

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan jenis keganasan gastrointestinal yang berasal dari usus besar atau rektum (Mattiuzzi, Sanchis-Gomar and Lippi, 2019). Kanker kolorektal merupakan masalah kesehatan global yang utama dengan 1,9 juta kasus baru dan hampir 1 juta kematian setiap tahunnya di seluruh dunia (Mármol *et al.*, 2017). Secara global, kejadian kanker kolorektal sebanyak 1.931.590 (10%) kasus tahun 2020 menurut Globocan (World Health Organization, 2021). Berdasarkan data Globocan tahun 2020 di Indonesia, kejadian kanker kolorektal sebanyak 34.189 (8.6%) kasus (World Health Organization, 2020). Angka ini hampir setara dengan kasus kanker paru, yang tercatat sebagai yang tertinggi di antara laki-laki (Kementerian Kesehatan, 2020). Data ini mendesakkan perlunya investigasi ilmiah yang komprehensif. Kasus baru dan morbiditas yang tinggi menuntut penelitian terarah untuk mengoptimalkan protokol screening, intervensi terapeutik, dan manajemen pasca-operasi. Kanker kolorektal, yang tercatat sebagai neoplasma maligna dominan kedua pada laki-laki, mendapatkan prioritas dalam penelitian onkologi gastrointestinal untuk mengembangkan pendekatan bedah dan adjuvan terpersonalisasi yang dapat mengurangi beban klinis dan sosioekonomi penyakit ini (Jinesh *et al.*, 2018).

Kejadian kanker kolorektal berhubungan dengan faktor genetik dan lingkungan; jenis kelamin, geografi, etnis, usia, dan status sosial ekonomi semuanya mempengaruhi kejadian tersebut (Dohrn and Klein, 2023). Kanker kolorektal tidak bergejala dalam waktu lama pada sejumlah besar pasien, setidaknya sampai kanker tersebut tumbuh dan menyebar secara signifikan, sehingga berdampak buruk pada prognosis. Pada pasien yang bergejala, penyakit ini dapat menimbulkan perubahan pada motilitas usus (misalnya diare atau konstipasi), sensasi ingin buang air besar yang terus-menerus, perdarahan kolorektal yang tersembunyi atau nyata, serta ketidaknyamanan perut, kram, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, kelemahan dan kelelahan, terutama pada pasien dengan kanker stadium lanjut (Mattiuzzi, Sanchis-Gomar and Lippi, 2019).

Kanker kolorektal merupakan penyakit heterogen secara biologis yang berkembang melalui jalur berbeda yang melibatkan kombinasi perubahan genetik dan epigenetik (Zhu *et al.*, 2021a; Andrade *et al.*, 2023). Ada dua jalur tumorigenesis kolorektal yaitu ketidakstabilan kromosom (CIN) dan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) yang terakhir merupakan konsekuensi dari defisiensi perbaikan ketidakcocokan DNA (dMMR) (Svoboda *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013; Lou *et al.*, 2013). Kanker kolorektal yang berkembang melalui rangkaian adenoma-karsinoma dicirikan oleh CIN, kurangnya dMMR/MSI, dan membawa salinan normal gen BRAF dan KRAS. Jalur alternatifnya adalah menggambarkan di mana mutasi KRAS berkembang sebagai peristiwa awal pada kanker pMMR (Sinicrope *et al.*, 2015). Biomarker kanker kolorektal meliputi mutasi KRAS, NRAS, dan BRAF (MT), status perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR), ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), dan metilasi pulau CpG (Bupathi and Wu, 2016).

Sementara itu, *kirsten rat sarcoma* (KRAS) adalah salah satu onkogen yang paling sering bermutasi pada kanker kolorektal, dengan sekitar 40% pasien kanker kolorektal menyimpan mutasi missense aktif pada KRAS dan sebagian besar terjadi pada kodon 12, 13 dan 61 (Rasool *et al.*, 2021). Pasien kanker kolorektal dengan mutasi KRAS memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan kanker kolorektal tipe liar KRAS, terutama dalam kondisi metastasis (Zhu *et al.*, 2021b). Mutasi KRAS berhubungan dengan peningkatan regulasi jalur pensinyalan RAS/RAF/MAPK, yang memiliki peran penting dalam pengembangan kanker kolorektal. Mekanisme yang mendasari CIN meliputi perubahan segregasi kromosom dan respon kerusakan DNA (misalnya mutasi KRAS) (Kim *et al.*, 2023). Aktivasi jalur pensinyalan RAS-RAF-MEK-ERK adalah dasar dari tumorigenesis, yang mendorong proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel, dan terjadi pada berbagai jenis tumor (Lian *et al.*, 2023). KRAS diatur oleh reseptor tirosin kinase dan, pada gilirannya, mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK yang terutama terlibat dalam menentukan kelangsungan hidup sel, yang mengarah pada peningkatan pertumbuhan dan replikasi sel yang kuat (Cefali *et al.*, 2021).

Mutasi KRAS berkembang sebagai peristiwa awal pada kanker pMMR. Subtipe pMMR dan dMMR dengan mutasi BRAF V600E memiliki karakteristik klinis dan patologis tertentu, namun memiliki prognosis yang berbeda (Sinicrope *et al.*, 2015). Mutasi gen KRAS merupakan perubahan somatik yang paling sering terjadi pada karsinoma kolorektal dan merupakan prediksi resistensi terhadap

terapi anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) dalam bentuk metastasis. Ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), cacat sistem perbaikan ketidakcocokan (MMR), menyumbang 15-20% dari seluruh kanker kolorektal, dan lebih sering terjadi pada tahap awal. Penelitian pada 40 pasien dengan kanker kolorektal metastatik, berusia antara 40 dan 71 tahun menunjukkan frekuensi 20% mutasi KRAS pada MSI kanker kolorektal, kejadian mutasi KRAS berkorelasi terbalik dengan status MSI pada tumor kolorektal. Kanker kolorektal yang kekurangan protein MMR cenderung terjadi pada wanita yang lebih tua, memiliki diferensiasi yang lebih buruk dan sering dikaitkan dengan tipe liar KRAS (Cionca *et al.*, 2018). Mutasi KRAS dan status dMMR dapat diterapkan pada pasien kanker kolorektal dengan gambaran klinisopatologis yang berbeda (Lian *et al.*, 2023).

Pengetahuan tentang status mutasi MMR dan KRAS dapat meningkatkan penentuan stadium patologi molekuler pasien kanker kolorektal dan perkembangan metastasis juga dapat diperkirakan berdasarkan kombinasi biomarker tersebut. Peran biomarker tersebut juga membantu pengembangan target terapi baru untuk membantu pengobatan kanker agresif kolorektal (Li *et al.*, 2015). Memahami hubungan antara status mutasi MMR dan KRAS memberikan pengetahuan fundamental dalam melakukan manajemen kanker kolorektal. Sebagaimana diungkapkan dalam penelitian terdahulu (Sideris and Papagrigoriadis, 2018), profil mutasi ini memprediksi respons terhadap terapi tertentu, dengan status MMR yang defisien (dMMR) atau MSI tinggi sering menunjukkan respons yang lebih baik terhadap imunoterapi. Sebaliknya, mutasi KRAS sering mengindikasikan resistensi terhadap terapi anti-EGFR (Rizzo *et al.*, 2010; Mlcochova *et al.*, 2013). Mempelajari hubungan ini tidak hanya membantu dalam mengklasifikasi tumor secara lebih akurat untuk prognosis dan pemilihan terapi (Svoboda *et al.*, 2012; Mlcochova *et al.*, 2013), tetapi juga dalam pengembangan agen terapeutik baru yang bisa menargetkan jalur spesifik yang diaktifkan oleh mutasi-mutasi ini, mengarah pada pendekatan pengobatan yang lebih personalisasi dan potensial memperbaiki hasil klinis pada pasien (Li *et al.*, 2013; Lou *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013a). Topik mutasi kirsten rat sarcoma lebih umum ditemukan pada penelitian di lingkup internasional (Ritu *et al.*, 2021; Cekani *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022) maupun di Indonesia dalam topik terkait kanker paru-paru (Soeroso *et al.*, 2021).

Pada penelitian review melaporkan bahwa pada pasien kanker lambung menunjukkan bahwa ada hubungan antara status mutasi KRAS dan status perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR) (Van Grieken *et al.*, 2013). Pada kanker kolorektal dilaporkan bahwa tumor dMMR mempunyai lebih sedikit mutan KRAS secara signifikan dibandingkan pada tumor pMMR (Ye *et al.*, 2015; Lee and Chan, 2018; Ogino and Goel, 2018a). Di bidang konsentrasi lain, yaitu penelitian pulmonologi dan respirasi, penelitian terdahulu di Sumatera Utara terhadap mutasi KRAS dalam kanker paru memperlihatkan pentingnya penelitian hubungan mutan KRAS dan status MMR (Soeroso *et al.*, 2021). Temuan ini menyoroti perbedaan genetik dalam berbagai jenis kanker dan berbagai populasi. Walaupun memiliki perbedaan tema studi dengan dengan bidang bedah digestif, penelitian pada bidang onkologi itu menjadi landasan bagi penelitian yang berfokus pada mutasi KRAS dalam kanker kolorektal di Makassar, mengisi kesenjangan pengetahuan tentang dampak mutasi genetik dalam kanker kolorektal di Indonesia. Selanjutnya, studi relevan dengan bidang bedah digestif berjudul Mutasi Gen KRAS Kodon 12 dan 13 Pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Tahun 2018-2019 (Ormand *et al.*, 2023) yang memiliki tujuan penelitian untuk menentukan prevalensi dan karakteristik mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 pada pasien kanker kolorektal juga memperlihatkan adanya gap terkait topik hubungan mutasi kirsten rat sarcoma (exon-2) dengan status mismatch repair pada penderita kanker kolorektal (Roszkowski *et al.*, 2014). Penelitian terdahulu tersebut yang dilakukan di Bali menggunakan metode penelitian deskriptif kuantitatif dengan desain potong lintang digunakan untuk analisis. Hasilnya menunjukkan bahwa dari 50 sampel, sekitar 13,63% memiliki mutasi ekson 2 kodon 12 KRAS, dan 6,8% mutasi ekson 2 kodon 13. Mayoritas kasus adalah adenokarsinoma dengan lokasi tumor umumnya di bagian kiri usus besar. Temuan ini menyoroti perbedaan karakteristik mutasi gen KRAS dalam populasi kanker kolorektal di Bali, menggarisbawahi kebutuhan akan penelitian lebih lanjut di wilayah lain di Indonesia, termasuk Makassar. Terakhir, penelitian terdahulu lain yang relevan dengan bedah digestif berjudul Prevalensi Mutasi KRAS dan BRAF pada Pasien Kanker Kolorektal di Bali (Ni Nyoman *et al.*, 2022b), penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi prevalensi dan karakteristik mutasi gen KRAS dan BRAF. Menggunakan metode deskriptif kuantitatif, penelitian ini melibatkan 44 sampel dari pasien kanker kolorektal di Bali. Ditemukan bahwa 22,2% sampel

menunjukkan mutasi KRAS, dengan mutasi spesifik pada kodon 12 dan 13. Selain itu, mutasi BRAF V600E ditemukan pada 7,4% sampel, menunjukkan keberagaman mutasi genetik dalam kanker kolorektal di Bali. Hasil ini menggarisbawahi pentingnya penelitian serupa di wilayah lain di Indonesia, termasuk Makassar, untuk memahami lebih baik profil genetik kanker kolorektal di berbagai populasi Indonesia. Penelitian yang akan dilakukan di Makassar, berjudul **Hubungan antara Mutasi Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) dengan Status Mismatch Repair (MMR) pada Pasien Kanker Kolorektal**, memiliki keterkaitan signifikan dengan studi-studi sebelumnya. Studi di Bali menunjukkan variasi mutasi KRAS dan BRAF dalam kanker kolorektal, sementara penelitian di Sumatera Utara menyoroti absennya mutasi KRAS pada kanker paru. Keterhubungan ini menunjukkan bahwa mutasi KRAS dan status MMR di kanker kolorektal mungkin memiliki pola unik di Indonesia, termasuk di Makassar. Penelitian ini penting untuk memahami dinamika spesifik mutasi genetik dan perbaikan DNA di populasi kanker kolorektal lokal (Tsuchida, Murugan and Grieco, 2016; Rasool *et al.*, 2021), yang berpotensi mengarah pada pendekatan pengobatan yang lebih tepat sasaran. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk meneliti hubungan mutasi KRAS dengan status MMR pada penderita kanker kolorektal.

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana hubungan mutasi KRAS dengan status MMR pada penderita kanker kolorektal?

1.2 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mempelajari secara mendalam hubungan antara mutasi gen KRAS dan defisiensi sistem *mismatch repair* (MMR) dalam menentukan karakteristik patologi dan respons terapi pada pasien kanker kolorektal.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi frekuensi dan jenis mutasi gen KRAS pada populasi pasien dengan kanker kolorektal.
2. Menentukan status MMR pada pasien dengan kanker kolorektal melalui analisis imunohistokimia dan tes mikrosatelit.

3. Menganalisis hubungan antara mutasi KRAS dengan status MMR dalam konteks hasil klinis dan respons terhadap terapi, guna mengidentifikasi pola yang mungkin berperan sebagai penanda prognostik atau prediktif dalam kanker kolorektal.

1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat terhadap beberapa *stakeholder* yang terkait, diantaranya:

1.4.1 Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi mengenai kanker kolorektal dan sebagai tambahan referensi terhadap penelitian lanjutan yang terkait dengan topik penelitian ini.

1.4.2 Institusi Kesehatan

Hasil penelitian ini akan memberikan wawasan tambahan bagi tenaga kesehatan dan dapat membantu deteksi prognosis pasien kanker kolorektal.

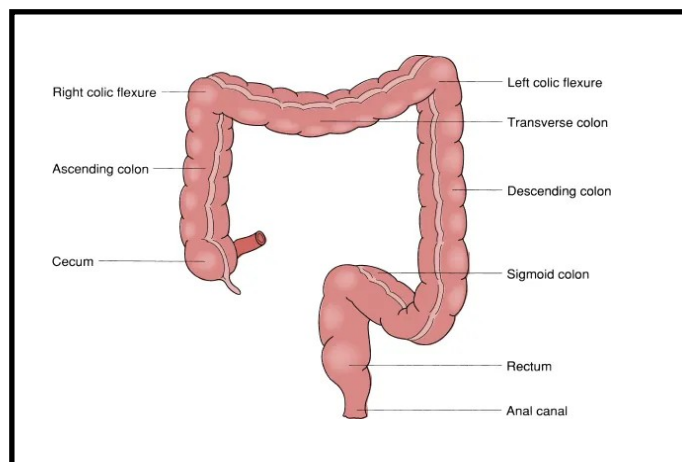
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Kolorektal

2.1.1 Anatomi kolorektal

Anatomi kolorektal mencakup area dari katup ileocecal hingga anus. Bagian-bagian usus besar adalah sekum, kolon asendens, kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoid, dan rektum (Gambar 1) (Salimoglu, Kilinc and Calik, 2020).



Gambar 1. Komponen anatomi umum usus besar
Sumber: (Mulholland *et al.*, 2017)

Kolorektal orang dewasa meliputi kolon, rektum, dan saluran anus. Kolon dapat dibagi menjadi kolon kanan (sekum, kolon asendens, dan 2/3 kolon transversum kanan) dan kolon kiri (1/3 kolon transversal kiri, kolon desendens, dan kolon sigmoid) (Duan *et al.*, 2022). Sebagian besar kolon transversal dan sigmoid berada di intraperitoneal (Salimoglu, Kilinc and Calik, 2020). Sekum merupakan segmen pertama kolon biasanya terletak di atas fosa iliaka kanan dan ditutupi peritoneum. Sekum adalah segmen berbentuk sakular yang menerima ileum terminal dan berfungsi sebagai asal usul usus buntu. Kolon asendens berlanjut ke sefalad dari sekum dan berakhir pada belokan tajam ke kanan-ke-kiripada fleksura hepatic (Pascoe, 2023). Sepanjang perjalanannya, kolon asendens menutupi otot iliacus, kutub inferior ginjal kanan, dan bagian retroperitoneal duodenum. Kolon transversum merupakan segmen kolon terpanjang, dengan panjang rata-rata mencapai 50 cm. Kolon transversum dimulai di lekurs hepatic

dan melengkung sedikit ke arah anteroinferior menuju fleksura limpa. Hal ini hampir seluruhnya ditutupi oleh peritoneum visceral dan memiliki mesocolon yang tampak lebih kompleks, yang terikat erat dengan omentum (Kelley *et al.*, 2019).

Kolon desenden dimulai dari belokan ke bawah pada fleksura lien, kolon desendens berakhir di tepi panggul, biasanya panjangnya 25 cm. Kolon ini turun secara bertahap dari kiri ke kanan dan terletak sedikit lebih posterior dibandingkan kolon asendens. Kolon desenden dimulai di atas kutub inferior ginjal kiri dan mengikuti saluran antara otot psoas dan otot kuadratus lumborum. Kolon desendens melintasi tepi panggul menjadi kolon sigmoid dan berakhir di sakralis yang juga bertepatan dengan hilangnya Taenia. Panjangnya rata-rata 40 sampai 45 cm dan mempunyai jalur sigmoidal yang turun ke panggul kiri, kemudian menyeberang ke panggul kanan, dan akhirnya mundur menuju garis tengah. Kolon sigmoid memiliki mesocolon bergerak yang sering digambarkan berbentuk V dan meluas ke pembuluh darah iliaka kiri. Seringkali melekat pada panggul kiri dan membentuk lipatan di dalam mesokolon yang disebut fossa intersigmoid (Kelley *et al.*, 2019).

Transisi ke rektum dimulai setelah taenia sigmoid menyebar dan usus besar mencapai tanjung sakral. Panjangnya 15 cm dan dibagi menjadi tiga segmen berdasarkan jarak dari tepi anus: bawah (0 hingga 7 cm), tengah (7 hingga 12 cm), dan atas (12 hingga 15 cm). Rektum turun ke posterior di panggul dan mengikuti cekungan rongga sakral. Sepertiga bagian atas rektum ditutupi dengan peritoneum di bagian anterior dan lateral; sepertiga tengah rektum hanya ditutupi peritoneum di bagian anterior; dan sepertiga bagian bawah seluruhnya berada di ekstraperitoneal. Fasia Denonvillier menyelimuti rektum anterior. Fasia ini memisahkan rektum dari vesikula seminalis dan prostat (pria) dan vagina (wanita). Di bagian posterior, rektum berbatasan erat dengan mesorektum, jaringan perirektal tebal yang berisi pembuluh darah dan limfatik terkait. Mesorektum diselimuti oleh fasia propria (kelanjutan cephalad dari fasia endopelvis) yang berfungsi memisahkan rektum dari fasia presakral (Kelley *et al.*, 2019).

Suplai darah ke kolon terutama berasal dari arteri mesenterika; vena disertai dengan arteri dengan nama yang sama, dan jaringan limfatik mengalir melalui kelenjar getah bening regional. Kolon dipersarafi oleh saraf vagus dan panggul. Rektum bergabung dengan kolon sigmoid, dan ujung bawahnya bergabung dengan saluran anus pada garis dentate. Suplai darah rektal terutama

berasal dari arteri rektum superior dan inferior. Refluks vena terutama mengalir dari vena rektal superior ke hati. Kelenjar getah bening regional rektum termasuk kelenjar getah bening pararektal, kelenjar getah bening arteri rektal superior dan inferior, dll (Duan *et al.*, 2022).

2.1.2 Fisiologi kolorektal

Fungsi usus besar adalah menyerap, menyimpan, mencerna sisa karbohidrat dan protein, serta mengeluarkan lendir (Mulholland *et al.*, 2017). Fungsi utama kolon kanan adalah untuk menyerap air dan beberapa nutrisi, sedangkan fungsi utama kolon kiri adalah untuk menyimpan dan mengeluarkan feses (Krogh and Laurberg, 2017). Khususnya, kolon mengeluarkan hormon gastrointestinal dan zat lendir basa. Rektum dipersarafi oleh saraf otonom, fungsi fisiologis utamanya adalah buang air besar dan juga menyerap sejumlah kecil air, garam, glukosa, dan beberapa obat (Duan *et al.*, 2022). Fisiologi kolorektal dijelaskan sebagai berikut (Mulholland *et al.*, 2017):

- **Penyerapan**

Kolon menyerap air, natrium, dan klorida serta mengeluarkan kalium dan bikarbonat (Krogh and Laurberg, 2017). Kontrol fisiologis transportasi air dan elektrolit kolon memerlukan integrasi komponen saraf, endokrin, dan parakrin yang cermat. Meskipun epitel kolon tidak secara aktif menyerap glukosa atau asam amino seperti epitel usus halus, kolon menyerap asam lemak rantai pendek dan vitamin yang dihasilkan oleh pemecahan bakteri terhadap karbohidrat dan asam amino yang tidak diserap. Asam lemak rantai pendek ini, yang meliputi asetat, butirat, dan propionat, diserap dengan cara yang bergantung pada konsentrasi.

- **Flora kolonik**

Flora bakteri di usus besar terbentuk segera setelah lahir dan sebagian besar bergantung pada faktor makanan dan lingkungan (Krogh and Laurberg, 2017). Usus besar dihuni oleh sekitar 1.013 bakteri komensal. Sebagian besar flora kolon normal terdiri dari bakteri anaerob, dengan spesies *Bacteroides* yang paling umum, khususnya *B. fragilis*. Bakteri kolon aerobik sebagian besar adalah koliform dan enterokokus, dengan *Escherichia coli* sebagai bakteri komensal koliform yang paling dominan. Flora kolon penting untuk pencernaan dan penyerapan makromolekul kompleks, melindungi kolon terhadap invasi bakteri nonkomensal, dan pengembangan imunitas mukosa.

Bakteri kolon juga menghasilkan vitamin tertentu, seperti vitamin K dan B12, yang diserap oleh inang (Pascoe, 2023).

- **Motilitas kolon**

Aktivitas motorik sangat bervariasi di seluruh usus besar. Terdapat dua pola motilitas kolon: kontraksi segmental, yaitu kontraksi tunggal atau berkelompok, dan aktivitas propagasi, yaitu kontraksi propagasi dengan amplitudo tinggi (>100 mm Hg) (HAPCs) atau kontraksi dengan amplitudo rendah (<60 mm Hg). kontraksi (LAPC). Kontraksi segmental adalah kontraksi otot longitudinal dan sirkular yang terputus-putus sehingga menyebabkan kolon tampak tersegmentasi (Krogh and Laurberg, 2017).

- **Buang air besar**

Saat massa tinja memasuki rektum, sfingter anal internal berelaksasi, sedangkan sfingter anal eksternal berkontraksi untuk mempertahankan kontinensia. Distensi rektum pada keadaan ini merupakan stimulus utama untuk dimulainya buang air besar. Keinginan untuk buang air besar dapat ditekan dengan kontraksi sadar dari sfingter anal eksternal. Penghambatan yang disengaja pada sfingter anal eksternal kemudian memungkinkan keluarnya feses. Setelah selesai, dasar panggul kembali ke posisi istirahatnya dan otot sfingter anal kembali ke aktivitas istirahatnya, menutup saluran anus. Dalam keadaan normal, proses ini terjadi setiap 24 jam sekali; namun, interval antara buang air besar dapat bervariasi antara 8 dan 12 jam dan 2 hingga 3 hari pada subjek normal (Pascoe, no date; Krogh and Laurberg, 2017).

- **Kontinensia Anal**

Ada berbagai tingkat kontinensia anus, dengan rentang kendali penuh hingga tidak terkendali sama sekali. Mempertahankan kontinensia merupakan hal yang rumit, karena mekanisme yang disengaja dan tidak disengaja berperan dalam kontinensia anus. Mekanisme yang paling penting melibatkan sfingter anal internal, yang menyumbang 52% hingga 85% dari tekanan yang dihasilkan untuk mempertahankan kontinensia. Kontribusi sisanya terhadap tekanan basal anal meliputi: 30% dari sfingter anal eksternal dan sfingter anal eksternal 15% dari bantalan ambeien (Krogh and Laurberg, 2017).

2.2. Kanker Kolorektal

2.4.1 Definisi dan epidemiologi kanker kolorektal

Kanker kolorektal adalah jenis keganasan gastrointestinal yang berasal dari kolon atau rektum (Mattiuzzi, Sanchis-Gomar and Lippi, 2019). Kanker kolorektal paling sering berkembang dari polip di dalam usus besar atau rektum yang mengalami proses displastik untuk berkembang menjadi adenokarsinoma melalui rangkaian adenoma-karsinoma (Warburg, 1956). Meskipun terdapat banyak sindrom genetik yang terkait dengan kanker kolorektal familial, sebagian besar kanker kolorektal, sekitar 70%, terjadi secara sporadis. Perkembangan tumor non-genetik ini dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan. Karena kanker kolorektal adalah penyakit yang umum dan tidak sehat, telah dilakukan penyelidikan epidemiologi yang luas untuk mengidentifikasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi terkait dengan kejadian kanker kolorektal dan faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup kanker (Duan *et al.*, 2022).

Secara keseluruhan, kanker kolorektal merupakan penyakit keganasan ketiga yang paling sering terjadi di seluruh dunia (Soreide *et al.*, 2018; Soeroso *et al.*, 2021). Secara global terdapat 1,85 juta kasus baru kanker kolorektal per tahun yang merupakan 10,2% dari total keganasan, dengan risiko kumulatif 2,27% yang timbul pada usia antara 0–74 tahun. Angka kejadian meningkat lebih dari 10 kali lipat sebelum usia 50 hingga ≥85 tahun, sementara laki-laki mempunyai peningkatan risiko ~50% dibandingkan perempuan (risiko 0–74 tahun adalah 2,75% pada laki-laki dan 1,83% pada perempuan). Kanker kolorektal juga merupakan jenis keganasan ketiga terbanyak pada pria (1,03 juta kasus baru/tahun), setelah kanker paru-paru dan prostat, serta urutan kedua keganasan terbanyak pada wanita (0,82 juta kasus baru/tahun), setelah kanker payudara (Mattiuzzi, Sanchis-Gomar and Lippi, 2019). Sebagian besar kasus CRC terdeteksi di negara-negara Barat (55%), namun kecenderungan ini berubah karena pesatnya perkembangan beberapa negara dalam beberapa tahun terakhir (Mármol *et al.*, 2017). Jumlah kematian akibat kanker kolorektal di seluruh dunia

diperkirakan mencapai 0,88 juta pada tahun 2018, mewakili ~1,4% dari semua penyebab dan ~8,9% kematian terkait kanker, dengan peningkatan lebih dari 30% terjadi selama 15 tahun terakhir dan 25 tahun berikutnya. Risiko kumulatif kematian akibat kanker kolorektal adalah 0,92% antara 0–74 tahun (1,14% pada pria dan 0,72% pada wanita) (Mattiuzzi, Sanchis-Gomar and Lippi, 2019).

2.4.2 Etiologi dan faktor resiko kanker kolorektal

Mutasi pada gen tertentu dapat menyebabkan timbulnya kanker kolorektal, seperti yang terjadi pada jenis kanker lainnya (Jass, 2007; Budinska *et al.*, 2013; Gyparakis, Basdra and Papavassiliou, 2018). Mutasi tersebut dapat muncul pada onkogen, gen penekan tumor, dan gen yang terkait dengan mekanisme perbaikan DNA (Ogino and Goel, 2018b; Sideris and Papagrigroriadis, 2018). Tergantung pada asal mutasinya, karsinoma kolorektal dapat diklasifikasikan menjadi sporadis, herediter, dan familial. Mutasi titik, yang muncul selama hidup, tidak berhubungan dengan sindrom bawaan dan hanya mempengaruhi sel individu dan keturunannya. Kanker yang berasal dari mutasi titik disebut kanker sporadis, dan mencakup 70% dari seluruh kanker kolorektal (Jinesh *et al.*, 2018). Patogenesis molekuler kanker sporadis bersifat heterogen karena mutasi dapat menargetkan gen yang berbeda. Namun, sekitar 70% kasus kanker kolorektal mengikuti rangkaian mutasi spesifik yang kemudian diterjemahkan ke dalam rangkaian morfologi spesifik, dimulai dengan pembentukan adenoma dan berakhir pada keadaan karsinoma. Mutasi pertama terjadi pada adenomatous polyposis coli (APC), yaitu gen penekan tumor, yang memicu terbentuknya adenoma non-ganas atau disebut juga polip (Warburg, 1956). Sekitar 15% dari adenoma tersebut diperkirakan akan berkembang menjadi karsinoma dalam jangka waktu sepuluh tahun. Mutasi APC ini diikuti oleh mutasi pada KRAS, TP53 dan terakhir DCC. Varian poliposis terutama melibatkan poliposis adenomatosa familial (FAP), yang ditandai dengan pembentukan beberapa polip yang berpotensi ganas di usus besar. Sebaliknya, kanker kolorektal non-poliposis herediter (HNPCC) berhubungan dengan mutasi pada mekanisme perbaikan DNA. Penyebab utama HNPCC adalah sindrom Lynch, yang disebabkan oleh mutasi bawaan pada salah satu alel yang mengkode protein perbaikan DNA seperti MSH2, MLH1, MLH6, PMS1, dan PMS2. Sindrom Lynch dapat ditemukan pada 2% –3% dari seluruh kasus kanker kolorektal, dan oleh karena itu merupakan sindrom yang paling umum pada kelompok HNPCC. Kanker kolorektal familial menyumbang sekitar

25% dari seluruh kasus dan juga disebabkan oleh mutasi bawaan, meskipun kanker tersebut tidak diklasifikasikan sebagai kanker bawaan karena tidak dapat dimasukkan dalam varian kanker bawaan apa pun (Mármol *et al.*, 2017).

Terjadinya kanker kolorektal berhubungan dengan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, termasuk faktor usia, riwayat penyakit, dan genetik serta faktor yang dapat dimodifikasi terkait dengan IMT, lingkungan dan gaya hidup yang dijelaskan sebagai berikut:

- Usia

Usia pasien dianggap sebagai penyebab utama kanker kolorektal. Meskipun kanker juga terjadi pada orang muda, peluang terkena kanker meningkat setelah usia 50 tahun dan 9 dari 10 orang yang terkena kanker berusia di atas 50 tahun. Puncak kejadiannya terjadi setelah usia 70 tahun (Lewandowska *et al.*, 2022).

- Riwayat penyakit

Riwayat penyakit inflamasi merupakan faktor risiko lain kanker kolorektal. Risiko kanker kolorektal meningkat 20 kali lipat pada kolitis ulserativa dan 3 kali lipat pada penyakit Crohn (Lewandowska *et al.*, 2022). Peradangan kronis yang ditemukan pada penyakit radang usus sering kali menghasilkan pertumbuhan sel abnormal yang dikenal sebagai displasia. Meskipun sel-sel displastik belum bersifat ganas, namun mempunyai peluang lebih besar untuk menjadi anaplastik dan berkembang menjadi tumor. Risiko kanker kolorektal meningkat pada pasien dengan riwayat kolitis ulserativa sebesar 3,7%, sementara orang yang menderita penyakit Crohn memiliki risiko 2,5% lebih tinggi terkena kanker kolorektal (Mármol *et al.*, 2017).

- Genetik

Genetik, terutama poliposis adenomatosa familial (FAP) berhubungan dengan risiko 100% seumur hidup terkena kanker kolorektal, dan risiko 70–80% kanker kolorektal nonpolyposis herediter (HNPCC) (Lewandowska *et al.*, 2022). Adanya riwayat keluarga positif kanker kolorektal pada kerabat, terutama kerabat di bawah usia lima puluh tahun saat didiagnosis. Peningkatan risiko akibat riwayat keluarga dapat berasal dari mutasi bawaan atau lingkungan (Mármol *et al.*, 2017).

- **Obesitas**

Orang yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih besar terkena kanker kolorektal, dan risiko tersebut meningkat seiring dengan peningkatan IMT. Orang lanjut usia dengan IMT >30 memiliki risiko 5–100% lebih tinggi kanker kolorektal dibandingkan orang dengan IMT <23 (Lewandowska *et al.*, 2022). Mekanisme kanker kolorektal akibat obesitas sebagian dijelaskan melalui aktivitas IGF-1 serta hiperinsulinemia/resistensi insulin. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa diabetes tipe II merupakan faktor risiko yang menyebabkan peningkatan risiko terkena kanker kolorektal. Diabetes tipe 2 telah terbukti menyebabkan peningkatan risiko yang konsisten. Faktor pertumbuhan seperti insulin (IGF) berperan dalam perkembangan berbagai jenis kanker, karena IGF berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan, dan juga berperan dalam kanker spesifik. Reseptor IGF, diekspresikan secara berlebihan pada sel kanker. IGF mencapai hal ini dengan mendorong perkembangan siklus sel dan menghambat apoptosis. Insulin memicu kanker melalui stimulasi reseptor insulin dan penurunan kadar protein pengikat IGF. Hal ini menghasilkan peningkatan kadar IGF bebas yang tidak terikat. Hal ini menyebabkan aktivasi jalur downstream seperti jalur fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) – AKT – mamalia target rapamycin (mTOR) dan jalur Ras – Raf – MEK – Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK). Keduanya mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel. Peningkatan sinyal insulin jugamenghasilkan aktivitas metabolisme yang lebih tinggi di dalam sel yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan DNA (Akiyoshi, Kobunai and Watanabe, 2012; Styczynski and Vermeersch, 2013). Sel-sel kanker bergantung pada tingkat glikolisis yang lebih tinggi dan membutuhkankadar glukosa yang tinggi secara konstan. Hal ini diberikan dalam jumlah yang lebih tinggi pada pasien yang menderita hiperglikemia akibat diabetes (Hull *et al.*, 2020).

- **Aktivitas fisik rendah**

Aktivitas fisik yang rendah berhubungan dengan resiko kanker usus (Lewandowska *et al.*, 2022). Aktivitas fisik sedang meningkatkan laju metabolisme dan motilitas usus dan, dalam jangka panjang, meningkatkan efisiensi metabolisme dan menurunkan tekanan darah. Gaya hidup yang tidak banyak bergerak juga berhubungan dengan obesitas, faktor risiko penting

lainnya untuk kanker kolorektal. Hal ini berhubungan dengan asupan makanan dan peningkatan kadar jaringan adiposa visceral, komponen aktif hormonal dari total lemak tubuh yang dapat mendorong perkembangan kanker kolorektal melalui sekresi sitokin proinflamasi, yang menyebabkan peradangan di usus besar dan rektum, resistensi insulin dan modulasi enzim metabolik seperti adiponektin atau lektin (Mármol *et al.*, 2017).

- Pola makan

Pola makan rendah residu, kaya lemak, tinggi kalori, kaya daging merah, tetapi juga rendah kalsium atau asam folat berhubungan dengan resiko kanker usus (Lewandowska *et al.*, 2022). Pola makan sangat terkait dengan risiko kanker kolorektal sehingga kebiasaan nutrisi yang tidak sehat meningkatkan kemungkinan terkena kanker kolorektal hingga 70%. Daging merah melepaskan gugus heme di usus, yang meningkatkan pembentukan senyawa N-nitroso karsinogenik serta aldehida sitotoksik dan genotoksik melalui lipoperoksidasi, dan daging yang dimasak pada suhu tinggi menghasilkan amina heterosiklik dan hidrokarbon polisiklik setelah pencernaan, keduanya dianggap berpotensi karsinogen (marmol). Konsumsi daging lebih banyak dikaitkan dengan kanker usus besar dibandingkan kanker rektum. Mekanisme yang mendasari konsumsi daging merah dalam jumlah tinggi yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker kolorektal mungkin melibatkan adanya zat besi heme. dalam daging merah. Peningkatan asupan serat makanan dapat mengencerkan kandungan tinja, meningkatkan jumlah tinja dan mengurangi waktu transit limbah sehingga menurunkan tingkat risiko kanker kolorektal. Makanan yang menurunkan risiko pengembangan kanker kolorektal termasuk buah-buahan dan sayuran segar, peningkatan serat dan nutrisi mikro seperti seperti vitamin C, karoten, dan vitamin E (Hull *et al.*, 2020).

- Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol berhubungan dengan resiko kanker usus (Lewandowska *et al.*, 2022). Pada individu dengan konsumsi alkohol, asetaldehida (metabolit utama etanol) telah digambarkan sebagai karsinogenik dengan meningkatkan risiko pengembangan kanker kolorektal yang tergantung pada polimorfisme enzim metabolisme alkohol (Mármol *et al.*, 2017). Metabolit alkohol yang reaktif, seperti asetaldehida, dapat bersifat karsinogenik. Alkohol juga bertindak sebagai pelarut untuk meningkatkan penetrasi molekul karsinogenik lainnya ke dalam sel mukosa.

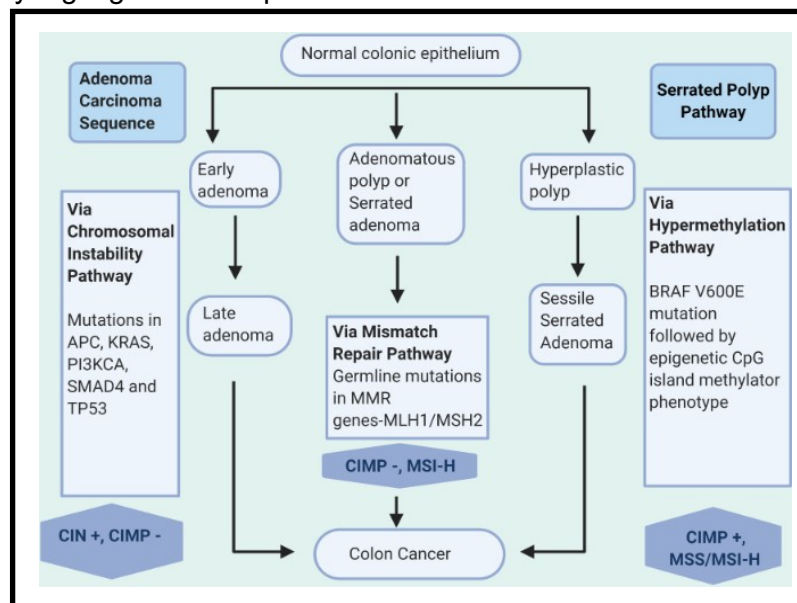
Efek alkohol juga dapat dimediasi melalui produksi prostaglandin, peroksidasi lipid, dan pembentukan spesies oksigen radikal bebas (Hull *et al.*, 2020).

- Merokok

Merokok berhubungan dengan resiko kanker usus (Lewandowska *et al.*, 2022). Merokok tembakau, pada gilirannya, dapat meningkatkan kemungkinan menderita kanker kolorektal hingga 10,8% karena tingginya kandungan karsinogen seperti nikotin, yang metabolitnya dapat dengan mudah mencapai usus dan menimbulkan polip (Mármol *et al.*, 2017). Karsinogen yang teridentifikasi dalam tembakau telah terbukti meningkatkan pertumbuhan tumor usus besar dan rektal serta berhubungan dengan peningkatan risiko pengembangan kanker kolorektal. Rokok telah terbukti untuk meningkatkan pembentukan dan laju pertumbuhan polip adenomatosa, lesi prekursor kanker kolorektal. Konsumsi rokok dalam jangka waktu lama dikaitkan dengan polip yang lebih besar di usus besar dan rektum. Perokok juga menunjukkan usia rata-rata timbulnya kanker kolorektal lebih awal pada pria dan wanita yang merokok (Hull *et al.*, 2020).

2.4.3 Patofisiologi kanker kolorektal

Kasi *et al.* menjelaskan jalur molekuler utama dalam perkembangan kanker kolorektal yang digambarkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Jalur molekuler utama dalam perkembangan kanker kolorektal
Sumber: (Kasi *et al.*, 2020)

1. Urutan adenoma-karsinoma

Semakin banyak bukti yang terus menyatakan bahwa sebagian besar kanker kolorektal timbul dari lesi prakanker atau polip adenomatosa. Patogenesis kanker kolorektal bersifat multi-fase, mulai dari lesi displastik paling awal yang disebut fokus kriptas menyimpang, polip adenomatosa, hingga kanker invasif. Pada tingkat molekuler, perkembangan karsinogenesis bergantung pada akumulasi progresif perubahan yang bermanfaat bagi pertumbuhan tumor dari waktu ke waktu yang pada akhirnya mengarah pada keganasan invasif disebut urutan adenoma-karsinoma. Pemotongan gen APC biasanya merupakan peristiwa yang memicu, diikuti oleh mutasi KRAS dan TP53 di urutan selanjutnya (Kasi *et al.*, 2020).

2. Jalur polip bergerigi

Jalur polip bergerigi mewakili jalur alternatif terhadap evolusi kanker kolorektal dan secara fenotip muncul sebagai pertumbuhan heterogen seperti polip hiperplastik, adenoma bergerigi sessile, atau polip hiperplastik campuran/adenoma bergerigi. Dysbiosis pada mikrobioma usus, terutama pertumbuhan berlebih *Fusobacterium nucleatum* telah terlibat dalam perkembangan polip bergerigi menjadi adenokarsinoma. Prognosisnya bervariasi, dan kombinasi CIMP tingkat tinggi (CIMP-H), stabilitas mikrosatelit (MSS) dan mutasi BRAF membawa prognosis terburuk. Urutan di atas diaktualisasikan oleh tiga jalur utama, yaitu jalur CIN atau ketidakstabilan kromosom, jalur ketidakstabilan MSI atau mikrosatelit dan hipermetilasi CIMP (CpG island methylator phenotype) (Kasi *et al.*, 2020).

a. Ketidakstabilan kromosom (CIN)

Jalur CIN, yang juga dianggap sebagai jalur klasik karena mewakili penyebab hingga 80% –85% dari semua kasus kanker kolorektal, ditandai dengan ketidakseimbangan jumlah kromosom, sehingga menyebabkan tumor aneuploidi dan hilangnya heterozigositas (LOH). Mekanisme yang mendasari CIN mencakup perubahan segregasi kromosom, disfungsi telomer, dan respons kerusakan DNA, yang memengaruhi gen penting yang terlibat dalam pemeliharaan fungsi sel yang benar, antara lain APC, KRAS, PI3K, dan TP53. Mutasi APC menyebabkan translokasi β -catenin ke nukleus dan mendorong transkripsi gen yang terlibat dalam tumorigenesis dan invasi,

sedangkan mutasi pada KRAS dan PI3K menyebabkan aktivasi MAP kinase secara konstan, sehingga meningkatkan proliferasi sel. Akhirnya, hilangnya fungsi mutasi pada TP53, yang mengkode p53, pos pemeriksaan siklus sel utama, menyebabkan masuknya siklus sel secara tidak terkendali (Mármol *et al.*, 2017).

b. Ketidakstabilan mikrosatelit (MSI)

Jalur ketidakstabilan mikrosatelit disebabkan oleh fenotip yang hipermutable karena hilangnya mekanisme perbaikan DNA. Kemampuan untuk memperbaiki rantai DNA pendek atau pengulangan tandem (pengulangan dua hingga lima pasangan basa) menurun pada tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit; oleh karena itu, mutasi cenderung terakumulasi di wilayah tersebut. Mutasi ini dapat mempengaruhi daerah non-coding serta mikrosatelit yang mengkodifikasi, dan tumor berkembang ketika kerangka pembacaan onkogen atau gen penekan tumor yang dikodifikasi dalam mikrosatelit diubah. Hilangnya ekspresi gen perbaikan ketidakcocokan (*Mismatch Repair/MMR*) dapat disebabkan oleh kejadian spontan (hipermetilasi promotor) atau mutasi germinal seperti yang ditemukan pada sindrom Lynch. Tumor ini sebagian besar bersifat diploid dan mengandung lebih sedikit LOH. Gen yang bermutasi pada tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit termasuk MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 dan PMS2. Secara umum, tumor MSI memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan tumor sporadis (marmol). Replikasi DNA adalah proses dengan ketelitian tinggi dan selama evolusi, beberapa mekanisme telah dikembangkan untuk menghindari kesalahan dalam proses ini. Salah satunya adalah mekanisme perbaikan ketidakcocokan (MMR), yang awalnya ditemukan pada prokariota. Pada manusia, 9 homolog berbeda telah dijelaskan. Disfungsi protein perbaikan ketidakcocokan ini sebagai akibat pewarisan satu alel yang bermutasi pada garis germline menjadi dasar sindrom Lynch. Alel lainnya dapat dinonaktifkan melalui hilangnya heterozigositas (LOH), pembungkaman epigenetik, atau mutasi. Daerah segmen pendek DNA yang berulang ratusan ribu kali dalam genom disebut mikrosatelit. Sel dengan defisiensi MMR cenderung mengakumulasi kesalahan DNA hingga berkali-kali lipat. Sistem

ketidakcocokan protein yang kurang menyebabkan ekspansi atau kontraksi mikrosatelit ini, sehingga disebut ketidakstabilan mikrosatelit (Kasi *et al.*, 2020).

c. Fenotip metilator pulau CpG (CIMP)

Ketidakstabilan epigenetik, yang bertanggung jawab atas fenotip metilator pulau CpG, adalah ciri umum lainnya pada CRC. Ciri utama tumor CIMP adalah hipermetilasi promotor onkogen, yang menyebabkan pembungkaman genetik dan hilangnya ekspresi protein. Genetika dan epigenetika tidak eksklusif pada kanker kolorektal, dan keduanya bekerja sama dalam perkembangannya, dengan lebih banyak kejadian metilasi daripada mutasi titik yang sering ditemukan. Salah satu contoh efek gabungan genetika dan epigenetik dalam proses perkembangan kanker kolorektal adalah adanya mutasi BRAF serta ketidakstabilan mikrosatelit pada banyak tumor CIMP (Mármol *et al.*, 2017). Pada jalur BRAF hipermetilasi, proses hipermetilasi ini secara spesifik terjadi di wilayah promotor gen yang mengkode protein perbaikan ketidakcocokan, yang mengakibatkan defisiensi enzim perbaikan ketidakcocokan. Tumor ini disebut sebagai tumor CpG island methylator phenotype (CIMP+). Mengaktifkan mutasi BRAF termasuk BRAF V600 adalah fitur eksklusif dari tumor ini. Mutasi ini juga lebih sering dikaitkan dengan kanker usus besar bagian proksimal atau kanan, tetapi menunjukkan prognosis yang lebih buruk (Kasi *et al.*, 2020).

Peningkatan mutasi fungsi pada onkogen menyebabkan aktivasi konstitutif dan pertumbuhan tidak terkendali yang menyebabkan kanker. Beberapa onkogen telah diduga terlibat dalam tumorigenesis kolorektal yaitu RAS, BRAF, HER2. Gen penekan tumor pada kanker kolorektal yaitu gen APC, gen TP53, mutasi pada gen homolog Fosfatase dan Tensin (PTEN), pensinyalan Transforming Growth Factor β (TGF β), gen perbaikan ketidakcocokan dan defek MUTYH dan kanker kolorektal familial (Kasi *et al.*, 2020).

2.4.4 Gambaran klinis kanker kolorektal

Kanker kolorektal dini tidak menunjukkan gejala. Seiring berkembangnya penyakit, gejala-gejala berikut umumnya akan muncul meliputi (Jass, 2007; Duan *et al.*, 2022):

1. Hematochezia: Pada hematochezia dalam jumlah kecil, tinja secara umum tidak menunjukkan perubahan yang terlihat, tetapi tes okultasi tinja bisa positif; tinja berdarah, tinja berdarah, lendir, atau tinja seperti selai dapat muncul jika terdapat banyak darah di tinja.
2. Obstruksi usus: Ciri dari kanker kolorektal stadium lanjut; sakit perut, perut kembung, mual, muntah, kelelahan, dan buang air besar akan terjadi bila obstruksi usus disebabkan oleh pembesaran massa.
3. Massa perut: Biasanya terjadi pada kanker usus besar kanan; gejala ini berupa pembesaran massa sampai batas tertentu, teraba massa perut.
4. Gejala sistemik: Kanker kolorektal umumnya tidak menunjukkan gejala yang jelas pada tahap awal, sehingga perjalanan penyakitnya relatif lama, menyebabkan proliferasi tumor, cachexia, anemia, kekurangan, dan gejala lainnya.

Adanya perbedaan fungsi anatomi dan fisiologis usus besar dan rektum, manifestasi klinis tumor di lokasi anatomi yang berbeda juga berbeda. Umumnya massa perut dan gejala sistemik lebih sering terjadi pada kanker usus besar kanan, tinja berdarah dan sumbatan lebih sering terjadi pada kanker usus besar kiri, dan perubahan kebiasaan buang air besar lebih sering terjadi pada kanker rektal (Duan *et al.*, 2022).

2.4.5 Diagnosis kanker kolorektal

Kebanyakan pasien kanker kolorektal tidak memiliki gejala klinis yang jelas pada tahap awal, sehingga tingkat diagnosis dininya rendah (Dong *et al.*, 2018a; Karaayvaz, Zhai and Ju, 2018; Yang *et al.*, 2018b). Banyak pasien yang didiagnosis pada stadium lanjut sehingga kehilangan kesempatan untuk mendapatkan pengobatan radikal. Diagnosis kanker kolorektal dijelaskan sebagai berikut:

1. Anamnesis

Secara umum, secara klinis direkomendasikan bahwa individu yang berusia di atas 20 tahun dengan gejala-gejala berikut memerlukan penyelidikan lebih lanjut: (i) ketidaknyamanan perut yang terus-menerus baru-

baru ini, seperti sakit perut, gas, dll.; (ii) perubahan kebiasaan buang air besar, seperti diare, sembelit, atau keduanya, dan perubahan bentuk tinja; (iii) darah pada tinja atau tinja berlendir darah; (v) anemia yang tidak diketahui penyebabnya atau penurunan berat badan secara progresif; dan (vi) massa perut (Duan *et al.*, 2022). Diagnosis kanker kolorektal pada pasien bergejala yaitu (Cubiellaa *et al.*, 2018):

- a. Penilaian diagnostik pada pasien dengan gejala gastrointestinal bagian bawah memerlukan riwayat kesehatan menyeluruh dan pemeriksaan fisik terperinci, termasuk pemeriksaan anorektal.
- b. Pasien dengan massa di rektal atau perut yang diduga kanker kolorektal, teraba dan/atau terlihat melalui pencitraan radiologi, harus segera dirujuk ke layanan spesialis untuk memastikan diagnosisnya (kualitas bukti tinggi, kekuatan rekomendasi sangat mendukung).
- c. Pasien dengan perdarahan rektum yang dicurigai menderita kanker kolorektal (darah berwarna gelap dan/atau bercampur dengan feses dan/atau penurunan berat badan dan/atau perubahan kebiasaan buang air besar dan/atau tidak adanya gejala perianal) harus segera dipanggil untuk menjalani kolonoskopi dan/atau dirujuk tanpa keterlambatan ke layanan spesialis untuk kolonoskopi dan diagnosis pasti (kualitas bukti sedang, kekuatan rekomendasi sangat mendukung).
- d. Pasien dengan anemia defisiensi besi yang tidak diketahui penyebabnya (hemoglobin ≤ 10 g/dl pada wanita dan < 11 g/dl pada pria) harus segera menjalani kolonoskopi dan/atau dirujuk ke layanan spesialis tanpa penundaan untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit yang berasal dari saluran pencernaan. (kualitas bukti moderat, kekuatan rekomendasi sangat mendukung).

2. Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan lanjutan meliputi pemeriksaan fisik rutin dan pemeriksaan lainnya. Pemeriksaan colok dubur dianjurkan untuk pasien yang diduga menderita kanker dubur. Pemeriksaan lainnya antara lain (Kim *et al.*, 2018; Soumaoro *et al.*, 2018; Duan *et al.*, 2022):

- (a) Fecal occult blood test (FOBT), hasil positif dapat diperoleh dengan perdarahan sekitar 5 ml di saluran pencernaan, sehingga mempunyai nilai klinis tertentu untuk skrining dan diagnosis kanker kolorektal;
- (b) Penanda tumor, tidak ada penanda tumor spesifik untuk kanker kolorektal tetapi saat ini, CEA (antigen karsinoembrionik) dan CA19–9 (Antigen karbohidrat 19–9) umum digunakan, dan sensitivitas deteksi gabungan CEA dan CA19–9 lebih tinggi dibandingkan masing-masing obat secara terpisah, yang mempunyai signifikansi klinis penting untuk evaluasi efek terapeutik dan pemantauan kekambuhan penyakit
- (c) Endoskopi, endoskopi kolorektal mengamati secara langsung posisi, ukuran, dan bentuk lesi, dan yang paling penting adalah biopsi jaringan patologis yang mungkin dilakukan;
- (d) Pemeriksaan rontgen, rontgen setelah barium enema dapat menemukan tanda-tanda kerusakan pengisian dan kerusakan mukosa di lokasi tumor. Kontras ganda gas-barium bekerja untuk mendeteksi kanker usus besar dengan lesi kecil, tetapi tidak cocok untuk pasien dengan obstruksi usus;
- (e) USG, ultrasonografi mempunyai efek tertentu dalam mendeteksi massa usus dan kelenjar getah bening perut;
- (f) *Computed Tomography* (CT), CT mempunyai nilai diagnostik yang bagus untuk menampilkan ukuran lesi, hubungan dengan jaringan dan organ di sekitarnya, kelenjar getah bening perut, dan kondisi lainnya, yang dapat membantu dalam penentuan stadium klinis;
- (g) Resonansi magnetik nuklir (NMR), mirip dengan CT, tetapi resolusi jaringan lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan CT, terutama untuk lesi panggul, seperti kanker rektum, evaluasi pra operasi yang memiliki nilai klinis yang besar (Yang *et al.*, 2013a; ZHANG *et al.*, 2013);
- (h) Tomografi komputer emisi positron (PET/CT), memberikan informasi tentang lokasi anatomi dan karakteristik metabolik tumor, dan memiliki panduan yang bagus untuk diagnosis, penentuan stadium pra operasi, dan penilaian kekambuhan kanker kolorektal.

2.4.6 Klasifikasi kanker kolorektal

CT scan berguna untuk menentukan stadium metastasis jauh, terbatas untuk menentukan stadium tumor lokal dan nodal (Jass, 2007; Effendi-YS and Rey, 2019). Sistem TNM merupakan penanda prognostik yang berguna pada

kanker kolorektal. Huruf T menggambarkan kedalaman pertumbuhan tumor di dinding kolorektal. Tumor T1 menyerang submukosa, tumor T2 menyerang muskularis propria, dan tumor T3 menyerang subserosa. Tumor T4 menyerang organ atau struktur di dekatnya atau melubangi peritoneum visceral. Kategori T lanjut dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup. Keterlibatan kelenjar getah bening, N, juga dikaitkan dengan penurunan tingkat kelangsungan hidup. N1 menunjukkan metastasis ke 1 hingga 3 kelenjar getah bening, sedangkan N2 didefinisikan sebagai penyebaran ke 4 kelenjar getah bening atau lebih. Metastasis jauh, M1, sering kali menyiratkan bahwa penyakit ini tidak dapat disembuhkan dan memiliki prognosis yang sangat buruk (Augestad, Merok and Ignatovic, 2017).

Stadium kanker kolorektal berdasarkan sistem TNM disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Stadium kanker kolorektal

Stadium	T	N	M
I	T1-2	N0	
IIA	T3	N0	
IIB	T4	N0	
IIIA	T1-2	N1	
IIIB	T3-4	N1	
IIIC	T1-4	N2	
IV			M1

Sumber: (Effendi-YS and Rey, 2019)

Berdasarkan morfologi, tumor yang disebut sebagai kanker kolorektal hampir seluruhnya merupakan adenokarsinoma, yang berasal dari epitel kelenjar usus besar dan rektum. Terdapat sub tipe histologis adenokarsinoma, seperti adenokarsinoma musinosa (5%-15%) dan tumor sel cincin meterai (1%). Biasanya, adenokarsinoma sel cincin stempel dikaitkan dengan pasien yang lebih muda, stadium lebih lanjut, dan hasil akhir yang buruk, dibandingkan dengan histologi nonsignet ring. Penelitian berbasis populasi yang besar menunjukkan bahwa morfologi cincin meterai dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah pada usus besar dan rektum. Adenokarsinoma musinosa juga dikaitkan dengan usia muda dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah,

namun hanya pada kanker rektum, dan tidak berdampak pada kelangsungan hidup pada kanker kolon (Augestad, Merok and Ignatovic, 2017).

2.4.7 Tatalaksana kanker Kolorektal

Prinsip pengobatan kanker kolorektal adalah pengobatan komprehensif individual berdasarkan pembedahan, dilengkapi dengan kemoterapi, radioterapi, terapi bertarget molekuler, imunoterapi, dan program lainnya (Duan *et al.*, 2022). Modalitas pengobatan pembedahan yang optimal tergantung pada luasnya penyakit. Untuk kanker yang sangat dini (T0 atau T1), eksisi lokal tumor dengan reseksi mukosa endoskopi/diseksi submukosa mungkin dianggap cukup jika tidak ada faktor prognostik buruk yang menunjukkan risiko lebih tinggi keterlibatan kelenjar getah bening. Pendekatan hemat organ juga dapat dipertimbangkan berdasarkan preferensi pasien atau penyakit penyerta. Jika reseksi dilakukan, lokasi tumor dan pembuluh darah serta kelenjar getah bening menentukan segmen yang harus direseksi. Secara bedah, kanker rektum dapat dipertimbangkan secara terpisah dari kanker kolon karena lokasi parsial ekstrapéritoneal, perbedaan perilaku metastasis, lokasi di panggul sempit, dan kedekatannya dengan organ urogenital, sfingter anal, dan pleksus saraf otonom (dengan peningkatan risiko gangguan). hasil pasca operasi fungsional). Mobilisasi intraoperatif mengikuti bidang mesokolik/mesorektal (embriologis), dengan ligasi sentral pembuluh darah dan pengambilan kelenjar getah bening sentral (Dohrn and Klein, 2023). Penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan kanker kolorektal dini, yang menerima pengobatan berbasis pembedahan, lebih dari 90%. Oleh karena itu, pembedahan menjadi landasan pengobatan kanker kolorektal. Untuk pasien kanker kolorektal yang awalnya tidak dapat dioperasi, dan beberapa pasien kanker kolorektal dengan metastasis, kelayakan pembedahan harus dievaluasi setelah terapi neoadjuvan untuk mendapatkan peluang perawatan bedah. Metode bedah terutama mencakup bedah radikal dan bedah paliatif (Duan *et al.*, 2022).

Kemoterapi kanker kolorektal terutama mencakup kemoterapi neoadjuvan, kemoterapi adjuvan setelah operasi radikal, dan kemoterapi paliatif (Duan). Pengobatan neoadjuvan dengan kemoradioterapi digunakan untuk kanker rektum stadium lanjut lokal untuk meningkatkan tingkat reseksi lengkap dan menurunkan risiko kekambuhan (Dohrn and Klein, 2023). Kemoterapi neoadjuvan sering digunakan dalam kombinasi dengan radioterapi, yang dapat mengurangi stadium

klinis tumor, mengupayakan peluang pembedahan, meningkatkan kualitas hidup pasien, dan mengurangi kekambuhan pasca operasi. Kemoterapi adjuvan dapat menghilangkan sisa sel tumor setelah operasi radikal dan semakin mengkonsolidasikan efek operasi radikal. Tujuan kemoterapi paliatif adalah untuk meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang masa hidup pasien dengan kanker kolorektal stadium lanjut. Obat kemoterapi yang umum digunakan antara lain fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, dan raltitrexed. Obat kemoterapi di atas sering digunakan dalam kombinasi, dan rejimen kemoterapi kombinasi yang umum digunakan termasuk FOLFOX, FOLFIRI, CAPEOX, FOLFOXIRI, dll (Duan *et al.*, 2022).

Penerapan obat yang ditargetkan secara molekuler telah membawa manfaat yang signifikan bagi pasien kanker kolorektal. Saat ini, obat bertarget molekuler yang digunakan dalam pengobatan klinis kanker kolorektal terutama mencakup dua jenis, satu adalah obat anti-angiogenesis yang diwakili oleh bevacizumab dan yang lainnya adalah obat faktor pertumbuhan anti-epidermal yang diwakili oleh cetuximab. Secara klinis, obat bertarget molekuler direkomendasikan untuk digunakan dalam kombinasi dengan obat kemoterapi, karena merupakan obat non-sitotoksik dan memiliki efek samping yang relatif ringan, yang umumnya tidak meningkatkan efek samping kemoterapi secara signifikan (Duan *et al.*, 2022).

Radioterapi terutama digunakan untuk pasien kanker rektal, yang dapat meningkatkan tingkat pengendalian lokal, meningkatkan kualitas hidup, dan memperpanjang kelangsungan hidup. Skema radioterapi untuk kanker rektal terutama mencakup radioterapi pra operasi, kemoradioterapi bersamaan sebelum operasi, dan kemoradioterapi bersamaan pasca operasi yang dikombinasikan dengan kemoterapi adjuvan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa imunoterapi dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal (Duan *et al.*, 2022). Imunoterapi neoadjuvan telah menunjukkan hasil yang luar biasa pada kanker kolorektal stadium lanjut dan metastatik pada subkelompok pasien yang memiliki tumor dengan sistem defisiensi MMR (dMMR). dMMR ditandai dengan akumulasi mutasi yang menyebabkan banyaknya neoantigen, yang merangsang respon imun antitumor. Pengenalan kanker oleh sistem kekebalan tubuh digunakan dalam pengobatan dengan imunoterapi (Dohrn and Klein, 2023). Perawatan lain termasuk hipertermia yang dikombinasikan dengan kemoterapi

atau radioterapi, bioterapi, pengobatan tradisional Tiongkok, cryotherapy lokal, terapi frekuensi radio, dan perawatan paliatif (Duan *et al.*, 2022).

2.4.8 Prognosis

Prognosis kanker kolorektal sangat bergantung pada stadium penyakit. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun lebih dari 90 persen pada pasien dengan penyakit stadium I, namun hanya sekitar 10 persen pada penyakit stadium IV. Kelangsungan hidup keseluruhan menurut standar usia lima tahun saat ini adalah 70% (Rizzo *et al.*, 2010; Hagland *et al.*, 2013; Dohrn and Klein, 2023). Stadium penyakit pada diagnosis awal merupakan indikator prognosis kanker kolorektal yang paling penting (Kalady *et al.*, 2010; Sanz-Pamplona *et al.*, 2012). Telah dilaporkan bahwa tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan kanker kolorektal lokal, yang dapat direseksi melalui pembedahan, adalah sekitar 90%, sedangkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien kanker kolorektal stadium lanjut yang kehilangan kesempatan untuk menjalani perawatan bedah berkurang menjadi sekitar 10%. Perjalanan alami dari sel epitel kolorektal normal menjadi lesi jinak seperti adenoma dan akhirnya menjadi kanker umumnya memakan waktu 5-10 tahun. Proses ini sering kali melibatkan perubahan abnormal pada beberapa gen, seperti APC, Gen terkait DCC, P53, K-RAS, C-MYC, BRAF, MCC, dan MMR (Dong *et al.*, 2013b; Liao *et al.*, 2013). Skrining dini untuk mendeteksi lesi stadium terbatas dalam rentang waktu ini dan intervensi klinis sangat penting untuk meningkatkan prognosis pasien kanker kolorektal (Duan *et al.*, 2022).

2.3. Status MMR

2.4.1 Status MMR pada kanker kolorektal

Mikrosatelit didefinisikan sebagai rangkaian DNA berulang yang terdiri dari 2–5 pasangan basa, biasanya muncul 10–60 kali, dan tersebar di seluruh wilayah pengkodean dan nonkode dalam genom (Bupathi and Wu, 2016). Sekitar 15% dari semua kanker kolorektal menunjukkan cacat mendasar pada perbaikan ketidakcocokan DNA (dMMR) dan jaringan tumor menunjukkan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) (Effendi-YS and Rey, 2019). MSI mengacu pada fenotip kesalahan replikasi yang disebabkan oleh MTs dalam MMR dan dibagi menjadi dua kelompok: MSI-H atau MSS. Pasien yang tumornya kekurangan (defisiensi) DNA MMR membawa fenotip MSI-H dan tumor yang mahir dalam MMR membawa fenotip MSS. Pasien yang mengidap MSI-H karena penyebab sporadis atau keturunan memiliki tumor yang memiliki gambaran histologis serupa yaitu kaya

musin, tipe cincin meterai dan meduler serta memiliki peningkatan jumlah TIL (Bupathi and Wu, 2016).

Fungsi utama protein MMR adalah untuk menjaga stabilitas genom dengan mengoreksi ketidakcocokan, penyisipan, atau penghapusan nukleotida basa tunggal yang dapat timbul selama replikasi DNA. Selain itu, protein MMR juga mengatur rekombinasi genetik dengan memperbaiki ketidakcocokan yang terjadi selama meiosis dan mitosis (Effendi-YS and Rey, 2019). Proses kanker kolorektal dapat melibatkan tiga jenis perubahan genetik yaitu aktivasi atau peningkatan regulasi onkogen, inaktivasi atau hilangnya fungsi gen penekan tumor, dan kelainan atau penurunan fungsional dalam struktur gen perbaikan DNA. MMR membantu pemeliharaan stabilitas genom dengan mengoreksi ketidaksesuaian basa dan kesalahan pemasangan/penghapusan yang dihasilkan selama replikasi dan rekombinasi DNA (Gong *et al.*, 2018).

Empat gen MMR utama adalah MLH1, MSH2, MSH6, dan PMS2, dan cacat germline pada gen ini merupakan ciri khas sindrom Lynch (Peltomäki, 2018). Gen-gen ini dapat membentuk heterodimer dalam berbagai kombinasi; yang paling umum adalah MSH2/MSH6 dan MLH1/PMS2. Tumor MSI-H karena penyebab sporadis, merupakan akibat dari penghambatan epigenetik dari promotor MLH1. Sekitar 15% pasien mengalami kanker kolorektal mengalami kelainan pada DNA MMR. Defisiensi MMR dapat disebabkan oleh MTs germline atau hipermetilasi sporadis, yang menghambat gen MMR DNA (Effendi-YS and Rey, 2019). Defisiensi MMR dikenali melalui adanya ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), yang dapat diidentifikasi menggunakan amplifikasi reaksi berantai polimerase pada fokus mikrosatelit tumor tertentu, atau dengan defisiensi ekspresi protein MMR mana pun, termasuk MutL homolog 1 (MLH1), MutS homolog 2 (MSH2), MSH6, dan PMS1 homolog 2, komponen sistem perbaikan ketidakcocokan (PMS2), terdeteksi oleh imunohistokimia (IHC) (Gong *et al.*, 2018).

2.4.2 Faktor yang berhubungan dengan status MMR pada kanker kolorektal

Pada kanker kolorektal dengan defisiensi MMR menunjukkan MSI frekuensi tinggi dan memiliki gambaran klinikopatologis, perilaku biologis, dan pengobatan klinis yang khas dibandingkan dengan kanker kolorektal dengan *proficient mismatch repair* (pMMR), dimana sel normal sel dengan jalur perbaikan ketidakcocokan (MMR) aktif dan berfungsi yang dalam banyak kasus bersifat

mikrosatelit stabil (MSS). Kanker kolorektal *deficient mismatch repair* (dMMR) menyumbang sekitar 15%-20% dari seluruh kanker kolorektal dalam laporan dari negara-negara Barat, dan lebih sering terjadi pada tumor stadium II (hingga 22%) dibandingkan pada tumor stadium III (sampai 14%) ((Ye *et al.*, 2015)).

Sekitar 15% kanker kolon memiliki dMMR, akibat mutasi pada gen yang mengkode protein perbaikan ketidakcocokan (MMR) atau hipermetilasi wilayah promotor gen MLH1. Hal ini mengakibatkan kerusakan perbaikan ketidakcocokan nukleotida dalam DNA dan akumulasi mutasi yang menyebabkan ketidakstabilan mikrosatelit. Sebagian besar kanker usus besar dMMR bersifat sporadis tetapi sebagian kecil bersifat hereditas sebagai bagian dari sindrom Lynch. dMMR berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup keseluruhan pada kanker kolorektal stadium II-III (Erbs *et al.*, 2020).

Kelompok dMMR memiliki waktu kelangsungan hidup keseluruhan yang jauh lebih lama dibandingkan dengan kelompok pMMR (pMMR). Waktu kelangsungan hidup bebas penyakit pada kelompok dMMR juga lebih lama dibandingkan kelompok pMMR. status MMR merupakan faktor prognostik independen untuk kanker kolorektal sporadis. Hilangnya ekspresi MMR merupakan indikasi hasil yang menguntungkan bagi pasien kanker kolorektal sporadik, dan status MMR merupakan sebagai faktor prognostik independen kanker kolorektal sporadik (Gong *et al.*, 2018).

Pengujian status perbaikan ketidakcocokan (MMR) pada kanker kolorektal dapat memberikan informasi prognostik dan prediktif. Secara keseluruhan, 32% pasien pada stadium II dan 71% pasien pada stadium III menerima kemoterapi adjuvan. Di antara pasien stadium II, pasien dengan kanker dMMR memiliki kemungkinan lebih kecil untuk menerima kemoterapi dibandingkan kasus pMMR. Status MMR mempengaruhi keputusan pengobatan sehingga dampaknya berkurang seiring bertambahnya usia pasien. Di antara pasien dengan tumor stadium III, tidak ditemukan perbedaan dalam tingkat kemoterapi antara kasus dMMR dan pMMR. Pengetahuan tentang status MMR dari kanker kolorektal sporadis mempengaruhi keputusan pengobatan untuk pasien stadium II (He *et al.*, 2016).

2.4. Hubungan mutasi KRAS dengan status MMR pada kanker kolorektal

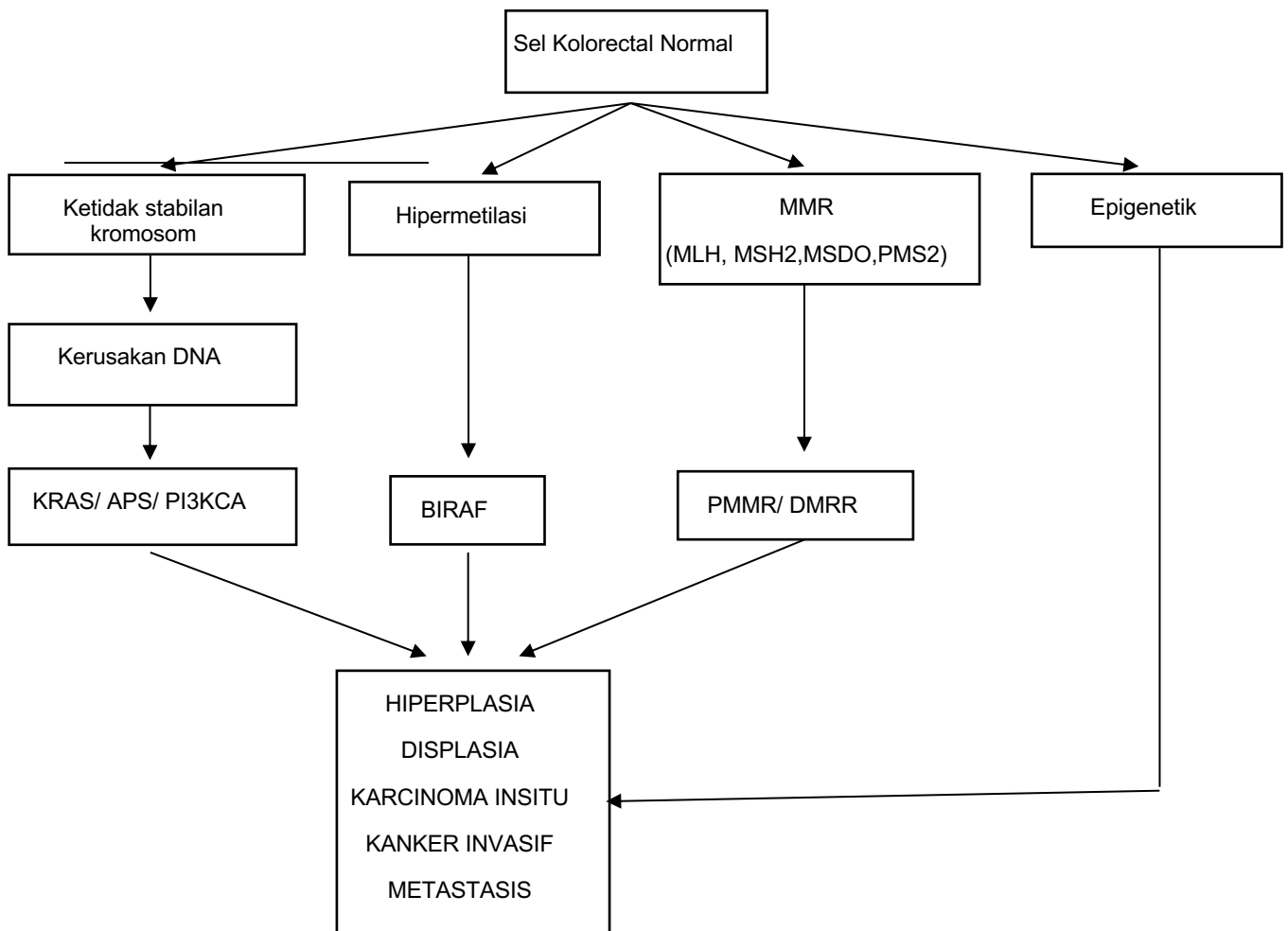
Pada kanker kolorektal, defisiensi MMR dapat disebabkan oleh mutasi germline pada gen MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), yaitu sindrom Lynch (LS) (Peltomäki, 2018). dMMR bersifat sporadis dan disebabkan oleh inaktivasi epigenetik MLH1 yang umumnya terkait dengan hipermetilasi daerah promotor gen spesifik kanker yang dikenal sebagai fenotipe metilator pulau CpG (CIMP) tinggi. dMMR sporadis, tetapi tidak LS, tumor sering kali membawa mutasi pengaktifan V600E somatik pada ekson 15 onkogen BRAF (Ni Nyoman *et al.*, 2022b). BRAF adalah anggota keluarga Raf kinase yang merupakan pengatur jalur pensinyalan MAP kinase/ERK. Mutasi BRAF V600E terjadi di bagian downstream dan saling berhubungan eksklusif dari mutasi kodon 12 dan 13 KRAS yang terdeteksi pada 30%–40% kanker kolorektal. Kanker kolorektal yang berkembang melalui rangkaian adenoma-karsinoma dicirikan oleh CIN, kurangnya dMMR/MSI, dan membawa salinan normal gen BRAF dan KRAS. Jalur alternatifnya adalah menggambarkan di mana mutasi KRAS berkembang sebagai peristiwa awal pada kanker pMMR. Subtipe pMMR dan dMMR dengan mutasi BRAF V600E memiliki karakteristik klinis dan patologis tertentu, namun memiliki prognosis yang berbeda (Sinicrope *et al.*, 2015).

Penelitian (Ahadova *et al.*, 2018) mutasi KRAS dan APC umumnya terjadi setelah timbulnya defisiensi MMR. Tumor yang tidak memiliki bukti pertumbuhan polip sering kali menunjukkan mutasi CTNNB1 dan TP53 (Hu *et al.*, 2022). Artinya bahwa kanker kolorektal sindrom Lynch dapat berkembang melalui tiga jalur, dengan defisiensi MMR umumnya merupakan kejadian awal dan mungkin merupakan permulaan. Hal ini menggaris bawahi bahwa penargetan sel-sel yang kekurangan MMR melalui kemoprevensi atau vaksin terhadap neoantigen peptida frameshift yang diinduksi oleh defisiensi MMR menjanjikan pencegahan tumor pada sindrom Lynch.

Pada penelitian terdahulu (Cionca *et al.*, 2018) ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), MMR, menyumbang 15-20% dari seluruh kanker kolorektal, dan lebih sering terjadi pada tahap awal. Kanker kolorektal dengan MSI memberikan prognosis yang lebih baik, aspek histopatologis yang berbeda, dan respons yang berbeda terhadap kemoterapi. Frekuensi 20% mutasi KRAS pada MSI kanker kolorektal, kejadian mutasi KRAS berkorelasi terbalik dengan status MSI pada tumor ini. Kanker kolorektal yang kekurangan protein MMR cenderung terjadi pada wanita

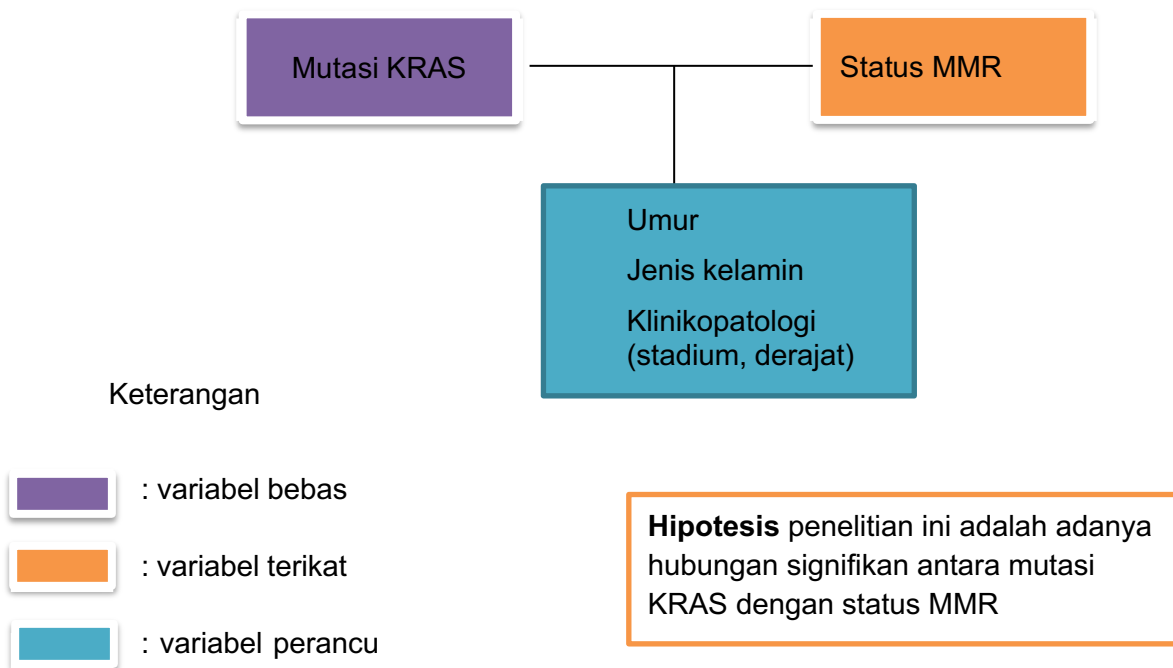
yang lebih tua, memiliki diferensiasi yang lebih buruk dan sering dikaitkan dengan tipe liar KRAS. (Van Grieken *et al.*, 2013) melakukan penelitian dengan hasil bahwa mutasi KRAS dan defisiensi DNA MMR mempunyai peran dalam subkelompok kecil kanker lambung terlepas dari negara asalnya.

2.5. Kerangka Teori



GAMBAR 3. KERANGKA TEORI

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 4.kerangka konsep

2.7. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah adanya hubungan signifikan antara mutasi KRAS dengan status MMR.