

BAB I

PENDAHULUAN

LATAR BELAKANG

Kanker kolorektal merupakan neoplasma maligna pada kolon atau rektum dan diketahui sebagai jenis karsinoma yang memiliki potensi metastasis yang cukup signifikan. Secara statistik, kanker ini menempati posisi ketiga dalam frekuensi kejadian di antara semua jenis kanker secara global dan merupakan penyebab kematian kedua terbanyak yang diakibatkan oleh kanker. Data epidemiologi dari tahun 2020 menunjukkan bahwa kanker kolorektal bertanggung jawab atas sepuluh persen dari total insidensi kanker dan 9,4 persen dari total mortalitas kanker di seluruh dunia. (Sawicki *et al.*, 2021; Chowdhury *et al.*, 2024). Kanker kolorektal lebih banyak ditemukan pada negara-negara maju, namun angka mortalitasnya lebih tinggi pada negara-negara berkembang jika dibandingkan dengan negara maju (Sung *et al.*, 2021a). Isu ini menyoroti pentingnya intervensi medis yang efektif dan strategi pencegahan yang lebih komprehensif untuk mengurangi prevalensi dan tingkat kematian akibat kanker kolorektal.

Penelitian yang dilaksanakan di berbagai fasilitas kesehatan tingkat tersier di Indonesia telah mengungkapkan bahwa dalam periode dari tahun 2002 hingga 2011, kanker kolorektal mendominasi sebagai etiologi utama di antara neoplasma gastrointestinal. Analisis data menunjukkan bahwa neoplasma ini menyumbang sekitar 73,7 persen dari keseluruhan kasus kanker yang diidentifikasi dalam sistem pencernaan selama dekade tersebut (Makmun *et al.*, 2014). Pada tahun 2020, prevalensi kanker kolorektal di Indonesia sebesar 8,6%, dengan tingkat kematian mencapai 7,9% (WHO, 2020). Berdasarkan informasi yang dirilis oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), estimasi biaya global yang dikeluarkan untuk penatalaksanaan kanker kolorektal mencatatkan angka yang signifikan, dengan total mencapai kira-kira 2,8 triliun dolar Amerika. Ini menempatkannya enis kanker dengan beban biaya pengobatan tertinggi kedua di dunia. (Cancer Institute, 2022; Chen *et al.*, 2023).



Angka kelangsungan hidup pasien dengan kanker kolorektal secara signifikan ditentukan oleh stadium neoplasma pada saat diagnosis pertama kali dilakukan. Kanker kolorektal yang terdeteksi pada stadium inisial seringkali dapat dikelola efektif melalui prosedur pembedahan bedah saja. Sebaliknya, stadium yang lebih progresif umumnya membutuhkan pendekatan terapi multidisiplin untuk pengelolaan yang optimal. Dalam kasus-kasus kanker kolorektal yang telah metastasis, data menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup lima tahun pasien adalah hanya sekitar 13% (Mendis *et al.*, 2022). Program *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) mengungkapkan bahwa hanya 37,5% pasien dengan kanker kolorektal yang didiagnosis pada stadium awal (stadium I) memiliki tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun yang impresif, yakni mencapai 90,6% (Daly and Paquette, 2019).

Kini telah menjadi urgensi untuk pengembangan strategi pencegahan yang lebih progresif dan *cost-effective*, yang dapat mengurangi prevalensi dan beban ekonomi kanker kolorektal pada skala global. Skrining kanker kolorektal dilakukan sebagai strategi preventif yang paling efektif, dan telah terbukti mampu mengurangi mortalitas yang disebabkan oleh kanker ini (Bevan and Rutter, 2018). Berdasarkan hal tersebut, *World Health Organization* (WHO) kuat menyarankan pelaksanaan skrining kanker kolorektal, yang telah diimplementasikan di berbagai negara (Zheng *et al.*, 2023).

Skrining kanker kolorektal diharapkan dapat meningkatkan deteksi dini penyakit ini, sehingga memungkinkan pengobatan dapat dimulai secepatnya, mengurangi jumlah kematian dan tingkat keparahan penyakit, serta mengurangi biaya yang akan dikeluarkan untuk pelayanan Kesehatan (Purnomo *et al.*, 2023). Molekul-molekul onkogen, gen supresor tumor, dan gen-gen lain yang terlibat dalam proses repair DNA diketahui menjadi target mutasi yang memulai berkembangnya sel-sel kanker, termasuk kanker kolorektal. Kanker kolorektal dapat dikategorikan sebagai sporadis (70%), herediter (5%) atau familial (25%), tergantung pada sumber mutasi. Ketidakstabilan kromosom, ketidakstabilan

elit (MSI), dan fenotipe metilator pulau CpG adalah proses patogenik yang terlibat secara signifikan pada karsinogenesis (Dong *et al.*, 2021; *et al.*, 2023).



MSH2 merupakan suatu protein esensial dalam sistem perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR) yang memiliki peran penting dalam menjaga integritas genetik sel. Gen ini, yang terletak di kromosom 2 dan juga dikenal sebagai MutS homolog 2 yang bertugas menghasilkan protein MSH2. Protein MSH2 bersama dengan MSH6 membentuk sebuah heterodimer yang sangat vital dalam pembentukan kompleks perbaikan MutS pada manusia. MSH2 tidak hanya terlibat dalam perbaikan eksisi basa, tetapi juga berperan dalam proses rekombinasi homolog dan memperbaiki kerusakan DNA yang terjadi selama transkripsi. Mutasi pada gen MSH2 dapat menyebabkan ketidakstabilan mikrosatelit dan terkait erat dengan berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal nonpoliposis herediter (HNPCC), suatu kondisi yang serius dan sering kali diwariskan. Saat ini marker imunohistokimia MSH6 dan MSH2 telah menunjukkan potensinya untuk membantu diagnosis dini kanker kolorektal (Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019; Bhattarai *et al.*, 2020).

Penelitian-penelitian saat ini telah menemukan bahwa protein MSH2 memiliki peran penting dalam mekanisme perbaikan DNA, dan secara klinis relevan terutama dalam kasus *Sindrom Lynch*. *Syndrom Lynch* merupakan penyakit herediter autosomal dominan. Sindrom ini diketahui merupakan predisposisi kanker kolorektal yang paling umum (Silinskaite *et al.*, 2023). Selain itu temuan dari studi Ekundina *et al.* juga menunjukkan bahwa ekspresi MSH2 terjadi pada 100% pasien dengan kanker kolorektal, yang mengindikasikan potensi signifikansinya dalam patogenesis penyakit ini (Ekundina *et al.*, 2023). Penelitian lainnya oleh Arshita *et al.* di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta memperluas pemahaman protein ini dengan mengidentifikasi demografi spesifik pasien yang paling sering menunjukkan ekspresi MSH2: predominan laki-laki, dan/atau lokasi tumornya ada pada kolon, dan/atau memiliki kanker stadium akhir.

Hingga saat ini, masih sangat sedikit penelitian yang mengeksplorasi hubungan ekspresi MSH2 dengan aspek-aspek klinikopatologis pada penderita kanker kolorektal. Kemajuan ilmu pengetahuan dalam mengenali berbagai varian

genetik telah membuka era baru dalam pemahaman klinis mengenai evolusi kanker kolorektal ini memfasilitasi pengembangan dan implementasi terapi yang spesifik dan personalized untuk mengoptimalkan hasil pengobatan. Biomarker molekuler



kanker, sebagai indikator yang bisa diidentifikasi pada setiap individu, mewakili spektrum dari risiko kanker, prevalensi, hingga prognosis pasien. Biomarker ini diharapkan akan memberikan wawasan yang dapat mendukung klinisi dalam menentukan strategi terapi yang paling efektif untuk setiap pasien. Oleh karena itu, penulis terinspirasi untuk mendalami dan meneliti relevansi klinis ekspresi *MutS Protein Homolog 2* (MSH2) dan hubungannya dengan aspek klinikopatologis pada penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti menyusun rumusan masalah penelitian ini berupa: Apakah terdapat hubungan antara ekspresi MSH2 dengan Aspek klinikopatologis pada penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo?

TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan Aspek klinikopatologis pada penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan usia penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.
2. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan jenis kelamin penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.
3. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan golongan darah non O pada penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.
4. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan lokasi tumor penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.



Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan stadium kanker kolorektal penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

6. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MSH2 dengan grading histopatologi kanker kolorektal penderita kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT TEORITIS

Memberikan informasi mengenai hubungan ekspresi MSH2 dengan aspek klinikopatologis pada kanker kolorektal

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai peran mutasi MSH2 dalam insidensi kanker kolorektal.

1.4.2 MANFAAT PRAKTIS

Meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada penderita KKR dengan ditemukannya ekspresi MSH 2 positif pada aspek klinikopatologis tertentu

Dari hasil penelitian ini diharapkan bahwa mutasi MSH2 dapat bermanfaat sebagai landasan dalam prosedur diagnostik dan pengembangan *targetted therapy* kanker kolorektal.

Sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut pada kanker 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

2.1 KANKER KOLOREKTAL

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

2.1.1 EPIDEMIOLOGI KANKER KOLOREKTAL

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

Menurut data GLOBOCAN 2020 terdapat variasi geografis yang luas dalam kejadian dan



kolorektal di antara berbagai negara di dunia (World Health Organisation, 2020; 1). Diamati peningkatan insidensi dan mortalitas KKR yang paling terjadi di eks pembangunan manusia (HDI) menengah ke tinggi. Negara maju memiliki kanker usus besar. Obesitas, gaya hidup, konsumsi daging merah, alkohol dan

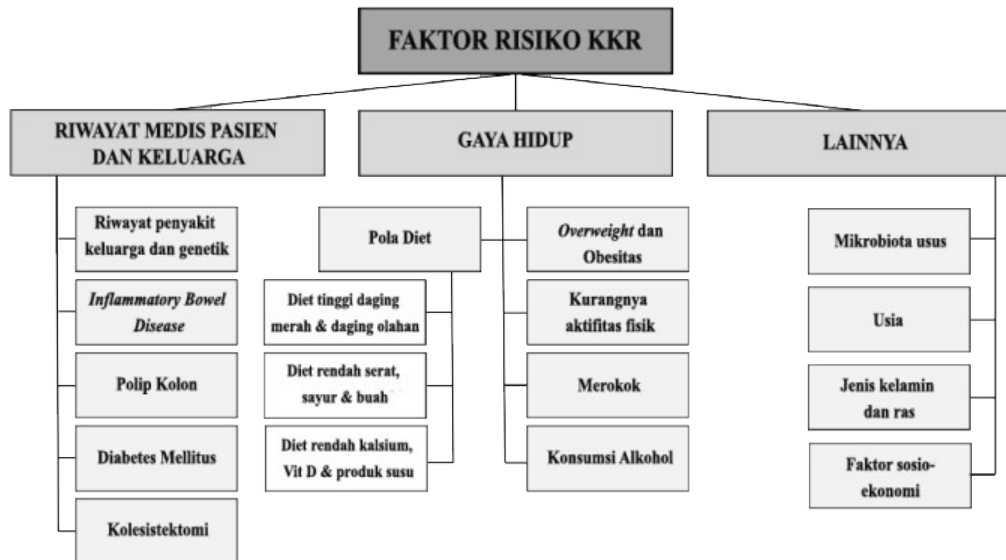
tembakau dikaitkan sebagai faktor pemicu kanker kolorektal (Bray *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2017; World Health Organisation, 2020; Ferlay *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021). Data menarik dari studi yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan kejadian kanker kolorektal meningkat di 10 dari 36 negara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

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

2.1.2 FAKTOR RISIKO

Berbagai faktor diketahui berperan dalam perkembangan kanker kolorektal. Seseorang berisiko tinggi mengalami kanker kolorektal jika memiliki riwayat kanker atau kerabat yang menderita kanker, riwayat polip kolon, *inflammatory bowel disease*, diabetes mellitus dan kolesistektomi. Faktor gaya hidup juga berperan penting sebagai etiologi kanker kolorektal. Studi-studi terdahulu menunjukkan pasien *overweight* dan obesitas, kurang aktivitas fisik, memiliki kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan pola diet yang tidak sehat (diet rendah serat, buah-buahan, sayuran, kalsium dan diet tinggi daging merah dan daging olahan) berisiko tinggi mengalami kanker kolorektal. Selain itu, mikrobiota usus, usia, jenis kelamin dan ras serta faktor lain yang diketahui juga mempengaruhi risiko kanker kolorektal (Sawicki *et al.*, 2021).





Gambar 2.1 Faktor Risiko Kanker Kolorektal (Sawicki *et al.*, 2021)

1. Riwayat Keluarga dan Kelainan Genetik

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

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

Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) atau sindrom Lynch, dan *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) adalah dua sindrom genetik penting dalam kanker kolorektal. HNPCC, penyakit autosomal dominan, disebabkan oleh mutasi pada gen perbaikan kesalahan DNA, terutama gen MLH1 dan MSH2, serta mutasi lain seperti MSH6, MLH3, TGBR2,



4S2. Individu dengan HNPCC menghadapi risiko 20% mengembangkan kanker a usia 50 tahun, meningkat menjadi 80% pada usia 85 tahun. FAP, juga penyakit ninan, diakibatkan oleh mutasi pada gen supresor tumor APC. Pasien FAP sering mbentukan ratusan hingga ribuan polip kolon pada masa remaja, yang berpotensi

berkembang menjadi kanker kolorektal, biasanya sebelum usia 35-40 tahun. Sindrom terkait lainnya yang meningkatkan risiko kanker kolorektal termasuk sindrom Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, sindrom tumor hamartoma PTEN, dan MUTYH-associated polyposis (MAP) (Win *et al.*, 2012; Sehgal *et al.*, 2014; Kolligs, 2016; Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019; Valle *et al.*, 2019).

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

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

3. **Polip Kolon**

Polip kolon, baik non-neoplastik maupun neoplastik (adenomatous), berisiko menjadi kanker. Sekitar 95% kanker kolorektal berasal dari polip adenomatous. Risiko transformasi menjadi malignan meningkat dengan ukuran polip, tingkat displasia, dan usia (Thélin and Sikka, 2015). Polip besar, displasia tingkat tinggi, dan usia lanjut adalah faktor prognostik untuk transformasi polip menjadi kanker. Sekitar 40% pasien berusia di atas 50 tahun dengan satu atau lebih polip adenomatous, disarankan menjalani operasi untuk mengangkat polip tersebut sebelum transisi kanker (Amersi, Agustin and Ko, 2006; Shussman and Wexner, 2014).

4. **Diabetes mellitus**



Diabetes mellitus, yang ditandai dengan hiperglikemia kronis, diakibatkan oleh defisiensi dan fungsi insulin. Diabetes meningkatkan risiko kanker kolorektal, terutama pada individu dengan diabetes tipe 2 (Ma *et al.*, 2018; Pang *et al.*, 2018). Penderita diabetes tipe 2 memiliki risiko 1,5 kali lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi non-

diabetes (Peeters *et al.*, 2015). Hiperinsulinemia dan peradangan kronis diketahui berkontribusi pada kankerogenesis (Brzacki *et al.*, 2019).

5. Riwayat Kolesistektomi

Kolesistektomi, adalah prosedur pengangkatan kandung empedu dan diketahui meningkatkan risiko kanker kolorektal. Perubahan sekresi dan komposisi asam empedu setelah kolesistektomi bisa mengganggu membran sel mukosa kolon, memicu kerusakan DNA dan meningkatkan risiko karsinoma kolon (Zhang *et al.*, 2017). Dengan tidak adanya kantong empedu, ada aliran empedu yang terus menerus mengalir ke usus, yang kemudian akan menghasilkan peningkatan biotransformasi bakteri dari asam empedu menjadi asam empedu sekunder. Asam empedu sekunder berpotensi menghasilkan spesies oksigen dan nitrogen reaktif, yang berisiko mengganggu membran sel dan menginduksi kerusakan DNA serta apoptosis pada sel mukosa kolon, yang meningkatkan risiko berkembangnya karsinoma kolon (Ajouz, Mukherji and Shamseddine, 2014; Nguyen *et al.*, 2018).

6. Diet tinggi daging merah dan olahan

Menurut *International Agency for Research on Cancer Group*, Konsumsi daging merah dan olahan, dikategorikan oleh *International Agency for Research on Cancer* sebagai karsinogenik bagi manusia, meningkatkan risiko kanker kolorektal. Pemrosesan daging menghasilkan senyawa seperti hidrokarbon aromatik polisiklik dan N-nitroso, yang berpotensi menyebabkan mutasi DNA dan memicu kanker (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019). Perlu diingat juga bahwa konsumsi daging merah dan daging olahan tinggi lemak berkontribusi terhadap obesitas, resistensi insulin dan peningkatan sekresi asam empedu, yang juga berperan sebagai surfaktan agresif untuk mukosa dan meningkatkan risiko terkena kanker kolorektal (Aran *et al.*, 2016).

7. Diet rendah serat, buah dan sayuran

Diet rendah serat dan buah serta sayuran meningkatkan risiko kanker kolorektal. Serat makanan membantu mengurangi waktu transit usus, mengencerkan karsinogen, dan merangsang mikrobiota usus yang bermanfaat, memberikan efek protektif terhadap kanker (Zhang *et al.*, 2017).



kalsium, vitamin D dan produk susu

Menurut *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*, konsumsi produk susu (khususnya susu) dapat menurunkan risiko berkembangnya

kanker kolorektal. Efek perlindungan yang disarankan dari produk susu disebabkan oleh kandungan kalsiumnya. Kalsium diketahui dapat mengikat asam empedu sekunder dan asam lemak sehingga mengurangi perannya dalam mengubah mukosa usus dan akan menghambat potensi karsinogeniknya. Selain itu, kalsium juga diketahui menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel tumor serta mengurangi pola mutasi yang berbeda pada proto-onkogen KRAS (Keum and Giovannucci, 2019).

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

9. Kegemukan, Obesitas, dan Kurang Aktivitas Fisik

Obesitas dan kegemukan meningkatkan risiko kanker kolorektal. Jaringan adiposa berlebihan berkontribusi pada perubahan hormonal dan sekresi sitokin yang memicu kanker. Diperkirakan bahwa risiko kanker kolorektal keseluruhan meningkat sebesar 3% untuk setiap kenaikan berat badan lima kilogram (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019). Jaringan adiposa pada orang yang kelebihan berat badan/obesitas melepaskan banyak hormon dan sitokin (seperti leptin, resistin, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7 dan IL-8), yang diketahui memiliki efek



la sel epitel, menghambat apoptosis sel, meningkatkan stres oksidatif, menekan aktivitas aksis IGF-1 dan telah dikaitkan dengan perkembangan kanker (Carr *et al.*, 2018).

Kurangnya aktivitas fisik dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Diperkirakan bahwa orang yang tidak aktif secara fisik memiliki risiko 50% lebih tinggi terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan orang yang paling aktif secara fisik. Olahraga teratur memiliki manfaat protektif, termasuk meningkatkan fungsi imun dan mengurangi peradangan (Keum and Giovannucci, 2019).

10. Merokok dan Konsumsi Alkohol

Merokok meningkatkan risiko kanker kolorektal. Asap tembakau mengandung bahan kimia karsinogenik yang merusak DNA dan memicu perkembangan polip menjadi kanker (Sawicki *et al.*, 2021). Merokok diketahui menyebabkan hingga 12% kematian akibat kanker kolorektal (Ahmed *et al.*, 2014). Asupan alkohol adalah salah satu kontributor utama perkembangan kanker kolorektal. Diperkirakan konsumsi 2-3 minuman setiap hari meningkatkan risiko kanker kolorektal sekitar 20%, sedangkan minum lebih dari tiga minuman beralkohol meningkatkan risiko ini sekitar 40%. Individu yang terbiasa minum empat gelas atau lebih setiap hari meningkatkan kemungkinan terkena kanker kolorektal hingga 52%. Alkohol menghasilkan spesies oksigen reaktif dan asetaldehida mutagenik yang berpotensi merusak DNA (Sawicki *et al.*, 2021).

11. Mikrobiota usus

Perubahan mikrobiota usus berkontribusi pada perkembangan kanker kolorektal. Perubahan komposisi dan fungsi mikrobiota normal dapat menyebabkan kerusakan DNA, peradangan, dan gangguan fungsi penghalang usus. Akibatnya, homeostasis mikrobiota usus yang terganggu berkontribusi pada pengembangan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk mengembangkan kanker kolorektal (Cheng, Ling and Li, 2020).

12. Usia

Sekitar 90% dari semua kasus baru kanker kolorektal terjadi pada individu berusia di atas 50 tahun. Usia yang lanjut dianggap sebagai salah satu faktor paling signifikan yang meningkatkan risiko berkembangnya kanker kolorektal. Diperkirakan bahwa orang di atas 75 tahun memiliki risiko tiga kali lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan orang yang berusia 50-64 tahun dan 30 kali lebih besar risikonya dibandingkan orang berusia 20-49 tahun. Usia rata-rata saat diagnosis kanker kolorektal adalah 68 pada pria dan



72 tahun pada wanita. Saat ini, dianjurkan untuk memulai skrining kanker kolorektal pada orang dewasa berusia lebih dari 50 tahun (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019).

13. Jenis Kelamin dan Ras

Menurut *American Cancer Society*, risiko dan prognosis kanker kolorektal bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan ras, dengan pria dan individu kulit hitam non-Hispanik mengalami risiko lebih tinggi. Alasan perbedaan jenis kelamin tidak sepenuhnya dipahami, dianggap mungkin terkait dengan perbedaan paparan faktor risiko (misalnya alkohol dan tembakau), pola makan dan hormon seks. Insiden kanker kolorektal juga bervariasi secara substansial berdasarkan ras (Sawicki *et al.*, 2021).

14. Faktor Sosial Ekonomi

Status sosial ekonomi yang rendah berkaitan dengan risiko kanker yang lebih tinggi, dikaitkan dengan akses terbatas ke perawatan kesehatan berkualitas dan gaya hidup yang kurang sehat (Carethers and Doubeni, 2020).

2.1.3 PATOGENESIS KANKER KOLOREKTAL

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



transformasi neoplastik berikutnya. Pada fase promosi, sel yang diinisiasi bermultiplikasi dan menyebabkan pertumbuhan abnormal (kanker). Sebaliknya, sel kanker jinak berubah menjadi ganas selama tahap perkembangan dan memperoleh fitur agresif dan potensi metastatik. Bagian penting dari langkah karsinogenesis kanker kolorektal adalah adanya lesi prekursor jinak, yang didefinisikan sebagai polip. Jenis lain dari lesi yang diidentifikasi dalam lumen kolon adalah polip adenomatous dan polip *serrated*, yang merupakan prekursor langsung dari sebagian besar kanker. Adenoma stadium *advanced* (diameter ≥ 1 cm) dengan atau tanpa diversitas memiliki risiko perkembangan kanker yang lebih besar (30 hingga 50%) dibandingkan adenoma *non-advanced* (1%). Selain itu, adenoma stadium *advanced* memiliki risiko transisi menjadi kanker yang lebih tinggi dan meningkat seiring bertambahnya usia (Gandomani *et al.*, 2017).

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

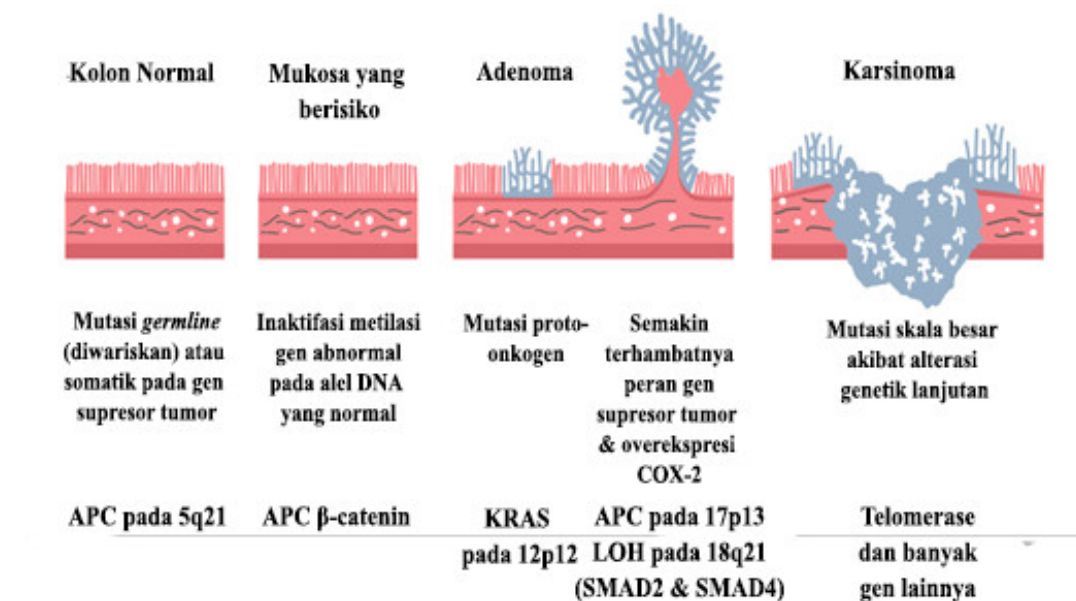
Gen yang paling sering mengalami *error* pada *pathway* CIN (*The Chromosomal Instability Pathway*) adalah APC, P53 dan KRAS, dan bertanggung jawab atas berkembangnya adenokarsinoma. Perubahan pada gen ini menyebabkan aktivasi mutasi onkogen atau inaktivasi supresor tumor, sehingga menyebabkan transformasi ganas. Disregulasi *pathway* CIN bertanggung jawab atas 70-85% dari semua kasus KKR. Selain mekanisme yang terkait instabilitas kromosom (CIN) dan instabilitas mikrosatelit (MSI—*Microsatellite Instability*), terdapat pula peran dari fenotipe metilator (CIMP—*CpG Island Methylator Phenotype*). Fenotipe ini terkait dengan



promotor gen (seperti MLH1), mutasi V300E pada gen BRAF, dan gangguan 16, sehingga menyebabkan inhibisi gen supresor dan mengganggu fungsi sistem ti dengan terjadinya MSI dan hipermutasi. Mekanisme ini paling sering diamati

pada perkembangan lesi kanker kolorektal *serrated* dan paling sering dialami penderita wanita dengan tumor pada bagian proksimal kolon (Sawicki *et al.*, 2021).

kanker kolorektal adalah entitas penyakit yang tidak homogen. Kasus tiap individu berbeda dalam aspek lokasi, tingkat keganasan histologis atau jenis neoplasma. Namun, hal yang menarik pada kasus ini adalah kompleksitas molekul *multilevel*. Konsensus yang ditetapkan pada tahun 2015 oleh Konsorsium Subtipe kanker kolorektal mengidentifikasi empat subtipe molekuler kanker kolorektal (CMS) yaitu CMS1 (*MSI-immune activation*), CMS2 (*canonical*), CMS3 (metabolik), dan CMS4 (mesenkimal). Klasifikasi ini sangat penting karena setiap subtipe berbeda perjalanan klinisnya dan merespons secara berbeda terhadap pengobatan kemoterapi dan terapi biologis. Hal ini dapat menentukan pemilihan strategi terapi individual yang optimal untuk setiap pasien dan juga dapat digunakan sebagai alat prediksi dan prognostik yang reliabel. Penerapan informasi ini dapat dilakukan melalui skrining molekuler untuk kanker kolorektal.



Gambar 2.2 Model molekuler evolusi kanker kolorektal (Bronchud *et al.*, 2000)

2.1.4 KLASIFIKASI KANKER KOLOREKTAL



1 kolorektal dikelompokkan berdasarkan beberapa faktor khusus. Pertama, perhatikan subtipe histologisnya, yang merujuk pada karakteristik mikroskopis g spesifik. Kedua, lokasi pasti kanker ini di dalam usus besar atau rektum juga klasifikasi. Terakhir, jenis karsinoma kolorektal ini juga dikategorikan

berdasarkan jalur molekuler yang terlibat dalam perkembangannya, yang mencakup rangkaian proses biokimia yang unik pada tingkat molekul yang mendorong pertumbuhan dan penyebaran sel-sel kanker. (Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021).

1. Subtipe histologis Karsinoma Kolorektal

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

A. Adenokarsinoma kolorektal

Mayoritas kasus karsinoma kolorektal, mencapai lebih dari 90%, diklasifikasikan sebagai adenokarsinoma. Jenis ini dominan ditemukan dalam kasus karsinoma kolorektal secara global. Adenokarsinoma, yang didefinisikan sebagai tumor ganas, muncul dari sel-sel epitel yang melapisi mukosa usus besar atau rektum. Sel-sel ini bertanggung jawab atas pembentukan struktur kelenjar atau jaringan yang menyerupai kelenjar. Dalam adenokarsinoma, sel-sel epitel ini mengalami perubahan menjadi sel kanker yang berkembang dan berproliferasi di area kolorektal, sering kali membentuk massa atau tumor yang mengganggu fungsi normal jaringan. (Fleming *et al.*, 2012).

B. Adenokarsinoma kolorektal *mucinous*

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



a kolorektal meduler

irakan bahwa sekitar 4% dari semua kasus karsinoma kolorektal termasuk dalam eduler. Karakteristik yang menonjol dari karsinoma kolorektal meduler adalah antara pertumbuhan sel-sel kanker yang padat dan tidak normal dengan adanya

reaksi inflamasi yang signifikan di sekitarnya. Subtipe ini menunjukkan korelasi yang sangat kuat dengan Microsatellite Instability-High (MSI-H), suatu kondisi genetik di mana sel kanker mengalami mutasi yang menyebabkan kegagalan dalam memperbaiki kesalahan pada DNA selama replikasi. Selain itu, karsinoma kolorektal meduler sering dikaitkan dengan mutasi pada gen BRAF. Gen ini mengkodekan protein serin/treonin-protein kinase BRAF, yang merupakan bagian dari protoonkogen, yaitu gen yang ketika mengalami mutasi, dapat menyebabkan sel menjadi ganas. Mutasi gen BRAF ini berperan penting dalam jalur sinyal sel yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel, dan perubahannya sering terkait dengan perkembangan kanker (Nagtegaal *et al.*, 2020).

D. Karsinoma kolorektal *signet ring cell*

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

E. Karsinoma kolorektal lainnya

Dalam spektrum karsinoma kolorektal, terdapat beberapa jenis langka yang jarang dijumpai dalam praktik medis. Ini termasuk karsinoma neuroendokrin, yang berasal dari sel-sel neuroendokrin di usus besar atau rektum yang berfungsi menghasilkan hormon. Selanjutnya, ada karsinoma sel skuamosa, terbentuk dari sel-sel yang umumnya ditemukan pada lapisan terluar kulit atau mukosa. Jenis ketiga adalah karsinoma adenoskuamosa, sebuah hibrida dari kanker sel adeno (kelenjar) dan skuamosa. Karsinoma sel spindel juga termasuk dalam daftar ini, yang berasal dari sel-sel berbentuk seperti spindel biasanya ditemukan dalam otot atau jaringan ikat. Jenis terakhir adalah karsinoma yang tidak berdiferensiasi, yang mencakup sel-sel kanker yang telah kehilangan ciri khas asalnya dan tidak menunjukkan diferensiasi yang jelas ke jenis sel atau jaringan tertentu, melengkapi kategori ini. Setiap subtipe ini memiliki ciri dan pendekatan pengobatan unik, meningkatkan kompleksitas dalam mendiagnosis dan mengelola karsinoma kolorektal

(Fleming *et al.*, 2012).

Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut lokasi

Karsinoma kolorektal juga dapat diklasifikasikan menurut lokasinya di sepanjang kolon. Klasifikasi ini, kanker kolon dibagi berdasarkan asal embriologisnya kedalam usus



tengah atau kolon proksimal dan usus belakang atau kolon distal. Pembagian ini juga relevan terhadap *outcome*, karena kanker kolon distal biasanya memiliki *outcome* yang lebih baik dibandingkan dengan kanker kolon proksimal (Fleming *et al.*, 2012).

3. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut jalur molekuler

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

Dalam pengembangan karsinoma kolorektal, jalur molekuler utama meliputi CIN, MSI, dan CIMP. CIN, yang terlibat dalam 80-85% kasus, ditandai dengan perubahan jumlah kromosom yang mengakibatkan aneuploidi dan hilangnya heterozigositas, dipengaruhi oleh masalah segregasi kromosom, disfungsi telomer, dan gangguan respons kerusakan DNA. Gen-gen kunci seperti APC, KRAS, PIK3CA, TGF- β , dan TP53 berperan dalam mengaktifkan jalur ini. Di sisi lain, MSI, sebagai jalur kedua, dicirikan oleh kerusakan sistem perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR), mengakibatkan akumulasi mutasi terutama di area non-koding dan MS coding DNA. MSI disebabkan oleh mutasi dalam gen MMR seperti MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, dan PMS2. Sementara itu, CIMP, terkait dengan ketidakstabilan epigenetik, menampilkan hipermetilasi pada promotor gen onkogen, menyebabkan pembungkaman gen penekan tumor dan seringkali melibatkan modifikasi genetik dan epigenetik yang menggabungkan efek mutasi BRAF serta MSI, mempengaruhi gen BRAF dan MLH1 (Mármol *et al.*, 2017; Alzahrani, Al Doghaither and Al-Ghafar, 2021).

4. Klasifikasi Karsinoma Kolorektal menurut asal mutasi



an sumber mutasi genetik yang mendasarinya, karsinoma kolorektal dapat menjadi tiga kategori utama. Pertama, ada *Sporadic Colorectal Carcinoma* (SCC), an jenis yang paling umum, mencakup sekitar 70% dari semua kasus. SCC t mutasi yang terjadi secara acak atau 'sporadis' tanpa adanya riwayat kanker

kolorektal dalam keluarga. Kedua, *Familial Colorectal Carcinoma* (FCC) merupakan sekitar 25% dari kasus dan berkaitan dengan faktor genetik keluarga yang lebih tinggi tetapi tanpa pola pewarisan genetik yang jelas atau konsisten. Ini berarti bahwa sementara beberapa anggota keluarga mungkin mengalami risiko yang lebih tinggi, tidak semua anggota keluarga akan terpengaruh. Ketiga, *Inherited Colorectal Carcinoma* (ICC), yang menyumbang 5% kasus, adalah bentuk kanker yang diturunkan melalui garis keturunan dan umumnya dikaitkan dengan sindrom genetik spesifik, seperti *Lynch Syndrome* atau *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP), yang secara signifikan meningkatkan risiko seseorang terhadap kanker kolorektal (Mármol *et al.*, 2017; Nojاده, Sharif and Sakhinia, 2018).

2.1.5 TANDA DAN GEJALA KANKER KOLOREKTAL

Kanker kolorektal dapat dicurigai ketika beberapa gejala gastrointestinal (GI) bawah dikeluhkan oleh pasien. *National Institute for Health and Professional Excellence* telah menerbitkan pedoman yang menjadi dasar praktisi kesehatan untuk mengidentifikasi pasien dengan probabilitas kanker kolorektal yang tinggi. Pasien dengan kanker kolorektal seringkali mengalami gejala yang bervariasi dan signifikan, yang memerlukan perhatian medis yang cermat. Gejala utama yang sering dijumpai termasuk perdarahan dari rektum, yang bisa menjadi tanda adanya tumor di area tersebut. Pasien juga mungkin merasakan adanya massa yang tidak biasa di dalam perut, yang bisa dirasakan saat diperiksa atau secara tidak sengaja. Nyeri perut yang persisten atau berubah-ubah juga merupakan tanda umum, bersama dengan perubahan pola buang air besar, seperti diare atau konstipasi yang berkepanjangan. Penurunan berat badan yang tiba-tiba dan tidak dapat dijelaskan sering terjadi, dan ini bisa menjadi indikasi bahwa kanker sudah berkembang. Anemia defisiensi besi adalah gejala lain yang penting, sering kali disebabkan oleh perdarahan kronis yang tidak terdeteksi. Di samping gejala-gejala spesifik tersebut, ada juga gejala umum yang mungkin tidak langsung terkait dengan saluran pencernaan. Misalnya, hilangnya nafsu makan yang tak terjelaskan, yang bisa mengindikasikan adanya gangguan sistemik akibat kanker. Selain itu, pasien dengan kanker kolorektal bisa mengalami trombosis vena dalam, yaitu



ipalan darah di dalam vena yang dalam, yang seringkali merupakan komplikasi
ia gejala ini, baik yang spesifik maupun tidak spesifik, membutuhkan evaluasi
ebih lanjut untuk diagnosis yang tepat (Sawicki *et al.*, 2021).

Dalam praktik medis, berdasarkan sejumlah panduan klinis, kolonoskopi sering direkomendasikan untuk pasien yang menunjukkan tanda-tanda dan gejala yang mencurigakan akan adanya kanker kolorektal. Penelitian telah menemukan bahwa keberadaan gejala tertentu dapat meningkatkan kemampuan diagnostik untuk mendeteksi kanker kolorektal dengan lebih akurat, baik dalam hal sensitivitas maupun spesifisitas. Gejala-gejala tersebut termasuk palpasi massa di perut selama pemeriksaan fisik, riwayat perdarahan rektum dengan warna merah tua, penurunan berat badan yang signifikan, serta perubahan kebiasaan buang air besar. Pasien yang didiagnosis dengan kanker kolorektal pada tahap awal biasanya memiliki prospek yang jauh lebih baik dibandingkan dengan mereka yang diagnosisnya dilakukan pada stadium lanjut. Oleh karena itu, penting bagi pasien untuk tidak mengabaikan gejala yang mengkhawatirkan dan dapat diindikasikan sebagai potensi kanker kolorektal. Gejala-gejala ini seharusnya menjadi alasan kuat bagi pasien untuk segera berkonsultasi dengan dokter dan menjalani tes diagnostik kolorektal yang relevan. Melalui pendekatan proaktif ini, peluang untuk mendeteksi dan mengobati kanker pada tahap awal meningkat, yang secara signifikan dapat meningkatkan hasil pengobatan dan prognosis pasien (Ford *et al.*, 2008)

2.1.6 DIAGNOSIS KANKER KOLOREKTAL

Untuk individu yang diduga menderita KKR, dokter harus melakukan pemeriksaan fisik abdomen dan menganalisis riwayat kesehatan untuk mendiagnosis. Selama kunjungan, dokter harus berkonsultasi dengan pasien mengenai riwayat keluarga, mempertimbangkan penilaian faktor risiko, dan kemudian memilih metode diagnosis optik dan/atau pencitraan yang sesuai. Strategi lain untuk mendeteksi KKR adalah berbagai program skrining (pilot, oportunistik atau terorganisir) yang ditempatkan di seluruh dunia. Program tersebut sebagian besar mencakup individu berusia 50-75 tahun dengan variasi yang luas dalam praktik skrining tergantung pada protokol yang dihasilkan dari tahap studi, kapasitas kolonoskopi, dan sumber daya keuangan. Program skrining lebih sering dilaksanakan di negara-negara Barat yang memiliki angka prevalensi KKR yang tinggi. Sebagian besar metode diagnostik skrining dapat dilakukan dengan uji imunokimia feses untuk hemoglobin (FIT), *guaiac fecal occult blood test* (gFOBT), $\times$ (OC), sigmoidoskopi fleksibel (FS) dan digital rectal exam (DRE) (Schreuders



an Pemeriksaan Fisik

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

B. Imaging

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



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

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

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

Diagnosis berbasis pencitraan rutin seringkali membatasi deteksi kanker jika ukurannya kecil atau kesulitan membedakannya dari jaringan lunak, yang mana hal ini sangat penting

gnosis metastasis dan menilai respons terhadap pengobatan. Tantangan klinis untuk memilih dan merencanakan penatalaksanaan dan strategi pengobatan yang melakukan analisis klinis komprehensif yang mencakup penggunaan teknik baru yang dikombinasikan dengan penilaian biomarker tumor dan fitur genetik



tumor. Tingkat deteksi sebagian besar teknik pencitraan konvensional tidak cukup untuk mendeteksi metastasis. Teknik baru seperti *diffusion-weighted* MRI (DW-MRI) atau *fibroblast activation protein inhibitor–positron emission tomography* (FAPI-PET) dapat dievaluasi kedepannya karena diketahui memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi (Kranenburg, Speeten and Hingh, 2021).

C. Biomarker

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

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

yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan tumor, seperti proliferasi, invasi dan metastasis. Mutasi pada gen KRAS dan B-RAF menyebabkan inaktif protein RAS/RAF dan aktivasi EGFR yang diblokir. Proses ini diketahui



melatarbelakangi peristiwa awal karsinogenesis kanker kolorektal pada sekitar 20-50% kasus (Siena *et al.*, 2009).

2.1.7 STADIUM KANKER KOLOREKTAL

Saat ini, sistem klasifikasi stadium kanker yang paling luas digunakan adalah sistem TNM, yang dikembangkan oleh *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan *International Union for Cancer Control (UICC)*. Sistem TNM ini menyediakan kerangka kerja untuk mengevaluasi dan mengklasifikasikan kanker berdasarkan tiga kriteria utama: ukuran dan tingkat invasi tumor primer (dinyatakan sebagai 'T'), tingkat penyebaran kanker ke kelenjar getah bening regional (dinyatakan sebagai 'N'), dan keberadaan metastasis jauh, yaitu penyebaran kanker ke bagian tubuh lain di luar lokasi asal (dinyatakan sebagai 'M'). Kombinasi dari nilai T, N, dan M ini kemudian digunakan untuk menentukan stadium kanker pasien, yang mempengaruhi pilihan pengobatan dan prognosis. Versi terbaru dari sistem TNM adalah edisi ke-8, yang diadopsi pada tahun 2017. Edisi ini memperbarui dan menyempurnakan kriteria klasifikasi berdasarkan penemuan penelitian terkini, untuk memastikan bahwa sistem ini tetap relevan dan akurat dalam menggambarkan keadaan klinis kanker pasien (Bertero *et al.*, 2018).

Tabel 2.1 Stadium Kanker Kolorektal

Tumor primer (T)	
Tx	: Tumor primer tidak dapat dinilai
To	: Tumor primer tidak ditemukan
Tis	: Karsinoma insitu
T1	: Invasi submukosa
T2	: Invasi muskularis propria
T3	: Invasi menembus muskularia propria sampai lapisan perikolorektal
T4a	: Invasi peritoneum viseral
	: Invasi ke organ sekitar
bening regional (N)	
	: Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
	: Tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening



N1a	:	Metastasis 1 kelenjar getah bening regional
N1b	:	Metastasis 2-3 kelenjar getah bening regional
N1c	:	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional tetapi ada deposit di subserosa, mesenterium atau perikolik nonperitoneal atau jaringan perirektal/mesorektal
N2a	:	Metastasis 4-6 kelenjar getah bening regional
N2b	:	Metastasis ≥ 7 kelenjar getah bening regional

Metastasis jauh (M)

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

Pembagian stadium

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



2.1.8 TATALAKSANA KANKER KOLOREKTAL

Saat ini, terdapat beragam metode pengobatan untuk kanker kolorektal yang telah dikembangkan dan diimplementasikan. Metode-metode ini termasuk operasi pembedahan, yang bertujuan untuk mengangkat tumor secara fisik, kemoterapi yang menggunakan agen kimia untuk membunuh sel kanker, terapi radiasi yang memanfaatkan radiasi untuk menghancurkan sel kanker, terapi target yang dirancang untuk menyerang target spesifik dalam sel kanker, dan imunoterapi yang bekerja dengan menguatkan atau mengaktifkan sistem kekebalan tubuh pasien untuk melawan kanker. Pendekatan pengobatan ini dapat dikategorikan ke dalam tiga jenis utama: pengobatan lokal (seperti pembedahan dan radiasi yang ditujukan langsung pada tumor), pengobatan sistemik (seperti kemoterapi dan imunoterapi yang memengaruhi seluruh tubuh), dan kombinasi dari kedua pendekatan tersebut. Pilihan strategi pengobatan yang tepat sangat tergantung pada stadium kanker kolorektal yang dihadapi, dimana keputusan pengobatan disesuaikan dengan seberapa jauh kanker telah berkembang dan menyebar dalam tubuh pasien. (Krasteva and Georgieva, 2022).

Terapi lokal untuk kanker kolorektal melibatkan metode yang menghilangkan tumor tanpa memengaruhi bagian tubuh lain, dan ini sangat efektif untuk kanker tahap awal, meski juga dapat digunakan dalam situasi lain. Perawatan lokal ini termasuk pembedahan (reseksi bedah), ablasi, embolisasi, dan radiasi. Pembedahan adalah metode utama, yang bertujuan mengangkat tumor dan area sehat sekitarnya termasuk kelenjar getah bening. Meski efektif pada tahap awal, teknik ini kurang efektif untuk kanker tahap lanjut. Risiko dari operasi ini termasuk rasa sakit, sembelit atau diare, dan dalam kasus tertentu, dapat meningkatkan risiko metastasis (Young *et al.*, 2014; Brar *et al.*, 2021).

Terapi radiasi menggunakan sinar-X untuk menghancurkan sel kanker dengan merusak DNA yang mengontrol bagaimana sel tumbuh dan membelah. Biasanya digunakan untuk kanker rektal karena tumor ini cenderung tetap dekat dengan tempat awalnya. Terapi radiasi awal yang paling umum adalah kelelahan, reaksi kulit ringan, sakit perut, dan diare. Efek samping lain adalah tinja berdarah akibat pendarahan melalui dubur atau



penyumbatan usus, masalah seksual dan infertilitas pada pria dan wanita. Pasien memiliki kepekaan yang berbeda terhadap radiasi, dan akan memengaruhi jumlah sel sehat yang rusak. Pada pasien yang lebih sensitif terhadap kerusakan radiasi, paparan terapi radiasi dapat menyebabkan kerusakan DNA yang cukup untuk memulai perkembangan neoplasma lebih lanjut (Krasteva and Georgieva, 2022).

Tabel 2.2 *Staging* kanker kolorektal dan pendekatan terapeutik yang sesuai (Krasteva and Georgieva, 2022)

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

Ablasi sering digunakan sebagai pengganti pembedahan untuk menghancurkan tumor kecil (kurang dari 4 cm). Ada banyak jenis teknik ablasi. *Radiofrequency ablation* (RFA) menggunakan gelombang radio berenergi tinggi untuk membunuh sel kanker. Ablasi gelombang mikro menggunakan gelombang mikro elektromagnetik untuk menciptakan suhu tinggi yang membunuh sel, ablasi etanol melibatkan penyuntikan alkohol pekat langsung ke dalam tumor kanker, sedangkan cryosurgery menghancurkan tumor dengan membekukannya menjadi tipis. Kemungkinan efek samping setelah terapi ablasi antara lain sakit perut



(abdomen), infeksi pada hati, demam, pendarahan ke dalam rongga dada atau perut, dan tes hati yang abnormal. Embolisasi digunakan untuk mengobati tumor kanker kolorektal yang bermetastasis di hati. Dalam prosedur embolisasi, suatu zat disuntikkan langsung ke dalam arteri di hati untuk memblokir atau mengurangi aliran darah ke tumor. Kemungkinan efek samping serupa dengan efek setelah terapi ablasi (Krasteva and Georgieva, 2022).

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

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

Karena mekanisme sitotoksik nonselektif dari obat-obat kemoterapi, banyak efek samping kan pasien selama dan setelah kemoterapi (Brar *et al.*, 2021). Keluhan tersebut nuntah, diare, neuropati, dan sariawan. Oleh karena itu, baru-baru ini, perhatian obatan sistemik lain, yaitu terapi target. Jenis perawatan ini menerapkan antibodi bekerja melawan molekul spesifik di permukaan atau di lingkungan sel tumor.



Dua obat untuk pengobatan kanker kolorektal telah disetujui, yaitu Bevacizumab, yang dapat menargetkan protein sel kanker VEGF, dan Cetuximab, yang merupakan obat penghambat EGFR untuk pengobatan kanker kolorektal metastatik (Cisterna *et al.*, 2016).

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

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

2.2 MISMATCH REPAIR (MMR)

Sistem perbaikan *mismatch repair* (MMR) adalah mekanisme seluler penting yang menjaga integritas genetik dengan memperbaiki kesalahan replikasi DNA yang terjadi selama pembelahan sel. Kesalahan ini biasanya melibatkan kesalahan basa (misalnya, A dipasangkan dengan C bukan

ngan yang salah dari loop yang menyisakan ekstra nukleotida. Proses MMR gah mutasi yang dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk kanker. Sistem elibatkan serangkaian protein yang bekerja secara koordinatif untuk mengenali



dan memperbaiki pasangan basa yang tidak sesuai atau loop (Kitsel *et al.*, 2023). Protein-protein ini antara lain:

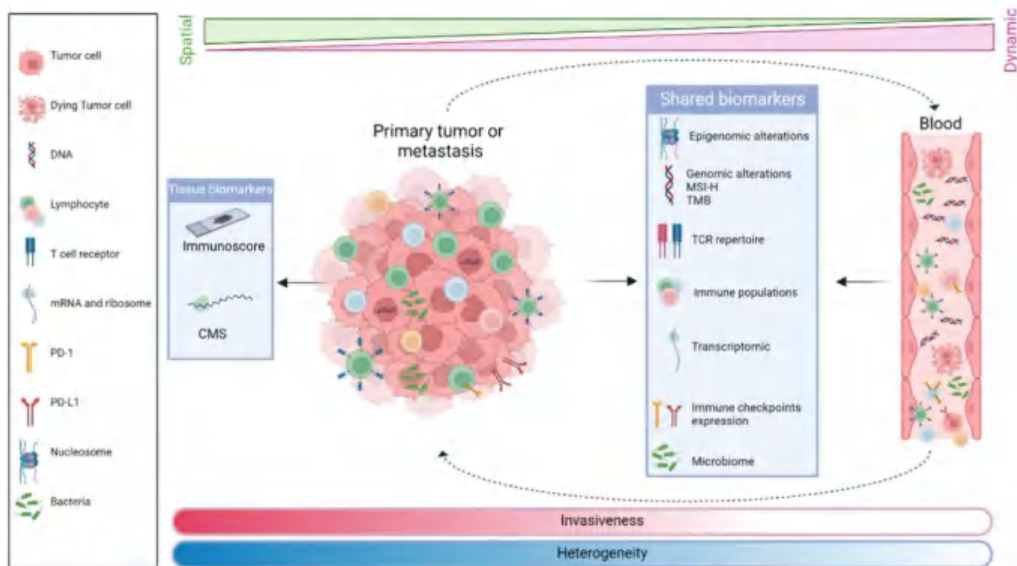
1. MutS homolog (MSH) : Protein dalam keluarga ini, seperti MSH2, MSH6 (bersama membentuk kompleks MutS α), dan MSH3 (bersama MSH2 membentuk MutS β), merupakan promotor utama proses MMR.
2. MutL homolog (MLH) : Kompleks seperti MLH1-PMS2 (MutL α), MLH1-PMS1 (MutL β), dan MLH1-MLH3 (MutL γ) berinteraksi dengan MutS homolog setelah mismatch dikenali dan berpartisipasi dalam proses perbaikan lebih lanjut.
3. Exonuclease 1 (EXO1) : Memotong bagian untai DNA yang salah dari sekitar kesalahan untuk mempersiapkan sintesis ulang.
4. Polymerase DNA : Menambahkan nukleotida yang benar ke untai DNA yang baru.
5. Ligase DNA : Menyegel celah pada *backbone* DNA setelah perbaikan.

Proses perbaikan dimulai ketika kompleks MSH mengenali dan terikat pada mismatch. Setelah mismatch terikat, kompleks MLH direkrut ke lokasi tersebut, yang berfungsi untuk mengaktivasi proses pemotongan DNA di sekitar situs yang salah oleh EXO1. Setelah sekuens yang salah dihilangkan, polimerase DNA mengisi celah dengan menggunakan untai komplementer sebagai cetakan. Akhirnya, ligase DNA menyegel nikel yang tersisa, mengembalikan DNA ke keadaan yang benar (Bertagnolli *et al.*, 2009).

Defisiensi dalam protein MMR mengarah pada kondisi yang dikenal sebagai ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), yang ditandai dengan akumulasi cepat dari variasi panjang di daerah mikrosatelit DNA. MSI adalah ciri khas banyak kanker, terutama kanker kolorektal non-poliposis hereditas (HNPCC, juga dikenal sebagai sindrom Lynch). Mutasi pada gen-gen yang mengkode protein MMR, terutama MLH1 dan MSH2, telah sering diidentifikasi pada pasien dengan sindrom Lynch. Disfungsi MMR menyebabkan akumulasi mutasi di seluruh genom, termasuk di dalam dan dekat dengan gen-gen penting yang mengatur pertumbuhan sel dan apoptosis. Akumulasi mutasi ini dapat menyebabkan perubahan sel menjadi malignan dan memulai proses karsinogenesis. Oleh karena itu, integritas sistem MMR sangat penting untuk mencegah transformasi sel menjadi kanker

and Sakhinia, 2018).





Gambar 2.3 Peran MSI dalam karsinogenesis (Huyghe *et al.*, 2022)

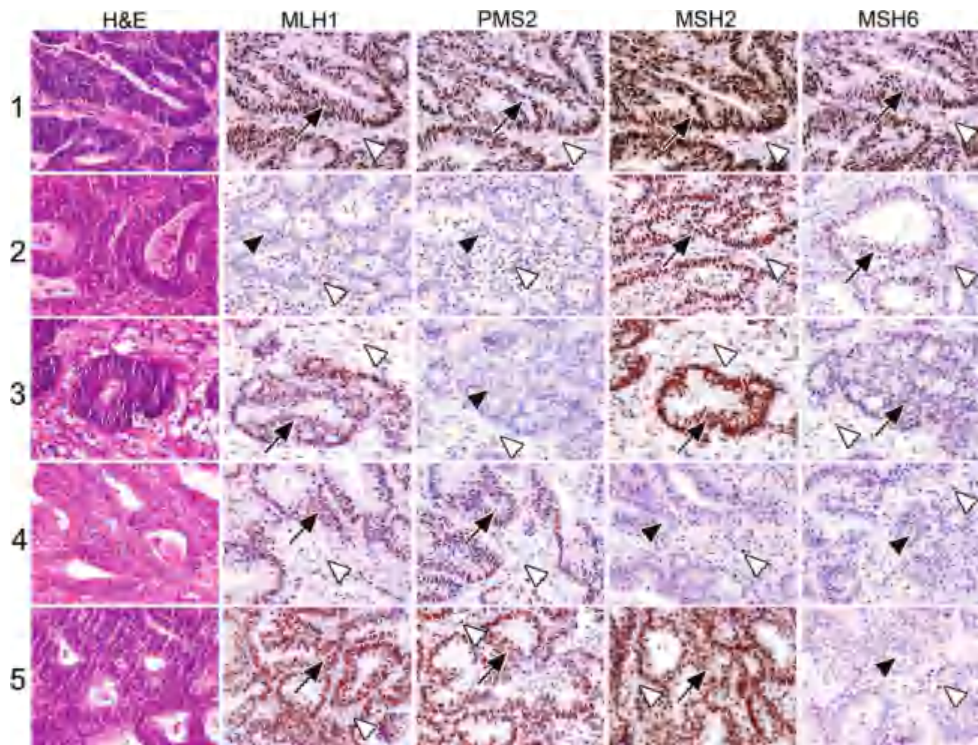
Ketidakstabilan mikrosatelit terjadi karena mutasi yang tidak aktif pada gen perbaikan *mismatch* DNA yang bertanggung jawab dalam mengoreksi kesalahan replikasi DNA. Komponen penting dari sistem repair mismatch DNA adalah ATPase hMSH2, hMSH6, hMSH3, hMLH1, hPMS2, hPMS1, dan hMLH3. Mutasi germline yang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

2.3 MUTS PROTEIN HOMOLOG 2 (MSH2)

MSH2 atau MutS homolog 2 merupakan protein pada DNA manusia yang memiliki fungsi analog dengan gen MutS yang ditemukan pada *E. coli* serta memainkan peranan vital dalam proses *mismatch* DNA (MMR). Dalam konteks perbaikan DNA, MSH2 bersama dengan protein lain seperti BLM, p53, dan lainnya untuk membentuk kompleks dengan protein lain seperti BLM, p53, dan lainnya dalam respon perbaikan kerusakan DNA. MSH2 juga memiliki peran krusial



dalam mendukung apoptosis sel ketika terjadi kerusakan DNA dengan melibatkan jalur sinyal ATR, Chk2, dan p53 (Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019).



Gambar 2.4 Gambaran *staining* H&E pada pemeriksaan imunohistokimia lesi kanker kolorektal (Van Lier *et al.*, 2012).

Selain itu, MSH2 memiliki keterkaitan yang signifikan dengan proses autofagi dan berdampak pada pemendekan telomer yang lebih cepat dalam sel manusia normal, yang bisa berkontribusi pada penuaan sel dan disfungsi. Dari perspektif klinis, MSH2 sangat relevan dalam pengembangan dan progresi kanker. Hal ini terlihat dari variasi ekspresi gen ini pada berbagai tipe penyakit limfoproliferasif ganas yang berasal dari sel B. Mutasi tipe missense pada MSH2 bisa menyebabkan perubahan dalam penyambungan RNA, yang secara spesifik mempengaruhi dinamika kanker tergantung pada jenis jaringan yang terlibat (Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019). Studi-studi terbaru telah menunjukkan bahwa kekurangan MSH2 pada garis sel tumor dapat mengurangi kapasitas sel tersebut untuk memperbaiki kerusakan DNA untai ganda melalui rekombinasi



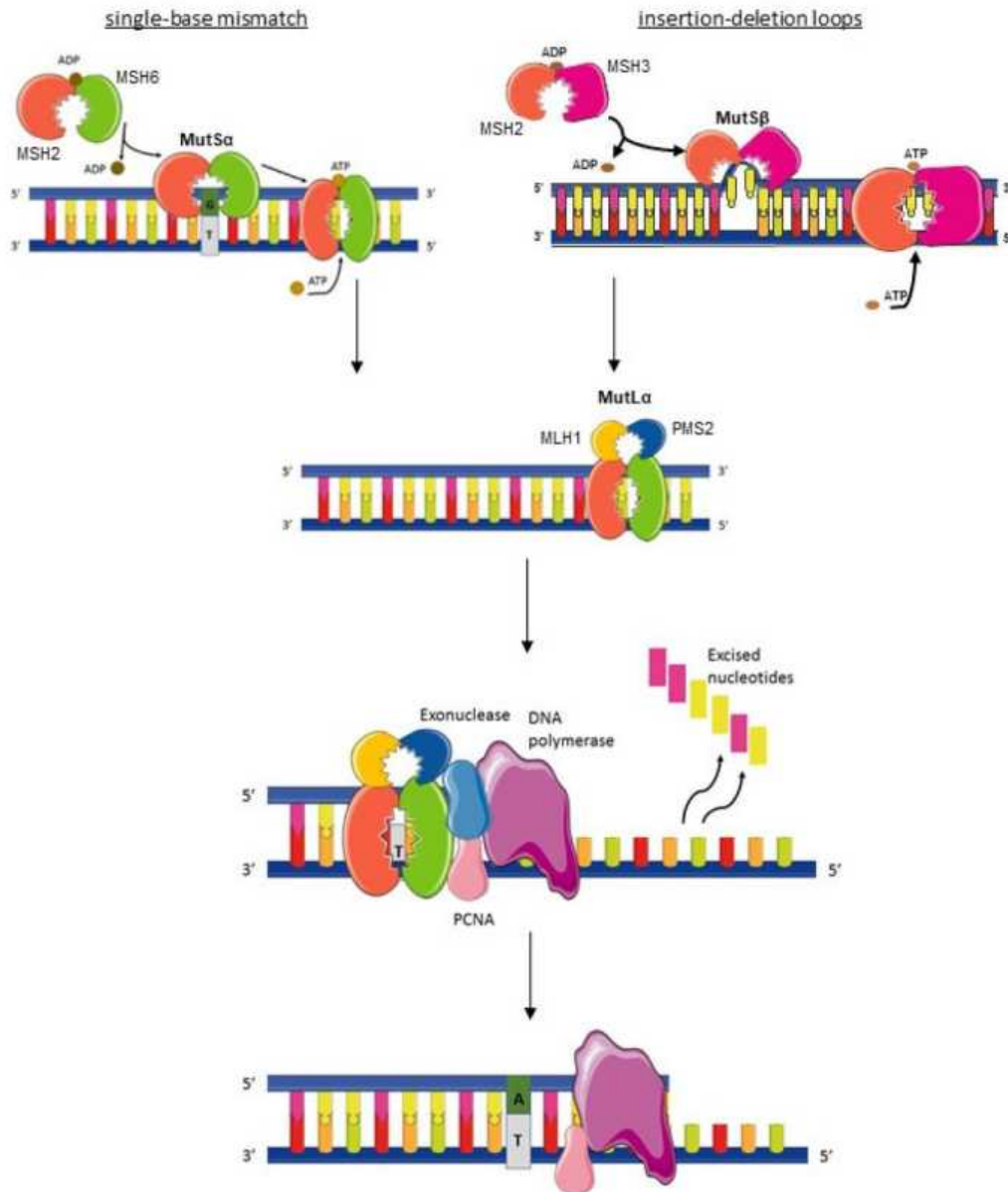
menambah kerentanan terhadap kanker karena meningkatkan risiko terjadinya mutasi terkait dengan kerusakan DNA tersebut (Bertagnolli *et al.*, 2009; Sehgal *et al.*, 2019).

2.4 PERAN MSH2 PADA KANKER KOLOREKTAL

Kanker kolorektal dapat berkembang melalui dua mekanisme utama, yaitu ketidakstabilan kromosom (CIN) dan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI). Sebagian besar kasus CRC, sekitar 85%, diakibatkan oleh CIN, sedangkan sisanya, sekitar 15%, melibatkan MSI sebagai faktor utama. Mikrosatelit merupakan rangkaian pendek DNA yang berulang dan cenderung mudah mengalami mutasi. MSI terjadi ketika ada perubahan dalam jumlah nukleotida pada wilayah mikrosatelit, dan kondisi ini harus diidentifikasi serta diperbaiki oleh protein-protein dalam kompleks perbaikan mismatch repair (MMR), khususnya heterodimer seperti MSH2 yang berpasangan dengan MSH6 (MutS α). Kompleks ini memiliki fungsi krusial dalam mendeteksi dan memperbaiki kerusakan pada untai DNA, serta mendukung proses sintesis untai DNA yang baru bersama kompleks MutL α . Inaktivasi dalam salah satu dari protein MMR bisa menyebabkan MSI (Howe and Guillem, 1997; Dong *et al.*, 2021).

Meskipun hanya terdeteksi pada 15% kasus kanker kolorektal, MSI memainkan peran penting dalam pengelolaan klinis pasien. Contohnya, pasien dengan kanker kolorektal yang juga memiliki MSI cenderung memiliki prognosis yang lebih baik jika tidak menjalani kemoterapi dengan 5-FU pasca operasi. Oleh karena itu, deteksi MSI sangat berguna dalam perencanaan terapi untuk menghindari potensi toksisitas dari beberapa pengobatan pada pasien dengan kanker kolorektal dan MSI. Metode standar untuk mendeteksi MSI adalah dengan polymerase chain reaction (PCR) yang menggunakan penanda seperti BAT25, BAT26, NR21, NR24, dan NR27, namun metode ini cukup mahal, terutama untuk penggunaan rutin di negara berkembang. Sebagai alternatif, penggunaan imunohistokimia (IHC) untuk deteksi protein MMR (MMRp) bisa diaplikasikan untuk menemukan MSI, dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang berkisar antara 77%-100% dan 98%-100% (Arshita *et al.*, 2018).





Gambar 2.5 Mekanisme Mismatch Repair. MutS α (dimer MSH2-MSH6) mengenali ketidakcocokan pasangan basa tunggal dan kemudian mengelilingi DNA seperti penjepit dan kompleks MutL α (dimer MLH1-PMS2) diperbaiki. Kompleks MutS β (dimer MSH2-MSH3) mengenali loop penyisipan-penghapusan, kemudian kompleks MutL α difiksasi (Randrian, Evrard and Tougeron, 2021).

Penelitian terkini mengindikasikan hubungan kuat antara MSH2 dan penyakit genetik Lynch



i baru pada situs penyambungan gen MSH2 (c.1661+2 T>G) telah diketahui
 n sindrom ini, yang merupakan kondisi dominan autosomal dengan risiko tinggi
 erti payudara dan lambung. Terlebih lagi, ekspresi abnormal MSH2 juga terkait
 enis kanker lain seperti karsinoma sel skuamosa mulut, kanker prostat primer,

dan kanker payudara, menunjukkan peran luas MSH2 dalam oncogenesis di berbagai konteks klinis (Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019).

Perkembangan MSH2 adalah salah satu gen penting dalam sistem reparasi DNA *mismatch* (MMR) yang berperan dalam menjaga stabilitas genom. Mutasi pada gen MSH2 dapat menyebabkan disfungsi dalam mekanisme perbaikan DNA, yang pada gilirannya meningkatkan risiko terjadinya mutasi somatik pada sel lain yang dapat mengarah pada kanker, termasuk kanker kolorektal. Kanker kolorektal yang terkait dengan mutasi MSH2 sering dikategorikan dalam sindrom Lynch, juga dikenal sebagai kanker kolorektal herediter non-poliposis (HNPCC) (Silinskaite *et al.*, 2023).

Di Indonesia, riset mengenai kanker kolorektal dengan MSI masih tergolong jarang. Studi-studi yang telah ada menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam ekspresi protein MLH1 dan MSH2 antara pasien kanker kolorektal yang lebih tua dan yang lebih muda. Penelitian lain mengindikasikan bahwa ekspresi MSH6 lebih sering terjadi pada kolon bagian distal dibandingkan kolon proksimal, dengan perbedaan yang mencapai 11 kali lipat (Arshita *et al.*, 2018).

Gen MSH2 terletak pada kromosom 2 dan berperan dalam memperbaiki *mismatch* yang terjadi selama replikasi DNA. Protein yang dikode oleh MSH2 berinteraksi dengan protein MSH6 atau MSH3 untuk membentuk kompleks heterodimer yang dapat mengenali dan berikatan dengan situs-situs mismatch. Setelah terikat, kompleks ini akan merekrut protein-protein lain dalam jalur MMR untuk memotong dan mengganti segmen DNA yang mengandung kesalahan tersebut, sehingga mengurangi kesalahan mutasi yang ditransmisikan selama pembelahan sel. Ketika terdapat mutasi pada gen MSH2, efisiensi perbaikan mismatch DNA menurun signifikan, menyebabkan akumulasi mutasi pada genom. Dalam konteks kanker kolorektal, mutasi yang tidak diperbaiki ini bisa mempengaruhi gen-gen yang mengontrol siklus sel, apoptosis, dan proses penting lainnya, mengakibatkan proliferasi sel yang tak terkontrol dan pembentukan tumor (Sehgal *et al.*, 2014; Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019).

Mutasi di MSH2 mengurangi kemampuan sel untuk memperbaiki kesalahan replikasi DNA,



meningkatkan frekuensi mutasi dalam gen-gen yang penting untuk regulasi sel, seperti p53. Ini adalah langkah awal dalam pembentukan adenoma (polip), yang bisa menjadi kanker kolorektal. Apabila terjadi kegagalan sistem MMR, sel-sel abnormal akan mengalami mutasi yang menyebabkan perubahan lebih lanjut dalam perilaku sel, seperti

invasi dan metastasis. Individu dengan mutasi bawaan di gen MSH2 memiliki risiko yang sangat tinggi untuk mengembangkan kanker kolorektal, dengan risiko seumur hidup sekitar 40-80%. Sindrom Lynch, yang diwariskan dalam pola autosomal dominan, merupakan penyebab utama kanker kolorektal herediter dan penyebab signifikan dari total kasus kanker kolorektal (Sehgal *et al.*, 2014; Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019).

Sindrom Lynch yang juga dikenal sebagai kanker kolorektal herediter non-poliposis (HNPCC) diketahui memiliki dua sub-tipe yang dikenal sebagai Lynch Syndrome I (LS I) dan Lynch Syndrome II (LS II). LS I lebih banyak berhubungan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal yang muncul lebih awal dalam kehidupan, sedangkan LS II juga dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya kanker di luar kolon, seperti kanker endometrium, selain kanker kolorektal itu sendiri. Sebagian besar kasus Sindrom Lynch, yang mencakup hingga 95% dari kasus yang telah teridentifikasi, disebabkan oleh mutasi genetik pada MLH1, MSH2, dan MSH6. Statistik menunjukkan variasi dalam risiko kumulatif mengembangkan kanker di mana saja pada usia 70, dengan pembawa mutasi MLH1 berisiko sekitar 71%, pembawa mutasi MSH2 antara 74,5% dan 77%, dan pembawa mutasi MSH6 berisiko antara 46,3% dan 75%. Risiko mengembangkan kanker sebelum usia 70 cenderung lebih tinggi pada mereka yang memiliki mutasi MLH1 dan MSH2 dibandingkan dengan mereka yang memiliki mutasi MSH6 (Sehgal *et al.*, 2014; Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019).

Secara spesifik, risiko kumulatif untuk mengembangkan kanker kolorektal oleh pembawa mutasi MLH1 dan MSH2 pada usia 70 tahun diperkirakan masing-masing sekitar 34% dan 47% untuk laki-laki. Sementara itu, perempuan dengan mutasi yang sama memiliki risiko kumulatif serupa untuk kanker kolorektal, dengan estimasi sekitar 36% untuk MLH1 dan 37% untuk MSH2. Selain itu, risiko mereka untuk kanker endometrium diperkirakan berada di sekitar 18% untuk MLH1 dan 30% untuk MSH2. Skrining dini terhadap Sindrom Lynch sering kali tidak memadai, yang dapat mempengaruhi keefektifan diagnosis dan pengelolaan kondisi ini (Sehgal *et al.*, 2014; Jaballah-Gabteni *et al.*, 2019).



1 dengan risiko tinggi melibatkan pencegahan dan intervensi dini, termasuk s reguler, penggunaan aspirin untuk mengurangi risiko polip, dan dalam ilihan untuk kolektomy prophylactic untuk mengurangi risiko kanker kolorektal. Peran gen MSH2 dalam patogenesis kanker kolorektal adalah contoh penting rusakan dalam mekanisme perbaikan DNA dapat menyebabkan kanker. dan patologi yang terkait dengan gen ini tidak hanya penting untuk diagnosis

dan pengelolaan sindrom Lynch tetapi juga memberikan wawasan berharga tentang mekanisme kanker pada umumnya (Howe and Guillem, 1997; Bhattarai *et al.*, 2020)



Optimized using
trial version
www.balesio.com