

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan kanker yang muncul pada usus besar, dimana etiologi kanker kolorektal masih belum diketahui sepenuhnya namun kanker kolorektal terjadi sebagai konsekuensi adanya akumulasi dari instabilitas genetik dan epigenetik, yang merubah sel epitel mukosa kolon normal menjadi sel kanker¹.

The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) pada tahun 2020 diperkirakan 19,3 juta kasus baru dan 10 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Kanker kolorektal menyumbang sekitar 1,93 juta (10.7%) insiden dan 0,94 juta (9,4%) kematian akibat kanker. Insidensi di Indonesia diperkirakan 34.189 kasus baru (8.6%). Dilaporkan bahwa sekitar 61% pasien yang datang sudah berada pada stadium III dan IV sehingga membutuhkan modalitas terapi berupa kemoterapi, terapi target ataupun imunoterapi.^{2,3}

The Cancer Genome Atlas (TCGA) pertama kali mengklasifikasikan kanker kolorektal menjadi dua kelompok. Kelompok pertama (16%) terdiri dari tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit (*microsatellite instability - MSI*) karena kerusakan gen *mismatch repair (MMR)*. Kelompok kedua terdiri dari tumor non hipermutasi (84%) yaitu kanker dengan mikrosatelit yang stabil (*microsatellite stable - MSS*), pada kelompok ini mutasi gen yang sering termasuk *poliposis adenomatosa (APC)* dan *Kirsten ras (KRAS)*.^{4,5}

Gen *Mismatch repair* adalah unit dasar penyusunan genom dalam sistem perbaikan DNA yang terdiri dari *mutL homolog 1*, *mutL homolog 3*, *homolog mutS 2*, *homolog mutS 6*, *Postmeiotic segregation increased 2* dan protein tambahan *exonuclease 1*, *helicase*, *proliferating cell nuclear antigen*, *single-stranded deoxyribonucleic acid binding protein*, *deoxyribonucleic acid polymerase*.^{4,26} Gen *Mismatch repair* berperan dalam memperbaiki kerusakan *nucleic acid (DNA)*. Empat protein gen *MMR* yang berperan pada kolorektal yaitu *mutL homolog 1*, *homolog mutS 2*, *homolog mutS 6*, *Postmeiotic segregation increased 2*. Apabila satu atau lebih ekspresi tersebut hilang maka disebut *deficient MMR (dMMR)*, namun bila tidak ada ekspresi protein yang hilang maka disebut *proficient MMR (pMMR)*.^{4,11}



Survival rate (Kesintasan) adalah persentase orang dalam kelompok studi atau perawatan yang masih hidup selama periode waktu tertentu setelah mereka didiagnosis.²³ Faktor - faktor yang mempengaruhi kesintasan pada kanker yaitu usia, komorbid, ukuran tumor, jenis histologi, stadium dan terapi mempengaruhi kelangsungan hidup pada kanker kolorektal.^{22,23} Kesintasan 5 tahun (*5-year survival rate*) kanker kolorektal di Asia dilaporkan 60%. Kesintasan 5 tahun kanker kolorektal tertinggi ditemukan di China sebesar 66,3% dan terendah di India yaitu 31,2%.²³ Kesintasan 3 tahun (*3-year survival rate*) pasien kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi berdasarkan status ekspresi protein gen MMR yaitu 33.3 bulan pada status *dMMR*, dan lebih lama pada *pMMR* yaitu sebesar 43.5 bulan.²⁴

Terapi target adalah terapi yang menargetkan molekul spesifik pada sel kanker untuk menghambat pertumbuhan kanker.^{6,7} Salah satu terapi target yang terkait dengan profil ekspresi protein gen *MMR* adalah Pembrolizumab yang bekerja dengan memblokir aktivitas molekul yang disebut *programmed cell death protein-1 (PD-1)*. Pembrolizumab merupakan pengobatan lini pertama pada kanker kolorektal dengan status *deficient MMR* yang dikombinasikan dengan kemoterapi.^{6,7} Kesintasan 5 tahun dengan pemberian pembrolizumab pada pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis dengan status *deficient MMR* yaitu sebesar 54.8% di dibandingkan dengan kemoterapi konvensional yang lebih rendah yaitu sebesar 44,2%.²⁵ Selain itu, kombinasi nivolumab dan ipilimumab menunjukkan tingkat respon yang lebih tinggi pada kanker kolorektal metastasis dengan status *deficient MMR* yang resisten terhadap fluoropyrimidin, oxaliplatin, and irinotecan.^{20,25}

Guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dan *European Society for Medical Onkologi (ESMO)* merekomendasikan terapi kanker kolorektal berdasarkan status mutasi gen salah satunya adalah status mutasi gen *MMR* dengan menilai ekspresi proteinnnya. Terapi target yang direkomendasikan berupa nivolumab, ipilimumab atau pembrolizumab yang dikombinasikan dengan terapi konvensional (kemoterapi) dalam hal ini regimen

pi yaitu FOLFOX (oxaliplatin, 5-Fu dan leucovorin), XELOX (irinotecan dan oxaliplatin), FOLFIRI (oxaliplatin, 5-Fu dan irinotecan). Namun demikian, di Indonesia khususnya di Makassar pemberian terapi target berdasarkan pemeriksaan status mutasi atau ekspresi protein gen *MMR* belum dapat



terlaksana sesuai dengan yang direkomendasikan, sehingga penelitian ini kami lakukan untuk menilai kesintasan pasien kanker kolorektal berdasarkan ekspresi protein gen *MMR* yang mendapatkan kemoterapi konvensional tanpa terapi target.^{6,7}

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini bagaimana kesintasan 1 tahun pasien kanker kolorektal berdasarkan status ekspresi protein gen *MMR* yang mendapatkan kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui kesintasan 1 tahun pasien kanker kolorektal berdasarkan status ekspresi protein gen *MMR*, yang mendapatkan kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui kesintasan 1 tahun pasien kanker kolorektal berdasarkan status ekspresi protein gen *MMR*, yang mendapatkan kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Memberikan informasi ilmiah mengenai kesintasan 1 tahun pasien kanker kolorektal berdasarkan status ekspresi protein gen *MMR* yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

1.4.2. Manfaat Klinis

Mengetahui prognosis kanker kolorektal berdasarkan status ekspresi gen *MMR* yang dapat dijadikan sebagai salah satu pilihan untuk melihat kesintasan pasien kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal merupakan penyakit dimana sel di usus besar (kolon) atau rektum tumbuh di luar kendali. Kolon terdiri dari pars desendens, transversum dan ascendens. Rektum merupakan saluran cerna yang menghubungkan usus besar ke anus.¹

Kanker kolorektal stadium awal mungkin tidak memiliki gejala yang khas. Gejala dapat terjadi ketika penyakit berkembang menjadi stadium lanjut, gejala dapat berupa perubahan kebiasaan buang air besar, perubahan karakteristik tinja (tinja berdarah dan atau berlendir), sakit perut atau ketidaknyamanan, dan massa di perut. Gejala sistemik seperti anemia, penurunan berat badan, kelelahan, dan demam dapat juga terjadi pada pasien kanker kolorektal. Faktor genetik terkait kanker kolorektal menyumbang sekitar 6% dari total insiden sehingga harus dilakukan anamnesis secara rinci tentang riwayat keluarga sindrom *Lynch* dan *poliposis adenomatosa familial*. Pemeriksaan fisik yang dilakukan antara lain evaluasi keadaan umum, pemeriksaan kelenjar getah bening superfisial di seluruh tubuh, terutama kelenjar getah bening inguinalis dan supraklavikula, pemeriksaan perut inspeksi, perkusi, palpasi untuk memeriksa massa intraabdomen dan auskultasi untuk memeriksa peristaltik usus. Pemeriksaan *rectal touche* pada kanker kolorektal harus dilakukan secara rutin untuk menentukan ukuran, bentuk, tekstur, kisaran lingkaran dinding usus, jarak margin bawah tumor dari margin anus, invasi tumor ke usus, hubungan dengan organ sekitarnya, adanya invasi ke dasar panggul, sambil mengamati apakah ada darah di *handscoon* sebagai salah satu manifestasi klinis kanker kolorektal.⁸

2.1.1 Etiologi dan Patogenesis

Etiologi kanker kolorektal masih belum jelas namun penyakit ini dapat dihubungkan dengan multifaktorial yaitu yang pertama faktor genetik yang sebesar 20% dari kanker kolorektal dimana peningkatan risiko 5 kali lipat pada generasi pertama pasien kanker kolorektal. *Familial*

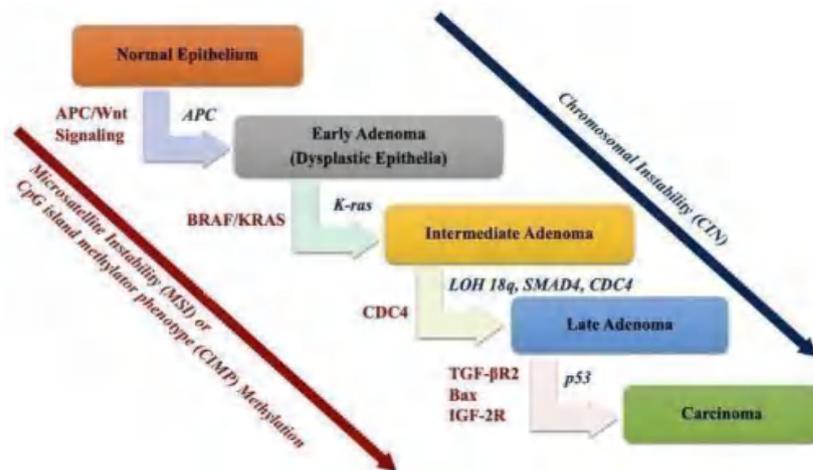


Adenomatous Polyposis (FAP) dan gen *Mismatch Repair* telah diidentifikasi sebagai sindrom genetik yang merupakan predisposisi kanker kolorektal. Faktor lain seperti makanan tinggi lemak, tinggi protein hewani, dan pola makan rendah selulosa berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal. Asupan lemak yang berlebihan akan meningkatkan sekresi empedu, dekomposisi asam empedu, peningkatan karsinogen usus, dan aktivitas bakteri anaerob usus. Penyakit seperti polip kolorektal, adenoma kolorektal, kolitis ulseratif dan penyakit Crohn dapat berkontribusi terhadap kanker kolon. Pasien kolitis ulseratif sekitar 3-5% akan mengalami kanker kolorektal, dan kejadian transformasi ganas lebih besar dari 10% pada pasien dengan kolitis ulseratif yang berlangsung lebih dari 20 tahun dan sekitar 15–40% kanker usus besar berasal dari polip kolon, dengan perjalanan prakanker selama 2–5 tahun. Adenoma yang berdiameter kurang dari 1 cm memiliki peluang kurang dari 2% untuk menjadi kanker, sedangkan adenoma yang berukuran lebih dari 3 cm memiliki peluang lebih dari 40% untuk menjadi kanker kolorektal. Faktor lain seperti seperti pada pasien yang mendapatkan radiasi panggul memiliki risiko tinggi kejadian kanker sigmoid dan rektum.¹

Ada tiga besar jalur yang terlibat dalam ketidakstabilan genetik kanker kolorektal yang merupakan pathogenesis terjadinya kanker kolorektal, yaitu ketidakstabilan kromosom (*chromosomal instability*), fenotipe metilasi CpG (*CpG methylator phenotype*) dan ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*) seperti terlihat pada gambar 1.^{1,4} Ketidakstabilan kromosom ditemukan pada sekitar 85% transisi adenokarsinoma yang ditandai dengan aktivasi onkogen (*K-RAS* dan *BRAF*), inaktivasi *TSG* (*APC* dan *TP53*), dan hilangnya heterozigositas untuk lengan panjang kromosom 18 (*18q LOH*) dengan demikian dapat mempromosikan tumorigenesis. Ketidakstabilan epigenetik pada kanker kolorektal ditunjukkan sebagai hipermetilasi lokus yang mengandung CpG dan ini biasanya disertai dengan hipometilasi *deoxyribonucleic acid (DNA)* dikaitkan dengan ketidakstabilan genom dan penyimpangan kromosom. Sel normal sebagian besar situs CpG sangat termetilasi, sementara CpG biasanya terletak di daerah promotor

tidak termetilasi. Namun, setelah inisiasi kanker, hipermetilasi dalam promotor dapat menyebabkan inaktivasi gen penekan tumor sehingga memicu pertumbuhan sel yang tidak terkendali.⁴





Gambar 1. Tiga besar jalur yang terlibat dalam ketidakstabilan genetik kanker kolorektal yang merupakan pathogenesis terjadinya kanker kolorektal, yaitu ketidakstabilan kromosom (*CIN*), fenotipe metilasi CpG (*CIMP*) dan ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*)⁴

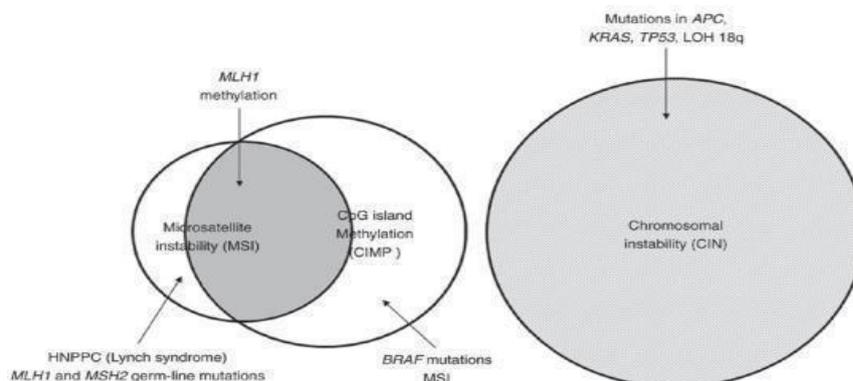
2.1.2 Jalur Ketidakstabilan Mikrosatelit dan *Mismatch Repair*

Genom yang tidak stabil pada kanker kolorektal yaitu ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*) dan karakteristik khas sel kanker. Ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*) adalah ciri khas dari *hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC)* atau Sindrom *Lynch* yang terjadi pada >95% kasus *hereditary non polyposis colorectal cancer*. Namun, di sebagian besar kasus sporadis kanker kolorektal mekanisme yang mendasari ketidakstabilan kromosom (*CIN*) tetap terjadi dan ketidakstabilan mikrosatelit hanya terdiri dari 15-20% dari semua kasus kanker kolorektal.⁴

Tumor dengan lokus tidak stabil pada penanda 30% didefinisikan sebagai *Microstellite High (MSI-H)*, tumor dengan 10-29% lokus tidak stabil diklasifikasikan *Microstellite Low (MSI-L)*, dan *mikrosatelit stabil (MSS)* ditandai tanpa penanda yang tidak stabil. Pada kanker dengan *Microstellite High*, penyisipan/penghapusan kecil menghasilkan mutasi *frameshift* di dalam saluran berulang di daerah pengkodean *tumor suppressor gen* atau onkogen, yang ya berkontribusi pada tumorigenesis. *TGF-β receptor 2* adalah lokus akstabilan yang paling sering bermutasi di saluran poliadenin *TGF-β2* hadir di sekitar 85% dari *Microstellite High* kanker kolorektal. Selain



itu, *Bax* merupakan gen lain yang sering bermutasi, ditemukan memiliki mutasi *frameshift* dalam urutan poliguanin di hampir 50% dari *Microsatellite High* kanker kolorektal, mengakibatkan inaktivasi protein *Bax* dan penghambatan apoptosis. Ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*) jarang ditemukan pada polip, kecuali pada sindrom *Lynch*. Pada individu dengan sindrom *Lynch* sering berkembang menjadi kanker kolorektal proses ini biasanya dimulai oleh faktor karsinogenik, menyebabkan perubahan struktural pada *DNA*, yang mengarah pada transformasi sel ganas menjadi kanker karena mutasi germline di salah satu gen *Mismatch Repair* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, dan *PMS2*) mutasi pada *MLH1* atau *MSH2* yang menyebabkan peningkatan risiko (70-80%) terkena kanker, sementara mutasi pada *MSH6* atau gen *PMS2* memiliki risiko yang relatif lebih rendah (25-60%) dari perkembangan kanker. Sebaliknya, kanker kolorektal dengan ketidakstabilan mikrosatelit sporadis sering kali menunjukkan hilangnya aktivitas gen *Mismatch Repair* (*MMR*) karena hilangnya ekspresi *MLH1* dengan metilasi *DNA* yang menyimpang.⁴



Gambar 2. Tinjauan tentang jalur ketidakstabilan genetik dan epigenetik yang mendorong timbulnya dan perkembangan kanker kolorektal.⁹

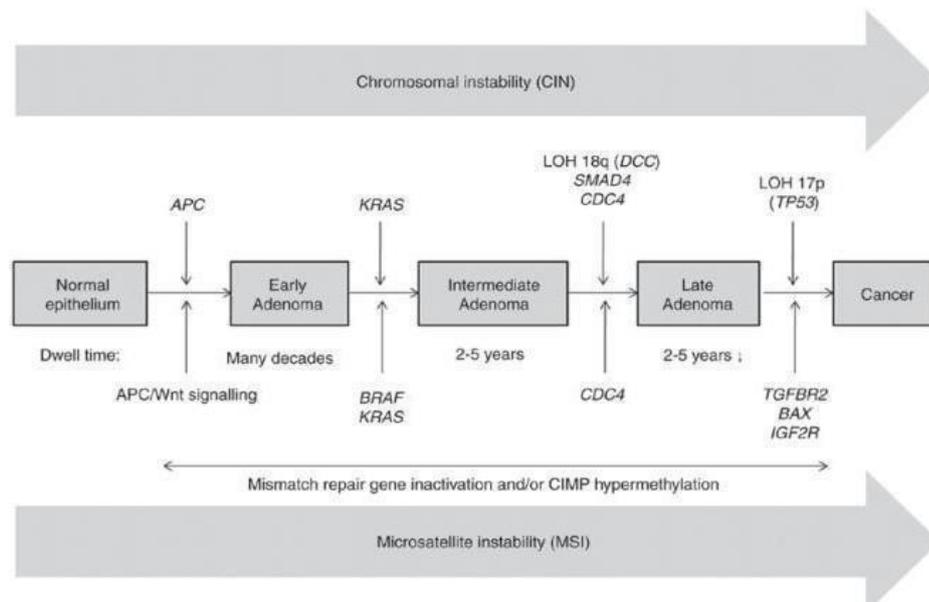
Selanjutnya, menurut sebuah studi tidak adanya kanker kolorektal pada individu dengan mutasi *germline biallelic* pada gen *MMR* menunjukkan bahwa kurangnya aktivitas *MMR* tidak cukup untuk memicu pembentukan polip. Relevan

ampak klinisnya, ada data tidak langsung yang cukup besar bahwa polip awal sebagai akibat dari hilangnya aktivitas *MMR* memiliki interval waktu dari polip ke kanker kolorektal. Suatu Adenoma dapat berkembang



menjadi kanker kolorektal. Bukti yang menunjukkan kurangnya kemajuan *MMR* dan onset *MSI* menginduksi perkembangan dan progresi tumor. Ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*) sporadis berkorelasi dengan jalur neoplasia dan umumnya membawa mutasi *BRAFV600E*, sebaliknya, sindrom *Lynch* muncul dari mutasi germline gen *MMR* dan kekurangan *B-rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF)* yang bermutasi.^{4,9}

Adenomatous polyposis coli (APC) mutasi adalah langkah pertama yang mengubah epitel kolorektal normal menjadi adenoma. Urutan adenoma menjadi karsinoma disebabkan oleh tiga jalur utama ketidakstabilan kromosom (*CIN*), fenotipe metilasi pulau CpG (*CIMP*) dan ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*) seperti pada gambar 3 dibawah ini.⁹



Gambar 3. Urutan perkembangan Adenoma menjadi Karsinoma.⁹

2.1.3 Diagnosis Kanker Kolorektal

Diagnosis kanker kolorektal ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan dan histopatologi. Metode pendekatan kanker kolorektal yang paling sederhana selain anamnesis, pemeriksaan fisik seperti pemeriksaan per rektum juga penting.

an ini dapat menentukan kanker rektum dan kanker kolorektal namun pemeriksaan meningkat seiring tingginya pengalaman seorang



a. Endoskopi

Metode yang umum diterapkan dan paling efisien dalam diagnostik kanker kolorektal adalah endoskopi, termasuk sigmoidoskopi dan kolonoskopi. Pemeriksaan ini memungkinkan seseorang untuk melokalisasi tumor dan mengambil bagian dari usus besar dan rektum yang mungkin mengalami kelainan untuk pemeriksaan histologis. Sensitivitas dan spesifisitas sigmoidoskopi untuk polip adalah 92-97%. Sigmoidoskopi memungkinkan seseorang untuk melihat hanya bagian bawah usus besar dan rektum. Kolonoskopi memungkinkan seseorang untuk mendapatkan gambar dari seluruh usus dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sama.^{8,10}

b. Histopatologi

Pemeriksaan Histopatologi merupakan bagian yang penting dalam diagnosis kanker kolorektal. Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan mikroskop untuk melihat jaringan spesimen dengan metode pengambilan sampel jaringan dapat melalui endoskopi ataupun tindakan bedah. Hasil pemeriksaan dapat menentukan stadium yang dapat bermanfaat dalam tatalaksana kanker kolorektal.^{8,10}

c. Radiologi

Pemeriksaan *Imaging* atau radiologi dapat membantu dalam diagnosis kanker kolorektal. Pemeriksaan ini bersifat *non invasive* seperti *Ultrasonography*, *Computed Tomography*, *nuclear Magnetic Resonance Imaging*, dan *positron emission computed tomography* dapat digunakan untuk membantu dalam mendiagnosis kanker kolorektal.^{8,10}

d. *Fecal occult blood test*

Tes darah pada tinja adalah pemeriksaan diagnostik sederhana, murah dan noninvasif. Tes ini mendeteksi hemoglobin dalam tinja, yang biasanya menandakan perdarahan dari saluran pencernaan. Darah dalam tinja merupakan indikator kanker kolorektal yang tidak spesifik karena dapat berasal tidak hanya dari perubahan kanker tetapi juga dari polip > 1-2 cm atau suatu hemorroid. Mengulangi tes meningkatkan sensitivitasnya hingga 90%. Tes darah pada tinja



Metode imunohistokimia mengungkapkan globin manusia, protein yang mengandung hemoglobin bersama dengan heme untuk menunjang dalam kanker kolorektal. Metode diagnostik molekuler juga diterapkan

termasuk mendeteksi perubahan *DNA* pada adenokarsinoma kolorektal. *DNA* stabil dalam tinja, yang memungkinkan seseorang untuk mengisolasi dan membedakannya dari *DNA* bakteri. Diagnostik molekuler kanker kolorektal berdasarkan tes genetik dan epigenetik memiliki penerapan yang terbatas karena tidak umum tersedia dan biayanya relatif tinggi.^{8.10}

e. *Non-enzymatic tumor marker*

Diagnostik kanker kolorektal saat ini dapat terkait dengan penanda tumor non-enzimatik. Penanda tumor yang digunakan merupakan zat yang diproduksi oleh sel tumor atau sel sehat sebagai respons terhadap pertumbuhan tumor. Penanda dapat digunakan untuk tes skrining, diagnostik differensial, prognosis dan untuk mengetahui perkembangan penyakit. Pemeriksaan ini dapat menjadi penanda awal membedakan tumor ganas dan tumor jinak dalam kasus gambaran histologis yang tidak spesifik. Pemeriksaan ini dapat diuji dalam darah, urin dan cairan tubuh lainnya. Diagnostik dan *follow up* penggunaan *carcinoembryonic antigen (CEA)*, antigen kanker (*CA*) 19-9, antigen tumor kanker kolorektal *Tumor associated glycoprotein-72* disebut *TAG-72*, antigen spesifik polipeptida jaringan dan *TAG-72*. Nilai penanda tumor yang meningkat mengevaluasi kekambuhan atau metastasis, terutama ke hati. *Carcinoembryonic antigen (CEA)* merupakan pemeriksaan penunjang yang paling sering diperiksa ketika dicurigai tumor saluran pencernaan. Kadar lebih dari 5 µg/ml ditetapkan sebagai tinggi.

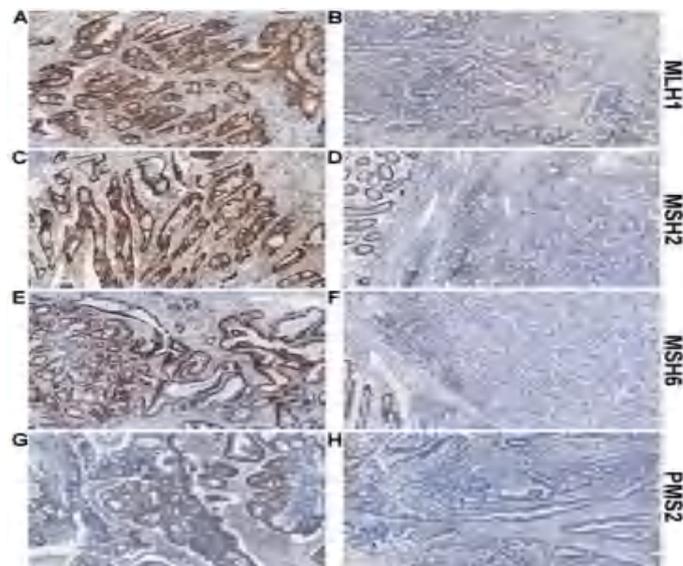
Glikoprotein yang diproduksi oleh sel-sel usus besar. Nilai kadar *Carcinoembryonic antigen* yang tinggi dalam serum dapat dihubungkan dengan karsinogenesis. Pada 50% pasien itu merupakan indikator kekambuhan tumor setelah reseksi tumor. Peningkatan konsentrasi *Carcinoembryonic antigen* jarang terjadi pada tahap awal penyakit. Kadar *Carcinoembryonic antigen* > 5 µg per ml sebelum operasi dapat berhubungan dengan prognosis yang buruk. Peningkatan konsentrasi *Carcino embryonic antigen* dalam serum juga dapat terjadi pada kondisi peradangan dan beberapa penyakit seperti hepatitis, penyakit radang usus (*Inflammatory Bowel Disease*), pankreatitis atau penyakit paru obstruktif.

mbryonic antigen sangat spesifik pada kanker kolorektal tetapi as dan validitasnya tidak cukup untuk pada stadium dini.^{8.10}



2.1.4 Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Protein gen *Mismatch Repair*

Gen *Mismatch Repair* berperan dalam perbaikan kerusakan untai ganda, apoptosis dan rekombinasi. Empat gen kunci yang diidentifikasi yaitu *mutL homolog 1 (MLH1)*, *homolog mutS 2 (MSH2)*, *homolog mutS 6 (MSH6)* dan *Postmeiotic segregation increased 2 (PMS2)*. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi protein gen *Mismatch Repair* adalah pengujian yang cepat dan relatif sederhana yang dinilai dengan menentukan ekspresi protein *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* dan *PMS2* seperti pada gambar 4. Tumor dengan *deficient MMR* menunjukkan hilangnya ekspresi satu atau lebih protein, hal ini menandakan gen *MMR* yang dapat memperbaiki kesalahan replikasi *DNA* mengalami defisit sehingga dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker.^{11,12}



Gambar 4. Contoh imunohistokimia *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* dan *PMS2*.¹¹

Pada gambar (A) Pewarnaan *MLH1* positif dan (B) tidak adanya pewarnaan *MLH1* pada epitel tumor namun menunjukkan pewarnaan kontrol internal positif pada limfosit di stroma. (C) Pewarnaan *MLH2* positif dan (D) tidak adanya pewarnaan *MLH2* pada epitel tumor, namun menunjukkan pewarnaan positif pada epitel kolon normal yang berdekatan. (E) Pewarnaan *MSH6* positif dan (F) tidak adanya pewarnaan *MSH6* pada epitel tumor namun dengan positif pada epitel kolon normal yang berdekatan. (G) Pewarnaan positif dan (H) tidak adanya pewarnaan *PMS2* pada epitel tumor namun kontrol internal positif pewarnaan limfosit di stroma.¹¹



Tabel 1. Ekspresi Protein gen *Mismatch Repair (MMR)*¹¹

Hilangnya Ekspresi Protein	Protein yang rusak
<i>PMS2</i>	<i>PMS2</i>
<i>MLH1</i> dan <i>PMS2</i>	<i>MLH1</i>
<i>MSH6</i>	<i>MSH6</i>
<i>MSH2</i> dan <i>MSH6</i>	<i>MSH2</i>

Sifat heterodimerik dari protein *MMR*, dapat menunjukkan hilangnya ekspresi protein tertentu yang disebabkan oleh hilangnya ekspresi protein berpasangannya, seperti pada tabel 1 diatas hilangnya *PMS2* saja menunjukkan adanya cacat pada *PMS2*, sedangkan jika ekspresi *MLH1* dan *PMS2* hilang, kemungkinan besar disebabkan oleh hilangnya *MLH1*, karena hal ini menyebabkan ketidakstabilan dari *PMS2*. Hal yang sama berlaku untuk *MSH6* dan *MSH2*. Jadi jika satu atau lebih protein menunjukkan hilangnya ekspresi protein disebut *deficient MMR* jika tidak maka statusnya dianggap *proficient MMR*.^{11,12}

2.1.5 Kesintasan kanker kolorektal dan Ekspresi protein gen *MMR*

Defisiensi *Mismatch repair (dMMR)* dapat disebabkan oleh pewarisan mutasi germline pada gen *MMR*. Beberapa penelitian dan tinjauan sistematis menunjukkan bahwa status *MMR* dikaitkan dengan prognosis. Penelitian Koopman et al *survival rate* pada pasien kanker kolorektal pada status gen *proficient MMR* 17,9 bulan lebih rendah ditemukan pada status gen *deficient MMR* yang disebabkan oleh hipermetilasi promotor *MLH1* dan total *dMMR* adalah 7,4 bulan.^{13,14}

Kemoterapi adjuvant dan terapi target secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien kanker kolorektal dengan status *dMMR/MSI*. Pada penelitian retrospektif kohort yang dilakukan oleh Saberzadeh dkk di Amerika Serikat menemukan manfaat terapi target Pembrolizumab terhadap kelangsungan hidup yang signifikan secara klinis pada pasien lanjut usia dengan kanker kolorektal metastatis dengan status *deficient MMR*. Sedangkan Penelitian K A di Amerika Serikat menemukan pasien dengan status *deficient MMR*



tidak memperoleh manfaat dari kemoterapi adjuvan berbasis 5-FU, namun pada mereka dengan status *proficient MMR* memperoleh manfaat kelangsungan hidup yang signifikan.^{16,19}

Nilai prognostik *dMMR* bergantung pada reaksi imunologis yang terkait dengan peningkatan infiltrasi limfositik dengan reaksi imun terdeteksi pada kanker kolorektal dengan status mutasi *dMMR*, hal ini menyebabkan peningkatan imunitas antitumor inang untuk menekan metastasis tumor.¹⁸

2.1.6 Tatalaksana Kanker Kolorektal

Pengobatan yang tersedia memiliki manfaat, risiko dan kontraindikasi masing-masing. Tindakan bedah bertujuan untuk mengangkat tumor primer. Pada pasien dengan penyakit lanjut, tindakan bedah juga dilakukan untuk mengangkat lesi metastatik. Kemoterapi bertujuan untuk menekan pertumbuhan tumor. Regimen kemoterapi konvensional terdiri dari FOLFOX (oxaliplatin, 5-Fu, leucovorin), XELOX/CAPEOX (capecitabin dan oxaliplatin), dan FOLFIRI (oxaliplatin, 5-Fu dan irinotecan).^{6,7} Rekomendasi terapi kanker kolorektal berdasarkan stadium dari *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* 2022 sesuai stadiumnya yaitu:^{6,7}

- Tis, T1N0M0, T2N0M0, T3-4N0M0, (*MSI-H/dMMR*) dilakukan observasi atau pertimbangkan capecitabin (6 bulan) atau 5-FU/leucovorin (6 bulan) untuk T4 dengan risiko tinggi saja.
- T3N0M0 (*MSS/pMMR* dan tidak beresiko tinggi) dilakukan observasi atau pertimbangkan capecitabin atau 5-FU/leucovorin selama 6 bulan.
- T3N0M0 dengan risiko tinggi rekurensi atau T4N0M0 (*MSS/pMMR*) diberikan capecitabin atau 5-FU/leucovorin atau yang lebih disarankan FOLFOX atau CAPEOX.
- T1-3 N1 (stadium III risiko rendah) regimen pilihan CAPEOX (3-6 bulan) atau FOLFOX (6 bulan) atau pilihan lainnya capecitabin (6 bulan) atau 5-FU (6 bulan).



N1-2, anyT N2 (stadium III risiko tinggi) regimen pilihan CAPEOX (3-6 bulan) atau FOLFOX (6 bulan) atau pilihan lainnya capecitabin (6 bulan) atau 5-FU (6 bulan).

Bevacizumab adalah suatu antibodi monoklonal yang berikatan pada faktor pertumbuhan endotelial yang disebut *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, yaitu suatu faktor pertumbuhan untuk pembuluh darah. Bevacizumab yang menghambat *VEGF*, dimana sel kanker kolorektal meningkatkan produksi *VEGF*, yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru tumor. Cetuximab dan panitumumab bekerja pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal yang disebut *epidermal growth factor receptor (EGFR)*. Pada sel kolorektal terjadi peningkatan *EGFR* dalam jumlah besar di permukaan selnya, sehingga ikatan cetuximab atau panitumumab dengan *EGFR* akan menghambat pertumbuhan sel tumor dan menyebabkan kematian sel. Aflibercept merupakan suatu protein fusi rekombinan yang berikatan dengan *VEGF* yang bersirkulasi dalam darah untuk menghambat pertumbuhan pembuluh darah di dalam tumor.^{6,7}

Pembrolizumab bekerja dengan memblokir aktivitas molekul yang disebut *programmed cell death protein-1 (PD-1)*. Pembrolizumab merupakan pengobatan lini pertama pada kanker kolorektal dengan status *deficient MMR*. Selain itu, kombinasi nivolumab dan ipilimumab menunjukkan tingkat respons yang lebih tinggi pada kanker kolorektal metastasis dengan status *deficient MMR* yang resisten terhadap fluoropyrimidin, oxaliplatin, and irinotecan.²⁰ Manfaat yang sama pada pasien kanker kolorektal yang mendapatkan terapi target pada pasien dengan status *proficient MMR* dalam hal peningkatan kelangsungan hidup dalam uji coba dengan menggunakan Pembrolizumab.²¹

