makhluk misalnya warna kulit atau warna rambut, merupakan hasil dari aktivitas gen yang mengatur sifat itu. Alel adalah pasangan gen. Sebagai contoh, gen A dan gen a merupakan satu alel, yaitu sepasang gen yang menempati satu lokus tertentu.⁷

Antigen golongan darah ABO pembentukannya diatur oleh gen A,gen B(kromosom 9),dan gen H (kromosom 19). Gen H mengatur konjugasi precursor antigen ABO dengan fucose sehingga terbentuk antigen H. Gen A mengatur konjugasi molekul N-Acetyl galactosamine dengan antigen H sehingga terbentuk antigen A. Gen B mengatur konjugasi D-galactose dengan antigen H sehingga terbentuk antigen B.⁷

Hukum I Mendel menyatakan adanya pemisahan bebas antara dua anggota dari sebuah pasangan gen atau alel dalam pembentukan gamet. Sebagian dari gamet membawa satu alel lain membawa alel yang lain. Dengan demikian satu gamet membawa hanya satu alel untuk setiap lokus gen.⁷



Hukum II Mendel menyatakan adanya prinsip penggabungan bebas. Prinsip

penggabungan bebas terjadi dalam peristiwa perkawinan dengan dua atau lebih sifat. Kedua sifat itu saling berpasangan secara bebas. Sebagai contoh, ada dua sifat beda yang dilambangkan dengan alel A dan a serta B dan b. Individu yang diamati adalah memiliki genotip berupa AaBb dan AaBb. Kedua individu itu dapat membentuk pasangan secara bebas, baik berupa AABB, AABb, aBab dan sebagainya.⁷ Menurut Mandel pembentukan antigen diawasi oleh gen maka segala sifatnya akan diwariskan. Gen A, B, O merupakan pasangan kromosom yang dapat mewariskan kepada keturunannya.⁷

Menurut sistem ABO, golongan darah manusia dibedakan menjadi empat, yaitu sebagai berikut :

No.	Golongan Darah	Keterangan
1	A	Apabila di dalam sel darah seseorang mengandung aglutinogen A dan serumnya mengandung aglutinin β sehingga dapat dirumuskan (A , β)
2	B	Apabila di dalam sel darah seseorang terdapat aglutinogen B , sedangkan dalam serumnya terdapat aglutinin α sehingga dirumuskan (B , α)
3	AB	Apabila di dalam sel darah seseorang terdapat aglutinogen A dan B , sedangkan di dalam serumnya tidak mengandung aglutinin, sehingga dapat dirumuskan (AB , -)
4	O	Apabila di dalam sel darah seseorang tidak terdapat aglutinogen sedangkan dalam serumnya mengandung aglutinin α dan β sehingga dapat dirumuskan (-, α , β).

Tabel 1, Golongan darah Berdasarkan Sistem ABO



A	B	AB

Optimized using
trial version
www.balesio.com

O	O	O, A	O, B	A, B
A	O, A	O, A	O, A, B, AB	A, B, AB
B	O, B	O, A, B, AB	O, B	A, B, AB
AB	A, B	A, B, AB	A, B, AB	A, B, AB

Tabel 2, Pewarisan golongan darah kepada anak berdasarkan hukum mendel

II.6.2 Epidemiologi

Secara umum, golongan darah O adalah yang paling umum dijumpai di dunia, meskipun di beberapa negara seperti Swedia dan Norwegia, golongan darah A lebih dominan. Antigen A lebih umum dijumpai dibanding antigen B. Karena golongan darah AB memerlukan keberadaan dua antigen, A dan B, golongan darah ini adalah jenis yang paling jarang dijumpai di dunia.⁷ Penyebaran golongan darah A, B, O dan AB bervariasi di dunia tergantung populasi atau ras. Salah satu pembelajaran menunjukkan distribusi golongan darah terhadap populasi yang berbeda-beda.⁷

Populasi	O	A	B	AB
Suku pribumi Amerika Selatan	100%	–	–	–
Orang Vietnam	45.0%	21.4%	29.1%	4.5%
Suku Aborigin di Australia	44.4%	55.6%	–	–
Orang Jerman	42.8%	41.9%	11.0%	4.2%
Suku Bengalis	22.0%	24.0%	38.2%	15.7%
Suku Saami	18.2%	54.6%	4.8%	12.4%
Indonesia	45%	24%	25%	6%

Tabel 3, Distribusi Golongan darah ABO didunia



II.6.3 Hubungan Golongan Darah dan Keganasan

Telah banyak penelitian yang dipublikasikan yang menghubungkan golongan darah dan kejadian penyakit termasuk penyakit keganasan. Walaupun hasil dari penelitian tersebut banyak yang kontroversi terutama karena jumlah sampel dan kontrol yang kurang dan karena proses analisa yang salah.⁸

Pada banyak penelitian yang menghubungkan golongan darah dengan keganasan ditemukan Golongan darah A yang signifikan berhubungan dengan keganasan misalnya pada kanker payudara, karsinoma gaster, kanker hepar dan kanker kandung empedu.⁸

Antigen golongan darah ABO tidak hanya ditemukan pada sel darah merah tetapi juga di temukan di epitel sel jaringan tubuh yang lain termasuk kolorektal. Antigen golongan darah dapat ditemukan di seluruh bagian kolorektal fetus dan tidak ditemukan pada bagian distal kolorektal orang dewasa. Pada penelitian yang dilakukan Yuan M dkk di *kankerlifornia*, ditemukan ekspresi antigen golongan darah ABO pada kanker kolorektal distal. Dan pada penelitian yang dilakukan Steven H dkk di *kankerlifornia* juga ditemukan ekspresi antigen golongan darah ABO pada polip kolorektal distal.⁸

Pada penelitian yang dilakukan Genome Wide Association Studies (GWAS) telah menemukan adanya hubungan *Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)* pada lokus darah ABO dengan jumlah serum TNF alfa yang beredar. Dimana diketahui TNF alfa merupakan marker inflamasi yang berhubungan dengan keganasan kolorektal.⁸

Pada penelitian di Karst Karakankerni Hospital, Turkey, yang meneliti tentang hubungan ABO dengan antigen Rh dengan kejadian kanker kolorectal yang melibatkan etiologis. Hasil menunjukkan bahwa prevalensi golongan darah A dan B serta positifan secara signifikan lebih tinggi diantara pasien CRC. Meskipun



merupakan studi arsip, itu merupakan retrospektif desain, yang merupakan kelemahan dalam hal bukti. Antigen golongan darah ABO ditemukan oleh Karl Landsteiner pada tahun 1901. Antigen golongan darah ABO dikodekan dalam kromosom 9q34. Meskipun antigen ini adalah komponen biokimia dari membran eritrosit, mereka juga telah diidentifikasi dalam sel mukosa gastrointestinal. Ada sebuah hipotesis menarik tentang hubungan patofisiologis antara golongan darah ABO dan keganasan. Diregulasi aktivitas enzim glikosiltransferase A, dan glikosiltransferase B, yang bertanggung jawab untuk sel pensinyalan dan adhesi antar sel yang diperantarai membran selama respon imun, dapat meningkatkan kadar plasma factor von Willebrand, sehingga mengarah ke angiogenesis, apoptosis, dan tumor genesis. Selain itu, asosiasi ditunjukkan antara antigen ABO dan tumor necrotizing factor α , E-selectin, dan adhesi molekul antar sel, juga mendukung hipotesis bahwa pengaruh alel ABO pembentukan dan penyebaran keganasan. Sejalan dengan mekanisme patofisiologia ini, pertama menunjukkan hubungan antara kanker lambung dan golongan darah A antigen Rh pada tahun 1953.⁸

Langkah pertama ini mengarah pada teori bahwa antigen golongan darah bisa menjadi factor predisposisi dalam banyak jenis keganasan dan terus membimbing studi baru dibidang ini bahkan hari ini.⁸

Pada jurnal Asia-Fasifik “ABO dan Rh Blood Groups and Risk of Colorectal Adenocarcinoma”. Diskusi Gen ABO manusia terletak di kromosom 9q34.1-q34.2. Ada tiga bentuk alel utama, A, B, dan O. Produk gen utama adalah glikosiltransferase.



h ABO ditentukan oleh gugus karbohidrat, antigen A dan B, pada antibodi i-B dalam serum. Namun, Antigen ABO juga diekspresikan pada permukaan sel, seperti sel epitel. Perubahan pada struktur karbohidrat permukaan sel seperti golongan darah ABH dapat mengubah interaksi sel-sel dan matriks ekstraseluler

yang mungkin penting untuk perkembangan tumor. Perubahan antigen ABO / Lewis dikaitkan dengan transformasi ganas di beberapa neoplasma. Meneliti secara imunohistokimia ekspresi golongan darah ABO isoantigen dan Lewis terkait antigen karbohidrat dibandingkan sesuai dengan karakteristik seluler tumor. Studi mereka mengungkapkan bahwa isoantigen A dan siayl Lex dikaitkan dengan tumor tipe-pertumbuhan (tipe NPG) nonpolypoid dan tumor ini lebih cenderung mengembangkan metastasis kelenjar getah bening.⁸

Kemungkinan hubungan antara golongan darah ABO dan risiko beberapa keganasan epitel, termasuk kanker pankreas dan kanker lambung telah dilaporkan sebelumnya melaporkan hubungan antara kanker lambung dan golongan darah ABO pada 1950-an. Frekuensi golongan darah A lebih besar dan O lebih rendah pada pasien dengan kanker lambung daripada populasi normal. Distribusi golongan darah A dan O adalah 44,8% dan 44,5% pada pasien dengan kanker lambung dan 39,8% dan 48,6% masing-masing pada kelompok kontrol. Setelah penelitian ini, meneliti hubungan golongan darah dengan CRC, payudara dan bronkus tetapi mereka tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan golongan darah ABO (Aird et al., 47% tetapi mereka tidak mengamati perbedaan dalam distribusi A dibandingkan non-A pada pasien dengan kanker lambung dan CRC.⁹

KRAS (Kirsten rat sarcoma) adalah proto-onkogen yang terletak pada kromosom 12 dan pengkodean protein yang terlibat dalam proliferasi sel normal dan transduksi sinyal.

Mutasi KRAS, terutama dalam kodon 12 atau 13, telah dilaporkan pada hampir setengah



RC. Sejauh pengetahuan kami, ini adalah analisis pertama golongan darah

AS pada pasien dengan CRC. Dalam penelitian kami, kami tidak menemukan

ra status KRAS dan golongan darah ABO dan faktor Rh. Singkatnya,

penelitian saat ini mengungkapkan bahwa golongan darah bukan O dikaitkan dengan risiko CRC. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut dengan jumlah pasien yang lebih besar diperlukan untuk mendefinisikan mekanisme dimana golongan darah ABO dapat mempengaruhi risiko CRC dan dapat mengklarifikasi peran golongan darah dalam populasi ini.⁹

Pada *British Journal of Cancer* tahun 2014. Selama beberapa dekade, peran antigen golongan darah ABO dalam perkembangan kanker telah dicurigai, dan penyelidikan sebelumnya telah menkankertat hubungan antara golongan darah ABO dan risiko keganasan.⁹

Namun, hingga saat ini, hubungan antara golongan darah dan kelangsungan hidup kanker usus belum berkembang dengan baik. Berdasarkan etiologi yang unik, karakteristik pasien, golongan darah, modalitas pengobatan yang seragam, dan lama waktu tindak lanjut, penelitian ini adalah yang pertama untuk mengidentifikasi signifikansi prognostik dari golongan darah ABO di antara pasien dengan kanker usus yang resected. Di antara 1.555 kasus kanker usus besar yang diperiksa dalam studi retrospektif dari Pusat Kanker Universitas Sun Yat-Sen ini, kami mengamati kelangsungan hidup yang secara signifikan lebih baik untuk peserta dengan golongan darah AB dibandingkan dengan peserta golongan darah non-AB (golongan darah A, B, dan O). Kelangsungan hidup terburuk diamati untuk peserta dengan golongan darah A, dan kelangsungan hidup menengah diamati untuk peserta dengan golongan darah O dan B. Dengan menggunakan analisis multivariat, hubungan yang signifikan dengan kelangsungan hidup kanker usus ditemukan untuk status



artumor, tumor-node patologis, tahap metastasis, kemoterapi ajuvan, dan golongan darah ABO. Meskipun beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan hubungan

golongan darah ABO dan kelangsungan hidup kanker, hasilnya tidak konsisten. Studi

dari Inggris telah melaporkan kelangsungan hidup yang buruk di antara peserta kanker payudara dengan golongan darah AB atau B atau golongan darah non-O. Sebaliknya, menunjukkan bahwa golongan darah ABO tidak terkait dengan kelangsungan hidup kanker payudara. Perubahan ekspresi antigen ABO pada permukaan sel ganas, dibandingkan dengan epitel normal, telah terlihat untuk berbagai jenis tumor. Spesifisitas Glycosyltransferase memiliki implikasi luas, melampaui mendefinisikan golongan darah ABO. Glycoconjugate adalah mediator penting dari adhesi antar sel dan pensinyalan membran, dua proses yang tidak terpisahkan dari perkembangan dan penyebaran ganas. Selain itu, molekul-molekul permukaan ini dikenali oleh kekebalan inang respon dan mungkin memiliki peran dalam memfasilitasi immunosurveillance untuk sel-sel ganas.⁹

Perubahan pada keadaan inflamasi inang karena antigen golongan darah ABO dapat memberikan mekanisme lebih lanjut untuk menjelaskan hubungan antara golongan darah dan perkembangan kanker usus besar. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara peradangan kronis dan inisiasi ganas. Sebuah studi tentang United Kingdom telah mengungkapkan bahwa dua polimorfisme nukleotida tunggal pada lokus ABO dikaitkan dengan kadar serum necrosis factor-alpha serum, sebuah sitokin inflamasi yang diketahui memodulasi apoptosis sel dan menghambat tumorigenesis (Locksley et al, 2001; Melzer et al, 2008). Selanjutnya, Pare et al (2008) menerbitkan sebuah penelitian yang menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik antara polimorfisme nukleotida tunggal di lokus ABO dan level plasma molekul adhesi antar sel 1, molekul yang secara klasik dikaitkan dengan berfungsinya respons inflamasi (Yang et al, 2005). Baru-baru ini, Barbalic et al (2010) dan Qi



ah mereplikasi temuan ini untuk penanda serum inflamasi lainnya, seperti E-selectin. Hasil ini mengungkapkan kemungkinan bahwa peradangan kronis

terkait dengan inisiasi tumor dan metastasis dan menyarankan mekanisme

potensial tambahan dimana golongan darah ABO dapat mempengaruhi kelangsungan hidup kanker.⁹

Lebih lanjut, hilangnya ekspresi antigen golongan darah dengan transformasi maligna dan perkembangan tumor sedang dipertimbangkan sebagai mekanisme yang memungkinkan untuk hubungan antara golongan darah ABO dan kelangsungan hidup kanker usus besar dalam penelitian kami (Tauchi et al, 1991). Selain itu, hilangnya ekspresi antigen golongan darah A dan B terjadi selama penyembuhan luka (Mackenzie et al, 1977). Dalam beberapa jam setelah cedera, sel-sel epitel yang berdekatan dengan situs luka menunjukkan kehilangan antigen golongan darah. Setelah proses penyembuhan selesai, antigen diekspresikan lagi. Telah dihipotesiskan bahwa hubungan antara hilangnya ekspresi antigen golongan darah dan risiko metastasis sebagian dapat menjelaskan perbedaan yang diamati dalam kelangsungan hidup kanker usus. Memang, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kehilangan ekspresi golongan darah ABH dan / atau antigen Lea dikaitkan dengan tumor yang lebih agresif pada kanker payudara.⁹

Kami mengakui keterbatasan analisis retrospektif kami. Pertama, populasi penelitian kami terdiri dari peserta kuning (populasi Cina), yang agak membatasi generalisasi hasil kami. Oleh karena itu, hasil penyelidikan lebih lanjut termasuk populasi yang lebih beragam (putih / hitam / coklat) dari lembaga lain diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan kami. Selain itu, tidak semua pasien telah melakukan pemindaian tomografi atau pencitraan resonansi magnetik pada dada dan / atau otak pada saat diagnosis, dan ada kemungkinan bahwa beberapa pasien memiliki penyakit asimtomatik pada saat perawatan primer. Namun, ini akan memiliki



if, jika ada, pada kelangsungan hidup.⁹

nya, hasil kami menunjukkan hubungan antara golongan darah ABO dan kelangsungan hidup kanker usus besar. Dibandingkan dengan pasien dengan golongan darah

non-AB (golongan darah A, B, dan O), pasien dengan golongan darah AB lebih cenderung memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik. Dampak golongan darah ABO pada potensi ganas dan prognosis pada pasien dengan kanker usus besar tetap merupakan bidang penelitian yang menarik, yang memerlukan penyelidikan tambahan.⁹

Pada journal The Role of The Histo Blood ABO Grup in kanker

Lebih dari 60 tahun telah berlalu sejak laporan pertama tentang hubungan antara antigen dan antigen histoblood ABO dan meskipun banyak publikasi yang menyelidiki peran ekspresi antigen dalam risiko atau hasil kanker, temuan awal bahwa individu dengan golongan darah A berada pada peningkatan risiko kanker perut didukung oleh meta-analisis baru-baru ini yang menkanker 15.843 kasus dan 1.421.740 kontrol [18]. H. pylori, karsinogen yang dikenal untuk kanker lambung, mematuhi antigen A, yang dapat menjelaskan bagaimana individu dengan golongan darah A mengalami peningkatan risiko. Untuk kanker pankreas, hubungan antara golongan darah non-O dan risiko kanker telah ditetapkan baik melalui golongan darah maupun dengan mengevaluasi SNP rs505922; infeksi oleh H. pylori juga dapat berperan dalam kanker pankreas. mengubah respon inflamasi dari lingkungan mikro dan mempromosikan perkembangan tumor. Data untuk kanker lain kurang jelas, dengan beberapa meta-analisis menemukan asosiasi antara golongan darah non-O dan risiko kanker sementara yang lain tidak menemukan hubungan. Meskipun penelitian prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dapat menentukan apakah ada hubungan antara golongan darah dan kanker, peningkatan pemahaman tentang



kelompok ABO histoblood akan menyediakan mekanisme yang dengannya dapat memengaruhi etiologi tumor. Akhirnya, kita harus mempertimbangkan

ini dapat digunakan secara klinis: risiko yang terkait dengan golongan darah

dapat dipengaruhi oleh varian genetik lainnya dan berbagai faktor lingkungan, sehingga golongan darah tidak mungkin berguna sebagai penanda risiko, namun, metode untuk memblokir antigen ekspresi mungkin efektif dalam pencegahan atau perawatan pasien yang terpapar agen penyebab kanker seperti H. pylori.⁹

Pada journal *The Relationship Between Blood Group and kolorektal kanker in Shiraz Namazi Hospital During 2002-2011*. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara kelompok darah pasien dan kanker usus besar di rumah sakit Shiraz Namazi. Usia rata-rata pasien adalah 60,09 16,04. Tingkat kanker usus besar tertinggi adalah pada kelompok usia 49 - 75 (55,6 persen). Hasilnya konsisten dengan Babai et al. berjudul "Survei kejadian kanker selama periode 5 tahun (1998 - 2002) di provinsi Semnan berdasarkan kankertatan hasil kanker di masyarakat "(usia rata- rata orang yang menderita kanker pada kunjungan pertama adalah 59,41 19,08. Mereka juga konsisten dengan hasil dari studi Derakhshanfar et al. berjudul "studi epidemiologi kanker kolorektal di rumah sakit Ekbatan dan Besat Hamadan selama sepuluh tahun (1998 - 2008)". (Usia rata-rata pasien adalah 58,67 14,31, dan 50,3 persen pasien berada dalam kelompok usia 40 hingga 65 tahun). Hasil kami juga mengkonfirmasi hasil penelitian Esna-Ashari et al yang berjudul "prevalensi kanker kolorektal menurut data bertahan hidup di Iran pada tahun 2007" (usia rata-rata pasien dengan kanker kolorektal adalah 58,13 14,74).⁹

Fakta bahwa sebagian besar kasus penyakit ini berada dalam kisaran usia 49 - 75 tahun menunjukkan penyakit ini jelas terkait dengan usia sehingga jumlah kasus dengan an meningkat dengan bertambahnya usia. Tingkat kanker usus besar yang lebih lompok usia 23 - 49 tahun (25,1%) dibandingkan dengan kelompok usia 75 ersen) dapat dikaitkan dengan fakta bahwa masyarakat Iran lebih muda arakat Barat. Peningkatan kebiasaan berbahaya yang memicu kanker pada



populasi muda dapat menjadi kemungkinan penyebab kanker usus besar pada populasi muda Iran. Ada kemungkinan juga bahwa generasi tua saat ini telah terpapar pada faktor-faktor risiko lingkungan yang kurang. Tingkat tertinggi kanker usus diamati pada pria (60,4%). Ini konsisten dengan hasil penelitian oleh Ghadir et al. berjudul "temuan diagnostik kolorektaloscopi pada pasien yang menjalani kolorektaloscopi di rumah sakit Qom Hazrat-e-Masooome selama 2007 - 2008" (279 pasien, 55,8 persen adalah laki-laki). Ini juga mengkonfirmasi hasil Esna-Ashari et al. studi (26,2 persen adalah laki-laki dan 73,8 persen adalah laki-laki).⁹

Menurut hasil penelitian ini, sebagian besar kasus kanker usus besar terlihat pada pria. Perbedaan tersebut dapat dikaitkan dengan kondisi lingkungan pria, gizi, pekerjaan, status fisiologis, dan sosial dan budaya. kondisi. Statistik Iran menunjukkan bahwa wanita memiliki populasi yang lebih besar daripada pria, jadi perbedaan ini menunjukkan bahwa pria lebih rentan terhadap kanker klon daripada wanita. Sebagian besar kasus kanker usus besar dalam penelitian ini menikah (72,2 persen). Ini bisa terkait dengan masalah yang membuat kelompok yang sudah menikah menjadi stres dan membuat mereka rentan terhadap banyak penyakit termasuk kanker.¹⁰

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi tertinggi kanker usus besar diamati pada kasus dengan golongan darah O + (47,8%) dan B + (26,9%). Dibandingkan dengan frekuensi populasi umum, ini menunjukkan peningkatan yang signifikan. Analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara kelompok darah dan kanker usus besar. ($P = 0,001$). Sebagian besar pasien dengan kanker usus besar (90,4%) memiliki Rh positif, yang dibandingkan dengan frekuensi Rh-positif pada populasi umum (92,3 persen). Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kesehatan reproduksi dan kanker usus besar ($P > 0,05$).¹⁰



Penelitian Khalili menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kelompok darah B dan risiko keseluruhan kanker usus besar. Namun, tidak ada mekanisme biologis yang jelas yang akan menjelaskan hubungan diferensial kelompok B dibandingkan dengan antigen kelompok A dengan kanker. Diambil bersama-sama dengan kurangnya hubungan serupa antara golongan darah AB dan risiko keseluruhan kanker usus besar, temuan ini untuk golongan darah B kemungkinan karena kebetulan. Terakhir, hasil ini tidak mendukung hubungan antara golongan darah ABO dan risiko kanker kolorektal.¹⁰

Peran faktor genetik dalam etiologi banyak penyakit termasuk kanker telah diselidiki dan ditentukan dalam banyak penelitian (11-15). Salah satu faktor genetik adalah golongan darah. Hasil penelitian ini menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi untuk kasus kanker pada golongan darah O + dibandingkan pada kelompok lain, dan hubungan yang signifikan antara kanker usus besar dan kelompok darah subyek. Ini menunjukkan bahwa golongan darah, sebagai faktor genetik, dapat menyebabkan kesehatan mental dan penyakit. Ini konsisten dengan penelitian Framingham yang menemukan orang dengan golongan darah A lebih rentan terhadap penyakit jantung koroner. Ini juga mengkonfirmasi hasil Abdollahi et al. berjudul "Asosiasi antara golongan darah ABO dan faktor risiko kardiovaskular pada populasi umum di provinsi Golestan, Iran" yang menunjukkan bahwa "golongan darah O paling sering di antara subjek, dan orang dengan golongan darah A memiliki riwayat keluarga dengan penyakit jantung lebih sering. daripada orang dengan golongan darah lain". Wolpin BM secara terpisah meneliti hubungan antara tipe darah ABO dan risiko kejadian kanker pankreas dalam dua studi kohort prospektif yang besar dan independen (studi kesehatan perawat dan studi profesi kesehatan juga). Dalam dua populasi besar yang independen, golongan darah A secara bermakna dikaitkan dengan risiko kanker pankreas.¹⁰



golongan darah ABO dan kejadian kanker kulit, termasuk melanoma, squamous cell kankerrcinoma (SCC), dan basal cell kankerrcinoma (BCC). Hasilnya menunjukkan pada dua populasi independen yang besar, golongan darah non-O dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kulit. Asosiasi secara statistik signifikan untuk kanker kulit non-melanoma. Studi X kankero menunjukkan bahwa golongan darah AB adalah prediktor optimal kanker usus besar. Peran faktor genetik sebagai penyebab prevalensi penyakit, termasuk kanker, telah dipelajari dalam banyak penelitian dan hubungan mereka satu sama lain telah terbukti. Salah satu faktor genetik adalah golongan darah. Berdasarkan hasil penelitian ini yang menunjukkan prevalensi tinggi golongan darah O + dibandingkan dengan golongan darah lainnya dan hubungan yang signifikan secara statistik antara golongan darah dan kanker usus besar, dipastikan bahwa golongan darah dapat dianggap sebagai salah satu faktor genetik pada orang. Kesehatan mental dan penyakit. Misalnya, menurut penelitian Framingham, "Orang dengan golongan darah A lebih rentan terhadap penyakit arteri koroner" (25). Selain itu, dalam penelitian Ali Akbar Abdollahi et al. untuk menentukan hubungan antara golongan darah ABO dan faktor risiko utama penyakit mobil-diovaskular pada populasi umum provinsi Golestan, ditunjukkan bahwa "golongan darah O memiliki frekuensi paling tinggi dan golongan darah A memiliki lebih banyak keluarga riwayat penyakit jantung dibandingkan dengan golongan darah lain". Dalam sebuah studi oleh Bjorkholm, hasilnya menunjukkan perbedaan antara kelompok darah A dan O. Studi Sezik menunjukkan bahwa 48% dari pasien dengan sindrom HELLP memiliki golongan darah negatif O dan RH dan mereka berada pada risiko yang lebih besar untuk sindrom tersebut. Min Su et al. menunjukkan bahwa golongan



liki korelasi dengan penyakit jantung pada pria dan kanker pada sepertiga
rongkongan.

in et al. Menunjukkan bahwa golongan darah A lebih umum pada pasien

dengan kanker pankreas dan kelompok darah tampaknya menjadi agen pelindung terhadap kanker pankreas. Selain itu, orang dengan golongan darah O memiliki kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang dengan golongan darah lainnya. Hasil yang diperoleh oleh Henderson et al. menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kelompok darah lain, frekuensi golongan darah A lebih tinggi pada wanita dengan kanker ovarium.¹⁰

Semua penelitian ini menunjukkan hubungan antara golongan darah dan penyakit tertentu dan mendukung hipotesis bahwa golongan darah dapat berperan dalam kejadian dan prevalensi beberapa penyakit.¹⁰

Saat ini, metode pencegahan lebih diprioritaskan daripada metode pengobatan. Meningkatnya perkembangan ge-netics dapat membantu kami mengidentifikasi faktor-faktor yang membuat orang rentan terhadap penyakit.¹⁰

Pada journal “**ABO Blood Type and The Risk of kanker**ncer – Finding from Shanghai Cohort Study”. Penelitian prospektif ini dari kohort pria Cina paruh baya atau lebih tua menunjukkan risiko lebih rendah dari semua kanker untuk tipe darah B, serta risiko yang lebih rendah untuk kanker gastrointestinal termasuk perut dan kanker kolorektal untuk tipe darah B dan AB daripada tipe darah A. Sebaliknya, penelitian ini menunjukkan risiko kanker hati yang lebih tinggi untuk golongan darah AB dan risiko yang lebih rendah dari kanker kandung kemih untuk golongan darah B. Temuan ini konsisten dengan gagasan bahwa selain sel darah merah, antigen tipe darah ABO diekspresikan dalam sel epitel saluran pencernaan dan saluran kemih, dan menunjukkan peran golongan darah ABO dalam perkembangan kanker epitel di saluran pencernaan dan saluran kemih.¹⁰



beberapa dekade, peran antigen golongan darah ABO dalam perkembangan duga. Sejak laporan awal Aird et al dari asosiasi ulkus peptikum dan karsinoma

golongan darah ABO, literatur yang banyak telah terakumulasi pada topik ini,

dan telah dirangkum sebelumnya. Studi-studi sebelumnya, sebagian besar dilakukan pada populasi Barat, secara konsisten menunjukkan sekitar 20% risiko kanker lambung pada individu dengan golongan darah A. Data dari populasi Cina jarang. Sebuah studi cross-sectional di Cina utara menemukan bahwa golongan darah A dikaitkan dengan risiko signifikan secara statistik 30-40% lebih tinggi dari metaplasia usus atau displasia lambung, lesi pra-ganas paling maju di perut, pada orang dengan golongan darah A dibandingkan pada mereka dengan golongan darah lain. Sebuah studi kohort prospektif baru-baru ini pada populasi Taiwan menunjukkan bahwa golongan darah A dikaitkan dengan 38% peningkatan risiko kanker lambung [16]. Penelitian ini menemukan 26% peningkatan risiko kanker lambung untuk golongan darah A dibandingkan dengan golongan darah B dan O (HR = 1,26, 95% CI = 1,06-1,51, P = 0,011), konsisten dengan temuan penelitian sebelumnya di Cina serta dalam populasi Barat.¹⁰

Mekanisme untuk hubungan antara golongan darah ABO dan kanker lambung tidak sepenuhnya dipahami. Studi eksperimental telah menemukan bahwa antigen golongan darah spesifik (mis., Lewisb), produk gen golongan darah pada 19q13, memediasi keterikatan pada mukosa lambung manusia *H. pylori*, agen penyebab dalam gastritis aktif kronis, ulkus lambung dan ulkus duodenum dan adenokarsinoma lambung. Sel epitel manusia tipe O individu terikat secara signifikan lebih banyak *H. pylori* dan memiliki respon inflamasi yang lebih besar terhadap *H. pylori* daripada sel-sel orang dengan golongan darah lain. Bakteri *H. pylori* tidak dapat mengikat jaringan lambung yang tidak memiliki antigen Lewisb. Data ini menunjukkan bahwa ketersediaan reseptor *H. pylori* mungkin berkurang pada orang dengan



h B dan fenotipe AB dibandingkan dengan golongan darah O. Studi ini telah memberikan penjelasan biologis yang kuat untuk prevalensi ulkus

lebih tinggi di antara individu dengan golongan darah O dari tipe A.

Sebaliknya, risiko kanker lambung yang berlebihan terkait dengan golongan darah A dalam penelitian ini serta banyak penelitian sebelumnya sangat berimplikasi pada mekanisme yang berbeda. Kontroversi peningkatan risiko kanker lambung di antara individu dengan golongan darah A sementara risiko tukak lambung yang tinggi di antara mereka dengan golongan darah O juga diamati dalam studi kohort lain di antara populasi Skandinavia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggambarkan mekanisme antara golongan darah ABO dan risiko kanker lambung.¹⁰

Selain lambung, kami memperluas analisis kami ke seluruh saluran pencernaan. Mirip dengan kanker lambung, individu dengan golongan darah A mengalami peningkatan risiko kanker kolorektal yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan mereka yang memiliki golongan darah non-A. Temuan ini konsisten dengan laporan ringkasan sebelumnya pada populasi Barat dan studi prospektif di Taiwan. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa ekspresi antigen golongan darah ABO pada sel tumor usus besar, dan proliferasi dan motilitas sel sangat terkait dengan ekspresi antigen tipe darah A. Data ini menunjukkan keterlibatan langsung antigen golongan darah ABO dalam pengembangan dan metastasis kanker kolorektal.¹⁰

Penelitian ini juga menunjukkan peningkatan insiden kanker pankreas di antara subyek dengan antigen tipe darah A atau B dibandingkan dengan mereka yang kekurangan antigen ini (mis., Golongan darah O). Meskipun tidak satu pun dari asosiasi ini yang signifikan secara statistik karena relatif kecilnya jumlah kasus kanker pankreas, temuan ini

konsisten dengan temuan Studi Kesehatan Perawat dan Studi Tindak Lanjut Profesional



an ini menunjukkan beberapa asosiasi baru antara golongan darah ABO dan hati dan kandung kemih. Subjek dengan golongan darah AB memiliki statistik

45% peningkatan risiko kanker hati yang signifikan. Dalam penyelidikan laboratorium, sel-sel tumor hepatocel-lular yang diturunkan pasien mengekspresikan antigen tipe darah pada permukaan sel mereka dan memiliki pola ekspresi yang berbeda dari sel-sel di jaringan hatinontumorous yang berdekatan, menunjukkan peran potensial dari antigen tipe darah ABO di transformasi hepatosit ganas. Hubungan yang kuat antara alkali fosfatase plasma, enzim hati, dan polimorfisme genetik dalam lokus ABO pada kromosom 9q34, selanjutnya mendukung hubungan biologis untuk golongan darah ABO dengan fungsi hati. Alternatif dalam keadaan inflamasi host karena antigen golongan darah ABO dapat memberikan mekanisme lebih lanjut untuk menjelaskan hubungan antara golongan darah dan risiko kanker hati. Infeksi kronis dengan hepatitis B adalah faktor penyebab utama untuk kanker hati pada populasi ini. Sebuah studi asosiasi genom-luas telah mengkankertat hubungan langsung polimorfisme nukleotida sin-gle di lokus ABO ke level serum tumor necrosis factor-alpha, sebuah sitokin inflamasi yang diketahui memodulasi risiko kanker hati. Meskipun bukti biologis kuat, hubungan statistik baru antara golongan darah AB dan risiko kanker hati perlu direplikasi dan dikonfirmasi pada populasi lain.¹⁰

Pengamatan baru lain dari penelitian ini adalah berkurangnya risiko kanker kandung kemih untuk pria dengan golongan darah B relatif terhadap tipe A. Antigen tipe darah ABO secara konstitutif diekspresikan pada sel urothelial. Penelitian telah menemukan bahwa sebagian besar epitel transisional dari karsinoma kandung kemih telah mengurangi ekspresi antigen tipe darah A atau kehilangan alel A. Pengurangan dalam ekspresi antigen A berkorelasi dengan invasif keganasan.¹⁰



1 patologis ini menunjukkan bahwa penentu antigen golongan darah an penting dalam perkembangan kanker kandung kemih. Studi di masa depan

uk memeriksa peran penentu antigen tipe ABO atau variasi genetik yang

terkait erat dalam pengembangan kanker kandung kemih. Dalam penelitian ini populasi pria berusia 45-64 tahun saat pengambilan darah, 32% adalah golongan darah O, 31% golongan darah A, 27% golongan darah B, dan 10% golongan darah AB. Frekuensi yang sesuai di Cina selatan (n = 76.039) adalah 26%, 34%, 30%, dan 10% [34]. Di Cina Amerika (n = 37.822), sebagian besar imigran berasal dari Cina selatan, prevalensi golongan darah O, A, B, dan AB masing-masing adalah 42%, 27%, 25%, dan 6%. Kedua set frekuensi fenotip ABO berasal dari donor darah, yang dapat menjelaskan perbedaan dalam prevalensi golongan darah antara populasi penelitian kami dan penelitian sebelumnya. Penelitian ini memiliki beberapa kekuatan. Golongan darah ditentukan dengan menggunakan uji aglutinin standar untuk semua peserta penelitian saat perekrutan, yang menghindari golongan darah ABO yang tidak akurat dengan laporan diri. Desain prospektif penelitian meminimalkan bias seleksi potensial pada inklusi subyek penelitian karena status penyakit. Kuesioner komprehensif untuk pengumpulan perancu potensial dan informasi demografis pada awal memungkinkan untuk mengendalikan efek perancu potensial pada hubungan antara golongan darah ABO dan risiko kanker. Tindak lanjut dari peserta kohort untuk kejadian kanker dan kematian hampir lengkap, meminimalkan bias seleksi potensial karena hilangnya tindak lanjut. Jumlah kasus kanker yang relatif besar memberikan kekuatan statistik yang cukup untuk memeriksa hubungan antara golongan darah ABO dan risiko kanker berdasarkan lokasi dan histologi. Analisis post hoc kami mengungkapkan bahwa penelitian ini memiliki kekuatan statistik 80% untuk mendeteksi rasio bahaya minimal 1,13 untuk total kanker, 1,16 untuk total karsinoma, 1,22 untuk kanker gastrointestinal, 1,37 untuk kanker 1,34 untuk kanker kolorektal yang terkait dengan golongan darah B dan golongan darah A. Penelitian ini menunjukkan HR yang lebih tinggi dari menunjukkan kekuatan statistik yang cukup.



atasan utama dari penelitian ini adalah ukuran sampel yang relatif kecil dari

kanker spesifik tertentu termasuk kanker pankreas, yang sebaliknya akan memberikan hasil yang lebih pasti. Kelemahan lain dari penelitian ini adalah beberapa perbandingan, yang dapat meningkatkan tingkat positif palsu untuk hubungan yang diamati. Jika kami menerapkan metode koreksi Bonferroni yang paling ketat untuk mengontrol beberapa perbandingan, nilai P kritis akan menjadi 0,002 jika kami menghitung semua lokasi kanker yang berbeda ($n = 21$). Di bawah asumsi nilai P tingkat kesalahan jenis dua sisi, hubungan antara golongan darah B dan risiko karsinoma menkankerpai tingkat signifikansi statistik. Namun, hipotesis kami bahwa golongan darah A dikaitkan dengan risiko tinggi kanker pada saluran pencernaan didukung oleh mekanisme biologis potensial dan penelitian sebelumnya, sehingga mungkin tidak memerlukan kriteria ketat seperti itu. Keterbatasan lain adalahhanya peserta laki-laki dengan rentang usia yang sempit, sehingga temuan ini mungkin tidak secara langsung berlaku untuk populasi umum. Studi yang dilakukan di antara populasi lain, misalnya, wanita dan / atau kelompok usia yang lebih muda, diperlukan untuk mereplikasi temuan penelitian.¹⁰

Singkatnya, penelitian ini menunjukkan variasi dalam risiko karsinoma danadenokarsinoma oleh berbagai jenis darah ABO. Dibandingkan dengan golongan darah A, laki-laki Cina dengan golongan darah B memiliki risiko kanker gastrointestinal dan kanker kandung kemih yang secara statistik lebih rendah, sementara mereka yang memiliki golongan darah AB berisiko lebih tinggi terkena kanker hati.¹⁰

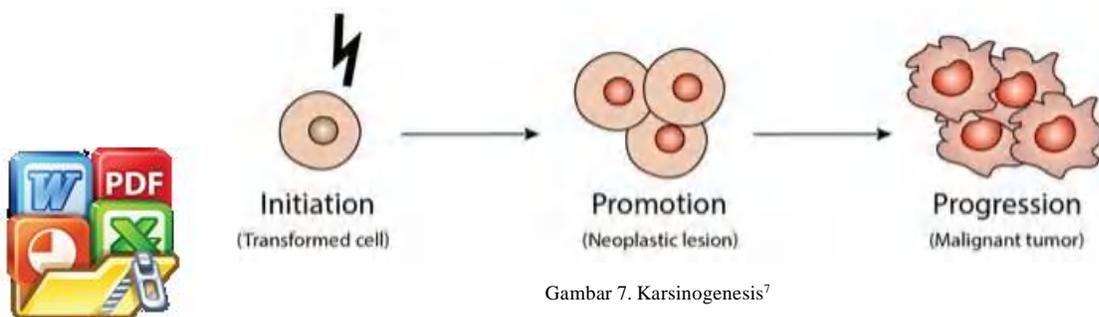
II.7 Karsinogenesis



erupakan produk dari proses yang melibatkan interaksi kompleks antara gan dan endogen. Kanker biasanya dimanifestasikan oleh proliferasi sel yang l yang telah mempertahankan perubahan yang dapat diwariskan. Penemuan karsinogen berinteraksi dengan DNA dan dengan demikian mengubah

genotipe, yaitu urutan DNA spesifik dari informasi yang disandikan, penting untuk pengembangan teori karsinogenesis saat ini. Juga telah dipelajari bahwa pewarisan mutasi tunggal (yaitu, gen dengan DNA yang diubah) mungkin tidak cukup untuk menghasilkan kanker. Dalam tubuh manusia, jutaan sel berisiko, dan banyak di antaranya yang terbukti memiliki lesi DNA; namun, hanya sedikit sel yang menyebabkan tumor ganas. Ketika DNA rusak, tubuh merespons dengan mekanisme seluler untuk memperbaiki atau menghilangkan sel yang menyimpang melalui mekanisme pengawasan kekebalan. Proses ini memberikan perlindungan terhadap mutagen dan karsinogen eksogen dan endogen. Mutasi seluler seringkali merupakan tahap awal dalam proses multistage.¹¹

Karsinogenesis secara eksperimental telah dibuktikan sebagai proses bertingkat dalam sel jaringan hewan tertentu, termasuk kulit, paru-paru, hati, dan kandung kemih. Proses ini diyakini terjadi pada banyak tumorigenesis manusia juga. Menurut teori saat ini, setidaknya tiga tahap (inisiasi, promosi, dan perkembangan) terbukti pada banyak kanker yang diinduksi secara eksperimental. Tahapan ini bersifat fenomenologis, dan mekanisme aksinya tidak dipahami dengan baik. Perbedaan antara tahapan telah ditentukan secara eksperimental. Setiap tahap tampaknya dipengaruhi oleh beberapa faktor eksogen dan endogen, seperti usia, jenis kelamin, diet, aktivitas metabolisme, dan dosis serta jenis zat xenobiotik yang terpapar organisme.^{5,6}



Gambar 7. Karsinogenesis⁷



Inisiator adalah mutagen yang bertindak baik secara langsung maupun tidak langsung dengan membentuk spesies elektrofilik yang berinteraksi dengan dan memodifikasi struktur DNA, atau merusak urutan DNA, tetapi tidak dengan sendirinya menyebabkan pembentukan tumor. Inisiasi diyakini menyebabkan lesi yang menetap dalam waktu lama, seperti yang ditunjukkan oleh Van Duuren et al. yang menunjukkan bahwa kulit tikus yang diinisiasi lebih dari 1 tahun sebelum pengobatan dengan phorbol ester masih sangat rentan terhadap induksi tumor. Dengan demikian, langkah inisiasi dianggap tidak dapat diubah. Selain mendemonstrasikan hal ini, Boutwell menunjukkan bahwa dosis berulang dari suatu inisiator dapat meningkatkan jumlah tumor yang dihasilkan.¹²

Promotor adalah zat yang biasanya tidak menyebabkan respons karsinogenik dengan sendirinya tetapi menghasilkan respons karsinogenik bila diterapkan dalam beberapa dosis setelah satu dosis subkarsinogenik dari suatu inisiator. Urutan administrasi temporal ini hanya dapat dibuktikan di laboratorium; Perbedaan seperti itu sulit untuk ditunjukkan pada manusia, yang menerima paparan lingkungan secara simultan terhadap berbagai jenis bahan kimia. Beberapa promotor juga dapat menunjukkan aktivitas awal yang lemah pada dosis tinggi. Tidak seperti inisiator, promotor tidak membentuk spesies elektrofilik yang berinteraksi dengan DNA. Beberapa bukti menunjukkan bahwa promosi itu sendiri melibatkan beberapa tahapan dan dimungkinkan untuk mengkarakterisasi seorang promotor sebagai promotor lengkap atau tahap pertama atau kedua. Efek dari promotor tahap pertama dianggap reversibel; yaitu, jika pemberian promotor dihentikan, respons karsinogenik tidak

pemberian promotor tahap kedua menghasilkan efek yang tidak dapat diubah.¹²

yang mampu bertindak baik sebagai inisiator dan promotor dalam jaringan mendefinisikan sebagai karsinogen lengkap (utuh). Kebanyakan bahan kimia yang

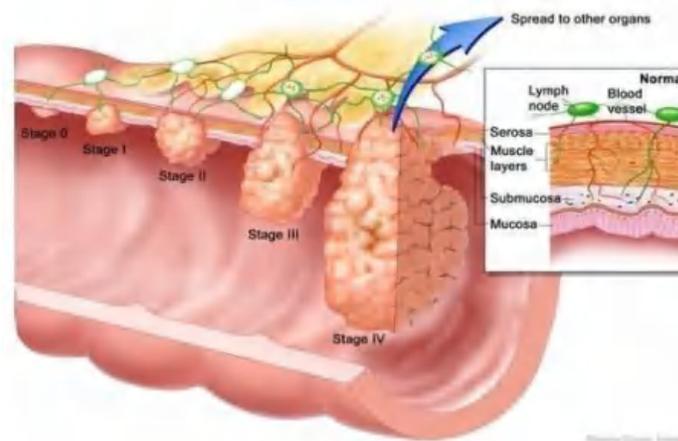


tampaknya berfungsi sebagai pemicu tampaknya merupakan karsinogen lengkap.¹²

II.7.2 Progresi

Periode di mana tahapan yang tidak jelas mengarah dari tumor jinak ke tumor ganas disebut progresi. Transformasi sel neoplastik menjadi tumor ganas selama tahap ini dapat melibatkan beberapa langkah, seperti aktivasi, penyimpangan kromosom, interaksi antara sel tumor dan pertahanan inang dan berbagai proses seleksi. Progresi dapat dianggap sebagai proses yang dinamis, karena tumor dapat terus meningkat dalam derajat keganasan dan heterogenitas.¹²

II.7.3 Kokarsinogenesis



Gambar 8. Penyebaran Kanker Kolorektal¹

Kokarsinogenesis adalah proses di mana dua atau lebih senyawa, bila diberikan secara bersamaan, meningkatkan risiko perkembangan tumor. Dalam beberapa kasus, senyawa tidak karsinogenik dengan sendirinya, tetapi meningkatkan potensi dari suatu pemicu. Dalam kasus lain, kedua senyawa bersifat karsinogenik sendiri-sendiri, tetapi bersama-sama menghasilkan respons yang lebih besar dari yang

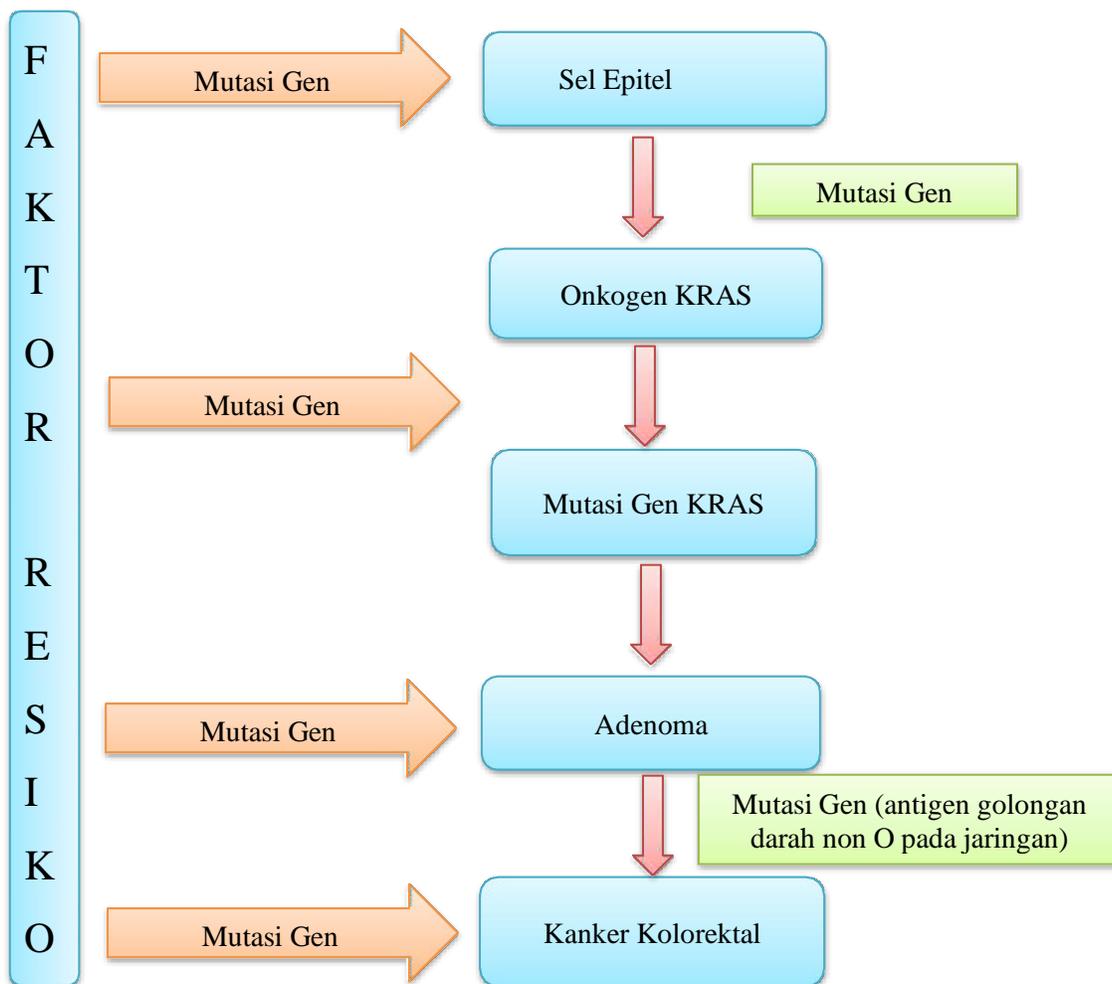


diharapkan berdasarkan aditif sederhana. Karsinogen berbeda dari promotor menurut definisi karena promotor diberikan setelah inisiator dan biasanya tidak karsinogenik saja. Beberapa senyawa mungkin merupakan kokarsinogen dan promotor. Namun, tidak semua promotor tumor adalah kokarsinogen dan tidak semua kokarsinogen adalah promotor tumor, menunjukkan bahwa promosi dan kokarsinogenesis dilakukan dengan mekanisme yang berbeda.¹²



BAB III KERANGKA KONSEP

III.1 KERANGKA TEORITIS



Perkembangan karsinoma kolorektal adalah interaksi yang terjadi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan multipel beraksi terhadap predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi karsinoma kolorektal.¹⁶



ingan :

tor resiko yang terdiri dari : Geofisik : radiasi, sinar UV, ras ,herediter dan usia
up : pola makan, merokok, alcohol, status nutrisi,terapi sulih hormon pada

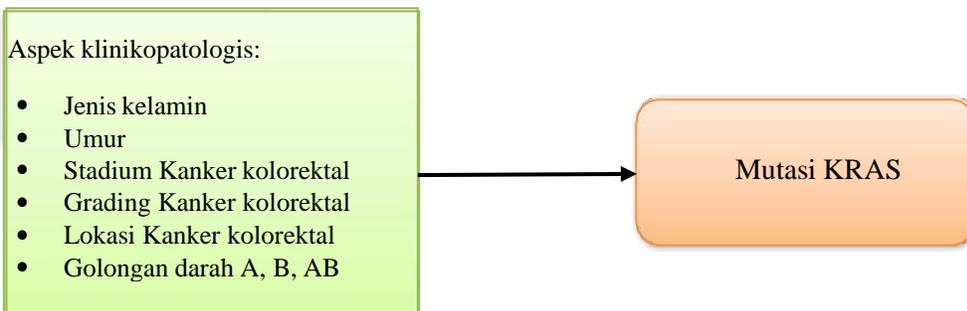
wanita. Adanya interaksi pada faktor resiko pada beberapa penelitian yang didesain baik menunjukkan korelasi yang bermakna terhadap perkembangan karsinoma kolorektal.¹⁶

Faktor Genetik :

Perkembangan karsinoma kolorektal (karsinogenesis) yaitu loss of heterozygosity (LOH) dan Replikation Error (RER). Model LOH mencakup mutasi tumor gen supresor meliputi gen APC, DCC, dan p53 serta aktivasi onkogen K-ras. Model ini contohnya perkembangan polip adenoma menjadi karsinoma Sementara model RER karena adanya mutasi gen hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2. (Devita, 2008). Untuk terjadinya kanker kolorektal diperlukan mutasi beberapa gen, salah gen yang berperan dalam perkembangan karsinoma kolorektal adalah K-ras. Gen K-ras merupakan suatu onkogen yang sering mengalami mutasi pada karsinoma kolorektal antar 30-60%.¹⁷

III.2 KERANGKA KONSEP

Penderita Kanker kolorektal



Variabel Bebas :



Variabel Tergantung:



III.3 HIPOTESIS PENELITIAN

Ada hubungan antara Mutasi KRAS Exon 2 dengan Aspek Klinikopatologis pada Penderita Kanker kolorektal.



Optimized using
trial version
www.balesio.com