

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker kolorektal (KKR) adalah suatu tumor maligna yang muncul dari jaringan epitel kolon atau rektum. Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang disebut juga traktus gastrointestinal. Kolon merupakan bagian proksimal dari usus besar dan rektum merupakan bagian distal yang terletak 5-7 cm di atas anus. Kolon dan rektum berfungsi untuk menghasilkan energi bagi tubuh dan membuang zat-zat yang tidak berguna.¹

Menurut *World Health Organization International Agency for Research on Cancer survey GLOBOCAN 2022*, insidensi KKR menempati urutan ketiga terbanyak di seluruh dunia dengan jumlah 1.926.118 kasus baru KKR dari total 19,964,811 kasus baru semua jenis kanker. KKR juga menduduki peringkat kedua penyebab kematian terbanyak di dunia dengan 903.859 kasus kematian akibat KKR (9,3%) dari total 9.736.779 kasus kematian akibat semua jenis kanker pada laki-laki dan perempuan.² Adapun di Indonesia, insidensi KKR menempati urutan keempat terbanyak dari semua jenis kanker dengan jumlah 35.676 kasus baru KKR (8.7%) dari total 408.661 kasus baru semua jenis kanker pada laki-laki dan perempuan. Selain itu, KKR juga menempati urutan kelima sebagai jenis kanker yang menyebabkan kematian terbanyak dengan total 19.255 (7.9%) kematian dari total 242.988 kematian akibat semua jenis kanker di Indonesia.²

Patogenesis KKR melibatkan berbagai interaksi antara lain faktor perilaku, lingkungan, biokimia, dan genetik. Faktor genetik mempunyai dampak yang signifikan terhadap perkembangan KKR, dan pengelolaan penyakit dapat ditingkatkan melalui deteksi mutasi pada gen pendorong dengan metode skrining yang non-invasif, sensitif, dan mudah diterapkan dalam diagnosis dini.^{5,6} Analisis molekuler terhadap mutasi gen tertentu yang terlibat dalam patogenesis KKR menggunakan DNA feses adalah pendekatan yang sangat baik untuk skrining

ngan jumlah DNA sel tumor usus yang rendah dalam feses. Salah satu gen tumor terpenting yang terlibat dalam KKR adalah gen TP53 yang terletak pada kromosom 17 (17p13), dan terdiri dari 11 ekson. Gen ini



mengkode protein TP53 dengan 393 asam amino yang berpartisipasi dalam regulasi ekspresi gen sebagai respons terhadap stres seluler, pos pemeriksaan siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis.^{7,8} Pensinyalan TP53 adalah salah satu jalur pensinyalan intraseluler yang paling penting yang secara rutin mengalami disregulasi pada kasus KKR dimana mutasi pada gen TP53 akan menginduksi proliferasi sel dan kemampuan metastasis dari sel kanker.⁷ Oleh karena itu, deteksi mutase gen TP53 dapat digunakan untuk skrining kasus KKR.

Kejadian KKR secara historis tertinggi didapatkan pada negara-negara yang ekonominya berkembang dan berpendapatan tinggi. Namun, angka kejadian tersebut kini telah stabil dan angka kematian akibat KKR pun menurun di sebagian besar negara-negara berpendapatan tinggi, antara lain karena diperkenalkannya program skrining KKR berbasis populasi.^{2,3} Skrining yang adekuat terbukti menurunkan angka kematian dari KKR, karena dengan program skrining yang baik akan lebih banyak ditemukan kasus secara dini sehingga pilihan terapi tersedia lebih banyak dan bersifat kuratif dibandingkan paliatif.¹

Saat ini, terdapat beberapa jenis tes skrining KKR baik yang bersifat non-invasif seperti FIT, *multi-target stool DNA test*, *plasma methylated septin 9 (SEPT9) test*, dan *computed tomography (CT) colonography*, serta skrining yang bersifat invasif seperti *colonoscopy* dan *sigmoidoscopy*. Pemeriksaan yang seperti kolonoskopi memiliki sensitivitas tertinggi untuk mendeteksi KKR namun sifatnya invasif, menimbulkan rasa yang kurang nyaman, dan mahal. Adapun, pemeriksaan mutasi gen TP53 pada feses sebagai pemeriksaan non-invasif memiliki kelebihan dari segi biaya, *safety*, dan kenyamanan pasien.⁴

Namun, hingga saat ini belum ada studi yang membandingkan kadar gen TP53 pada feses dan jaringan KKR. Oleh karena itu, kami bertujuan untuk mendeteksi mutasi gen TP53 pada sampel jaringan pasien KKR dan menguji apakah penerapan skrining mutasi DNA yang sama dapat juga dilakukan pada feses pasien. Dengan demikian diharapkan bahwa temuan sumber DNA non-invasif pada feses dapat menggantikan pengambilan sampel jaringan untuk mencari mutasi somatik pada



1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti menyusun rumusan masalah penelitian ini bagaimana hasil deteksi mutasi tumor supresor p53 pada feses dan jaringan kanker kolorektal di Makassar.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui hasil deteksi mutasi tumor supresor p53 pada feses dan jaringan kanker kolorektal di Makassar.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Untuk mengetahui hasil deteksi mutasi tumor supresor p53 pada feses subjek kanker kolorektal di Makassar.
2. Untuk mengetahui hasil deteksi mutasi tumor supresor p53 pada jaringan kanker kolorektal di Makassar.
3. Untuk mengetahui hubungan mutasi tumor supresor p53 pada feses dan jaringan kanker kolorektal di Makassar.
4. Untuk mengetahui nilai diagnostik tumor supresor p53 pada feses terhadap jaringan kanker kolorektal.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT TEORITIS

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai mutasi gen TP53 pada jaringan tumor dan temuan sel-sel pada feses penderita KKR

1.4.2 MANFAAT PRAKTIS

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang deteksi mutasi gen TP53 pada jaringan dan terutama feses untuk skrining non-invasif KKR.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KANKER USUS BESAR

KKR ditujukan pada tumor ganas yang ditemukan di kolon dan rektum. Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang disebut juga traktus gastrointestinal. Lebih jelasnya kolon berada di bagian proksimal usus besar dan rektum di bagian distal sekitar 5-7 cm di atas anus. Kolon dan rektum merupakan bagian dari saluran pencernaan atau saluran gastrointestinal yang fungsinya adalah untuk menghasilkan energi bagi tubuh dan membuang zat-zat yang tidak berguna.¹

Kanker merupakan suatu proses pembelahan sel-sel (proliferasi) yang tidak mengikuti aturan baku proliferasi yang terdapat dalam tubuh (proliferasi abnormal). Proliferasi ini dibagi atas non-neoplastik dan neoplastik, non-neoplastik dibagi atas:⁹

- a. Hiperplasia adalah proliferasi sel yang berlebihan. Hal ini dapat normal karena bertujuan untuk perbaikan dalam kondisi fisiologis tertentu misalnya kehamilan.
- b. Hipertrofi adalah peningkatan ukuran sel yang menghasilkan pembesaran organ tanpa ada penambahan jumlah sel.
- c. Metaplasia adalah perubahan dari satu jenis tipe sel yang membelah menjadi tipe yang lain, biasanya dalam kelas yang sama tapi kurang terspesialisasi.
- d. Displasia adalah kelainan perkembangan selular, produksi dari sel abnormal yang mengiringi hiperplasia dan metaplasia. Perubahan yang termasuk dalam hal ini terdiri dari bertambahnya mitosis, produksi dari sel abnormal pada jumlah besar dan tendensi untuk tidak teratur.

2.2 ETIOLOGI & FAKTOR RESIKO



Secara umum kanker selalu dihubungkan dengan: bahan-bahan kimia, bahan-radioaktif, dan virus. Umumnya KKR terjadi dihubungkan dengan faktor lingkungan. Serta dihubungkan juga dengan faktor predisposisi diet erat, kenaikan berat badan, asupan alkohol.¹

Tabel 1 Faktor Risiko Kanker Usus Besar

<p>Sporadic colorectal cancer (88-94%)</p> <p>Older age</p> <p>Male sex</p> <p>Cholecystectomy</p> <p>Ureterocolic anastomosis</p> <p>Hormonal factors: nulliparity, late age at first pregnancy, early menopause</p>
<p>Environmental factors</p> <p>Diet rich in meat and fat, and poor in fibre, folate, and calcium</p> <p>Sedentary lifestyle</p> <p>Obesity</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Smoking</p> <p>Previous irradiation</p> <p>Occupational hazards (eg, asbestos exposure)</p> <p>High alcohol intake</p>
<p>Personal history of sporadic tumours</p> <p>History of colorectal polyps</p> <p>History of colorectal cancer (risk is 1.5-3% for second such cancer in first 5 years)</p> <p>History of small bowel, endometrial, breast, or ovarian cancer</p>
<p>Familial colorectal cancer (20%)</p> <p>First or second degree relatives with this cancer, criteria for hereditary colorectal cancer not fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> • One affected first-degree relatives increases risk 2.3-fold • Two or more affected first-degree relatives increase risk 4.25-fold • Index case < 45 years increases risk 3.9-fold • Familial history of colorectal adenoma increases risk 2-fold
<p>Colorectal cancer in inflammatory bowel disease (1-2%)</p> <p>Ulcerative colitis</p> <p>Crohn's colitis</p>
<p>Hereditary colorectal cancer (5-10%)</p> <p>Polyposis-syndromes: familial adenomatous polyposis (FAP), Gardner's</p>



syndrome, Turcot's syndrome, attenuated adenomatous polyposis coli, flat adenoma syndrome Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Hamartomatous polyposis syndromes (Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis syndrome, Cowden syndrome)

2.3 EPIDEMIOLOGI

KKR adalah salah satu kanker yang paling umum di seluruh dunia, mempengaruhi sekitar 9,7% dari semua kasus kanker baru. Ini menempati peringkat ke tiga pada pria dan peringkat ke dua pada wanita dengan insiden global sekitar 746.000 kasus dan 614.000 kasus, masing-masing, serta peringkat keempat dalam kematian kanker (8%). Pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 1,9 juta kasus KKR yang menyebabkan 0,9 juta kematian.^{10,11}

Menurut data dari *American Cancer Society* (ACS), diperkirakan sekitar 147.950 orang akan didiagnosis menderita KKR dan sekitar 53.200 orang akan meninggal akibat KKR, dengan perkiraan 3.640 kematian terjadi pada mereka yang berusia di bawah 50 tahun pada tahun 2020. KKR merupakan penyebab kematian terkait kanker yang paling umum ke tiga (setelah kanker selain kulit) baik pada pria maupun wanita di luar Amerika Serikat, dan juga merupakan penyebab kematian terkait kanker yang paling umum ke tiga di antara pria dan wanita di Amerika Serikat.¹²

Di Asia, insiden tertinggi ditemukan di bagian Timur benua ini dengan jumlah insiden sebanyak 421.250 kasus. Kecenderungan insiden dan mortalitas berbeda-beda di berbagai wilayah dunia. Di negara-negara dengan Indeks Pembangunan Manusia (HDI) sedang hingga tinggi, seperti negara-negara Eropa Timur, negara-negara Asia, dan negara-negara di Amerika Selatan, tingkat insiden dan kematian akibat KKR meningkat dengan cepat. Sebaliknya, negara-negara dengan HDI sangat tinggi (seperti AS, Australia, Selandia Baru, dan negara-negara Eropa Barat) memiliki tingkat insiden dan mortalitas yang stabil bahkan menurun karena deteksi dini dan manajemen melalui polipektomi.¹⁰



Menurut data GLOBOCAN, insidensi KKR di Indonesia menempati peringkat ke dua pada pria dan keempat pada wanita, di antara jenis kanker lainnya. Indonesia mengalami peningkatan tajam dalam jumlah kejadian dengan 12,8 per

100.000 populasi dewasa, dan memiliki tingkat kematian sebesar 9,5% dari semua kasus kanker. Studi awal tentang KKR di Indonesia selama periode 2008–2012 di 26 kota dan 14 provinsi menunjukkan bahwa KKR lebih tinggi pada pria (54%) daripada wanita (46%). Kebanyakan kasus terjadi pada usia 50–54 tahun. Saat ini, ada pergeseran tren usia dalam kasus KKR, yang mulai berkembang pada usia yang lebih muda. Sebuah studi di Eropa menemukan peningkatan signifikan dalam kasus KKR sebelum usia 50 tahun. Peningkatan tertinggi terjadi pada kelompok usia 20–29 tahun dengan 7,9% per tahun, diikuti oleh kelompok usia 30–39 tahun dengan 3,4%, dan kelompok usia 40–49 tahun dengan peningkatan sebesar 1,6%.¹¹

2.4 ASPEK KHUSUS KKR

2.4.1 Perubahan Polip menjadi KKR

Pada kebanyakan kasus, KKR berkembang perlahan-lahan selama beberapa tahun. Sebelum menjadi kanker murni, biasanya perkembangan dimulai dari polip nonkarsinomatous yang selanjutnya dapat berubah menjadi kanker.

Polip merupakan jaringan yang tumbuh pada kolon atau rektum. Beberapa jenis polip disebut polip adenomatous atau adenoma yang paling sering menjadi kanker. Terdapat jenis lain dari polip yang disebut polip hiperplastik atau polip inflamasi. Polip inflamasi bukan prekanker. Demikian pula polip hiperplastik. Namun apabila polip hiperplastik tumbuh pada kolon asenden atau sisi sebelah kanan maka dapat terjadi kanker. Hal lain yang menjadi prekanker adalah displasia, yang biasanya terdapat pada penderita Kolitis ulserativa di mana terjadi inflamasi yang terus-menerus pada kolon.

Begitu kanker terbentuk dari polip, maka akan tumbuh dari mukosa dinding kolon atau rektum, kemudian menembus dinding dan sel kanker akan tumbuh menyebar melalui aliran darah dan limfe yang akan menyebar ke seluruh tubuh yang disebut metastase.¹³

2.4.2 Molekular Genetika

Vogelstein dkk. Mengemukakan model genetik dari proses karsinogenesis kolorektal yang umumnya mulai dari penampikan *point mutation K-ras* dan *in allele* berturut-turut pada kromosom 5q (pada kasus kelainan APC), 18 dan 17 p (p53). Beberapa kelainan gen yang sekuensial menunjukkan peran ting dalam perkembangan KKR.^{6,14}



Gen yang berdampak pada perkembangan KKR dapat dibagi menjadi dua kategori atas dasar fungsi mereka: jalur replikasi gen (K-ras, APC, dan DCC) dan gen yang berperan dalam mempertahankan keutuhan struktur DNA selama replikasi (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, dan TP53). APC dan mutHLS gen berguna untuk *screening familial adenomatous poliposis* dan kanker herediter nonpoliposis. Kehilangan *allele* pada kromosom 18q dan mutasi pada TP53 telah dihubungkan dengan prognosis yang buruk maka deteksi fenotip dapat meramalkan prognosis atau menentukan terapi. Reaksi berantai polimerase dapat mendeteksi *point mutation oncogenic ras* pada sampel feses pasien. Prosedur ini, walaupun belum berguna pada pemeriksaan klinis namun menunjukkan kemaknaan molekular yang tinggi. Pada eksperimen invitro terlihat perkembangan neoplasia dapat ditekan dengan introduksi (transfeksi) gen fungsional TP53 dan hMLH1 ke dalam sel KKR yang berpotensi untuk diterapkan sebagai modus gen terapi di kemudian hari.¹⁴

2.4.3 Mekanisme Karsinogenesis

Studi terakhir menunjukkan bahwa pada proses pembentukan KKR, terjadi suatu rangkaian kelainan genetik yang terjadi secara kumulatif. Pada studi ini, abnormalitas genetik adalah yang berhubungan dengan fragmentasi kromosom (juga disebut hilangnya *allele* atau hilangnya heterozigositas). Menurut two hits theory, kecenderungan bawaan yang dominan terhadap kanker memerlukan mutasi germline, sementara tumor genesis membutuhkan somatik yang kedua, mutasi. Kanker non-heredity dari jenis yang sama memerlukan *two hits* yang sama, tetapi keduanya somatik.¹⁵

Baru-baru ini telah dapat diisolasi empat gen yang berhubungan dengan munculnya herediter nonpoliposis Kanker Usus Besar (hMSH2, hMLH1, hPMS1, dan hPMS2). Gen ini adalah homologen manusia dari bakteri mutHLS kompleks yang mengatur genetik “proofreading” (perbaikan dari kelainan yang timbul pada pasangan DNA). Hilangnya fungsi ini menjadi basis dari terakumulasi pasangan DNA yang salah yang dijumpai pada kelainan fenotip kanker nonpoliposis herediter kira 15% dari kasus kanker kolon yang sporadik.^{14,15}



nya akumulasi kelainan genetik penting pada perkembangan kanker. olorektal dengan fenotip yang salah biasanya timbul proksimal dari

fleksura splenika (jauh dari jangkauan sigmoidoskopi fleksibel) dan tampak menampilkan mutasi bagian potongan besar dari DNA. Tumor ini umumnya diploid dan berhubungan dengan prognosis yang lebih baik daripada tumor tanpa kesalahan replikasi fenotip. Mekanisme dari kehilangan allele pada tumor sporadis tetap tidak diketahui.^{6,15}

2.5 SKRINING KANKER KOLOREKTL

Skrining dalam hal ini adalah suatu prosedur yang menilai seseorang tanpa gejala (asimptomatik) untuk mendapatkan risiko terhadap kemungkinan menderita KKR. Tes yang ideal haruslah tidak mahal, mudah dilakukan, dan tinggi tingkat spesifisitas dan sensitivitasnya. Marker adalah faktor yang dicari pada screening yang mengindikasikan tingkat risiko. Marker ini termasuk riwayat keluarga, hasil pemeriksaan darah dalam feses, pemeriksaan biokimia dan karakteristik adenoma. Populasi yang mempunyai risiko KKR dilakukan screening (high level vs low level) yang sesuai dengan faktor risikonya sehingga dapat dideteksi sedini mungkin agar dapat dilakukan tindakan secara cepat dan tepat sehingga angka kesakitan dan kematian akibat KKR dapat diturunkan.¹⁶

2.5.1 PROSEDUR DALAM MELAKUKAN SKRINING

2.5.1.1 Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga sering diabaikan pada proses pendeteksian KKR. Riwayat KKR pada anggota keluarga tingkat pertama sangatlah penting sebagai prediktor dari adenoma, polip sporadik, dan kanker. Poliposis familial adenomatous, sindrom Gardner dan KKR nonpoliposis hereditas adalah sindrom autosomal dominan. Poliposis familial adenomatous dan sindrom Gardner adalah variasi dari ekspresi fenotif yang abnormal dari gen APC. Kasus yang klasik adalah pasien dengan ratusan hingga ribuan adenoma.¹⁶

2.5.1.2 Tes Feses dalam Darah (*Fecal Occult Blood Test/FOBT*)

Tes Feses untuk mengetahui apakah terdapat perdarahan merupakan metode yang sederhana dan sensitif untuk mendeteksi KKR lebih dini pada stadium asimtomatik dan dapat mengarahkan pada pemeriksaan yang lebih definitif. Studi dilakukan oleh Mandel menunjukkan angka kematian akibat KKR dapat



diturunkan pada pasien yang dilakukan FOBT secara rutin setiap tahun.^{12,16}

Meskipun sensitivitas FOBT tidak tinggi, tetapi dengan pemeriksaan teratur dapat mendeteksi sekitar 92% dari kanker KKR. Dengan pemeriksaan FOBT tahunan dengan rehidrasi akan menurunkan kematian karena KKR sebesar 33% setelah 13 tahun. Pada pemeriksaan setiap 2 tahun sebanyak 15% dan 18% setelah 7,8 tahun dan 10 tahun, tanpa dehidrasi dan 21% setelah 18 tahun dengan rehidrasi. Restriksi diet untuk pemeriksaan dengan guaiac sebaiknya dilakukan untuk menghindari positif palsu tetapi bila dengan pemeriksaan imunokimia hal ini tidak perlu dilakukan.^{17,18}

Dengan follow up yang lebih lama (18 tahun) pada studi Minnesota, skrining FOBT setiap tahun akan menurunkan mortalitas sebanyak 21%, konsisten dengan pemeriksaan setiap 2 tahun pada 2 studi di Eropa. Penelitian secara sistematis dari 3 studi menunjukkan restriksi diet tidak menurunkan positivity rate untuk orang tua. Restriksi diet dibatasi dengan tidak makan daging merah (red meat) selama 3 hari. Dari satu penelitian nasional menunjukkan hanya 1 dari 3 orang dengan FOBT positif yang berlanjut dengan kolonoskopi dan yang akan menjalani skrining penuh.^{17,18,19}

Kelemahan yang paling mendasar dari FOBT adalah kompliance yang buruk. Hanya 38% hingga 60% pasien yang melakukan tes ini mematuhi persyaratan tes. Pemakaian tes ini pada populasi umum memberi hasil yang lebih rendah.¹⁷

2.5.1.3 Barium Enema

Penggunaan "model double kontras barium enema" telah menurun dalam beberapa tahun ini oleh karena fungsinya mulai digantikan oleh kolonoskopi. Walaupun barium enema kurang sensitif dibandingkan kolonoskopi terutama pada areal diameter kurang dari 1 cm di mana lumen tunggal tidak dapat diidentifikasi (seperti kolon sigmoid, rektosigmoid, fleksura hepatica, dan lienalis), tetapi barium enema kontras dikombinasikan dengan sigmoidoskopi fleksibel dapat menjadi alternatif pengganti kolonoskopi. Pengecualian dilakukan pada KKR nonpoliposis

, kolitis ulseratif dan *flat adenoma syndrome* karena lesinya kecil.¹⁶



2.5.1.4 *Hydrocolonic Sonography*

Pengisian air ke dalam kolon diikuti dengan pemeriksaan ultrasound extracorporeal dilaporkan memiliki nilai evaluasi baik bagi kanker dan polip besar. Tidak semua investigator memiliki hasil yang sama dengan teknik ini, namun kemampuannya untuk melakukan screening secara umum sangat baik.^{12,16}

2.5.1.5 Kolonoskopi

Pemeriksaan seluruh kolon dengan kolonoskopi masih merupakan baku emas bagi visualisasi, biopsi dan bila mungkin pembuangan neoplasma kolon. Hasil dari studi *National Polyps* menyebutkan pembuangan adenoma dapat menurunkan risiko Kanker Usus Besar hingga 90%. Oleh sebab itu pemeriksaan ini dianjurkan setiap tiga tahun. Dengan kolonoskopi dapat dilakukan deteksi dan pembuangan polip serta biopsi kanker selama pemeriksaan. Tetapi pemeriksaan ini lebih mahal, berisiko dan menimbulkan rasa tidak nyaman untuk pasien dibanding skrining yang lain.²⁰

Interval untuk dilakukan kolonoskopi adalah 10 tahun untuk mereka yang berisiko (jika pemeriksaan yang lain negatif), didasarkan sensitivitas kolonoskopi dan pertumbuhan adenoma menjadi lanjut rata-rata 10 tahun.²² Sedikit adenoma yang tidak terdeteksi dengan kolonoskopi (6% atau kurang pada adenoma yang sudah lanjut). Sebuah penelitian *case control* menyimpulkan pemeriksaan skrining dengan sigmoidoskopi kaku melindungi dari kematian karena kanker distal paling tidak 10 tahun dari skrining terakhir yang dilakukan.²⁰

Keberhasilan deteksi kolonoskopi tergantung pada kemampuan dari endoskopis untuk mencapai sekum dan mengidentifikasi lesi kecil. Teknik ini masih merupakan baku emas untuk evaluasi mukosa kolon.^{16,20}

2.5.2 SKRINING UNTUK PASIEN-PASIEN RISIKO TINGGI

2.5.2.1 Pasien Risiko Tinggi

Adanya riwayat KKR atau polip adenomatous meningkatkan risiko untuk a KKR. Karena genetik molekular pada KKR sudah lebih dikenal, banyak angan kanker familial kolorektal dapat dikategorikan seperti pada Tabel



Tabel 2 Rekomendasi Screening bagi Kanker Usus Besar dan Polips

Kategori Risiko	Metode Screening	Umur untuk mulai Screening
Risiko rata - rata	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tes feses darah tahunan 2. Sigmoidoskopi fleksibel tiap 5 tahun 3. Tes feses darah tahunan dengan sigmoidoskopi fleksibel tiap 5 tahun 4. Barium enema <i>double</i> kontras tiap 5 tahun 5. Kolonoskopi tiap 10 tahun 	50 tahun
Riwayat keluarga	Pilihan metode: <ol style="list-style-type: none"> 1. kolonoskopi tiap 10 tahun 2. <i>double</i> kontras barium tiap 5 tahun 	40 tahun atau 10 tahun sebelum umur anggota keluarga yang termuda didiagnosa dengan karsinoma.
Herediter nonpoliposis Kanker Usus Besar	Kolonoskopi setiap satu hingga tiga tahun, Konsultasi dan tes genetika	21 tahun
Familial adenomatous poliposis	Sigmoidoskopi fleksibel atau kolonoskopi setiap satu atau dua tahun, Konsultasi genetik	Pubertas
Kolitis Ulseratif	Kolonoskopi dengan biopsi untuk displasia setiap satu atau dua tahun	Tujuh hingga delapan tahun setelah didiagnosis dari pankolitis, 12- 15 tahun setelah di diagnosis dengan kolitis sisi kiri.

Komite Kesehatan dan Penelitian Amerika merekomendasikan bahwa anggota keluarga tingkat satu (keluarga dekat) seorang KKR atau polip adenomatous harus dilakukan screening untuk KKR dimulai pada umur 40 tahun atau 10 tahun sebelum umur pada saat diagnosa ditegakkan pada anggota keluarga

kena. Oleh karena pada anggota keluarga dekat kemungkinan KKR umur 50 tahun sangat tinggi risikonya, evaluasi kolonoskopi harus

1. Pasien yang mempunyai anggota keluarga terkena KKR atau anggota



keluarga dengan polip adenomatous yang terdiagnosa setelah umur 60 tahun dilakukan screening sebagai individu yang mempunyai faktor risiko rata-rata.^{10,21}

Sebanyak 75% pasien dengan KKR nonpoliposis herediter didiagnosa pada umur 65 tahun. Istilah "nonpoliposis" merujuk pada perbedaan antara herediter nonpoliposis KKR dan poliposis familial adenomatous (pasien dengan ratusan polip). Progresi dari adenoma menjadi kanker lebih cepat pada pasien KKR nonpoliposis dibandingkan dengan pasien yang memiliki kanker sporadik. Pasien dengan KKR nonpoliposis herediter memiliki risiko tinggi untuk timbulnya kanker pada organ lain terutama pada ovarium dan uterus. Namun demikian gen carrier belum dapat diidentifikasi, dan penetrasi gen KKR belum dapat diperkirakan dengan pasti.²¹

Untuk diagnosis sindrom herediter familial nonpoliposis KKR secara klinis dipakai Kriteria Amsterdam yakni:¹⁶

- KKR yang tampak pada tiga atau lebih anggota keluarga.
- Dua generasi terpengaruh.
- Satu anggota yang terkena memiliki anggota keluarga tingkat satu lain yang terkena.
- Seorang didiagnosis dengan KKR sebelum umur 50 tahun.

Skrining dilakukan pada anggota keluarga yang sesuai kriteria KKR nonpoliposis herediter, harus menjalani kolonoskopi pada umur 20 hingga 25 tahun dan setiap tiga tahun berikutnya. Pasien dan anggota keluarganya harus dirujuk ke konsulen genetika. *Testing Gen Germline* harus dilakukan untuk mengetahui pasangan gen yang rusak dan hasil yang diprediksi harus mencapai 50 hingga 80 persen kebenaran. Bila semua itu tidak dapat dilakukan, minimal kolonoskopi harus dilakukan secara berkala.

2.5.2.2 Tes Gen untuk Skrining

Tes gen yang paling umum untuk *familial adenomatous poliposis* adalah dengan pemeriksaan protein yang berasal dari gen APC termutasi. Hanya 80% yang terkena sindrom ini mengalami mutasi yang memproduksi protein nilai prediktif risiko bagi anggota keluarga akan lebih tinggi jika memiliki tif tes gen tersebut.^{10,12}



Rekomendasi skrining bagi orang-orang dengan riwayat keluarga poliposis adenomatous familial adalah sigmoidoskopi fleksibel atau kolonoskopi pada masa pubertas. Kolonoskopi harus dilakukan berulang-ulang setiap satu atau tiga tahun oleh karena polip adenomatous akan bermutasi menjadi KKR. Tes genetika harus dipertimbangkan terutama bagi anggota keluarga risiko tinggi. Anggota yang memiliki nilai tes negatif mempunyai risiko rata-rata yang sama dengan populasi normal.^{10,12}

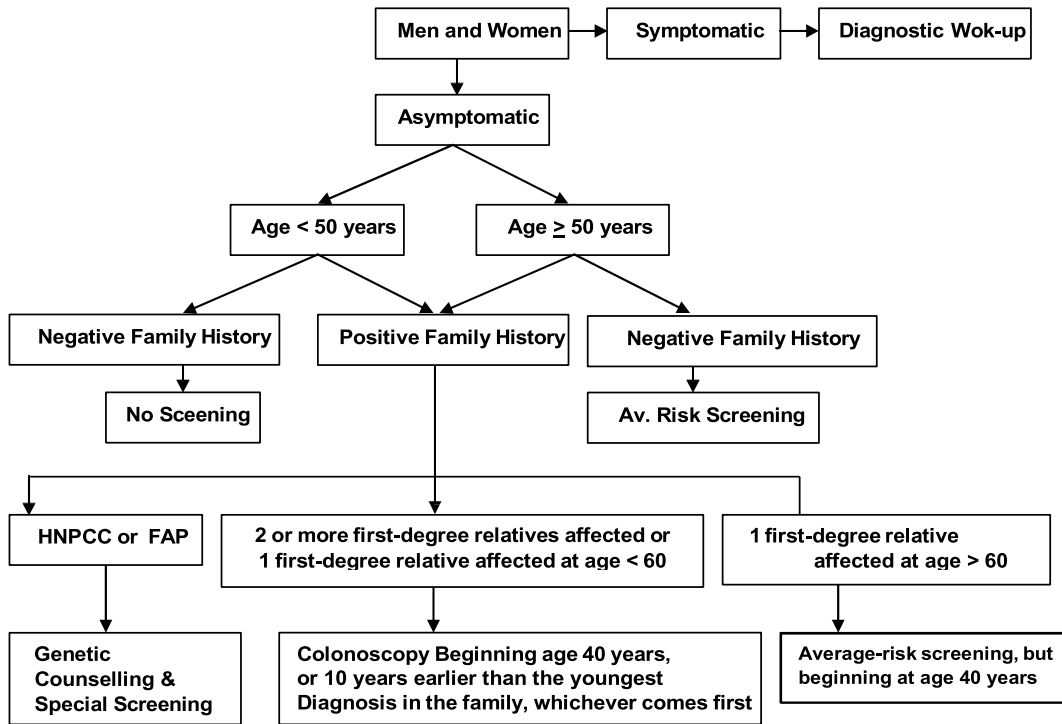
2.5.2.3 Konsensus Terkini/Terbaru Skrining KKR

Perkembangan terkini konsensus mengenai skrining KKR menurut *US Preventive Service Task Force, European Cancer Screening Group, WHO, Ontario Expert Panel* dan *Australian Health Technology Advisory Committee* menganjurkan:²²

1. Bahwa setiap pria dan wanita yang berumur 50 tahun ke atas harus menjalani *screening* KKR dan polip adenomatous. *Screening* dilakukan juga pada pasien yang lebih muda apabila adanya keluarga yang telah menderita KKR. Opsi dari *screening* ini yang digunakan adalah tes darah feses (*fecal occult blood test/FOBT*) tiap tahun, sigmoidoskopi fleksibel setiap lima tahun (atau tiap dua tahun dikombinasikan), kolonoskopi setiap 10 tahun atau barium enema setiap lima tahun. Tes feses dengan guaiac berdasarkan imunokimia menghasilkan sensitivitas dan spesifitas yang baik dan dapat digunakan secara rutin.
2. Perlu dilakukan *screening* pada anggota keluarga yang menderita KKR pada usia 60 tahun. Dianjurkan polipektomi ataupun bedah kanker apabila hasil tes positif. Proses *screening* dapat dilakukan setiap 10 tahun dengan FOBT atau digabungkan dengan sigmoidoskopi fleksibel dan dianjurkan kolonoskopi diagnostik. Barium enema dalam hal ini tidak perlu dilakukan oleh karena sensitivitasnya yang rendah.
3. Bagi pasien-pasien yang telah menjalani polipektomi perlu dilakukan *screening* kembali kemungkinan kekambuhannya setiap lima tahun sekali. *Screening* yang digunakan dapat dengan FOBT setiap lima tahun sekali yang diiringi dengan sigmoidoskopi fleksibel.
- 1 dilakukan konseling genetika pada pasien-pasien risiko tinggi dan



pertimbangan kemungkinan pemberian terapi genetika berdasarkan perkembangan teknologi DNA.



Gambar 1 Algoritma untuk Skrining Kanker Usus Besar *HNPCC = Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, FAP = Familial Adenomatous Polyposis*

2.5.3 STATUS METODE SKRINING DAN DIAGNOSTIK

Saat ini, banyak tes skrining yang digunakan untuk menyaring KKR, termasuk tes noninvasif dan invasif. gFOBT (Pedoman Tes Darah Okultisme Feses), Tes Imunokimia Feses (FIT), FIT-DNA (DNA Feses Multi-Target), Tes SEPT9, dan Tes Visualisasi Langsung (Kolonoskop, CT Kolonoskopi, dan Sigmoidoskopi) dilayani oleh Amerika Serikat. Kelompok Kerja (USPSTF) terdaftar sebagai program penyaringan KKR saat ini. gFOBT tidak sensitif terhadap skrining tumor kolorektal stadium lanjut. Di antara skrining KKR oportunistik dan prosedural, pencocokan kuantitatif telah menjadi survei non-invasif yang paling banyak digunakan. Namun tingkat f-Hb dapat bervariasi secara signifikan dari hari ke hari, yang dapat sangat mempengaruhi hasil; Salah satu kasus buang air besar dilakukan



embarangan sehingga ada kekhawatiran bahwa sampelnya tidak atif; Sensitivitas terbatas untuk adenoma lanjut dan memerlukan skrining. Skrining dan pengawasan kolonoskopi memiliki manfaat yang

terdokumentasi dengan baik dalam mengurangi risiko KKR dengan menghilangkan langsung lesi prakanker dan deteksi dini KKR¹⁰ dan telah lama menjadi standar emas untuk skrining dan diagnosis kanker usus besar.^{12,22} Namun yang paling rentan terhadap kolonoskopi adalah diagnosis yang terlewat. Diagnosis yang sering terlewat adalah adenoma kurang dari 10 mm, polip bergerigi atipikal, dan lipoma.

2.6 MEKANISME MOLEKULER DALAM PERKEMBANGAN AWAL KKR

2.6.1 Keturunan dan Epigenetika

Hilangnya stabilitas genomik dan/atau epigenomik telah diamati pada sebagian besar neoplasia awal (yaitu, lesi ruang bawah tanah yang abnormal, adenoma, dan polip bergerigi), dan hilangnya stabilitas tersebut mempercepat akumulasi mutasi gen penekan onkogen dan tumor serta perubahan epigenetik. Transformasi ganas sel-sel usus besar didorong oleh mutasi dan perubahan epigenetik melalui siklus ekspansi klon yang dipilih untuk sel-sel dengan perilaku paling agresif dan ganas. Ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), ketidakstabilan kromosom (CIN) dan fenotip metilasi pulau CpG (CIMP) adalah 3 penyebab utama berkembangnya adenoma kolorektal hingga kanker.²³ Oleh karena itu, zat-zat yang terlibat dalam proses hereditas dan epigenetika KKR dapat digunakan sebagai penanda molekuler memantau perkembangan KKR dan berkontribusi pada diagnosis dini KKR. Ada yang sudah terkonfirmasi, ada pula yang masih dipelajari.^{10,23}

2.6.2 Fenotip Metilator *CpG Island*

Selain mutasi, 2 mekanisme hipermetilasi promotor dan ketidakstabilan kromosom (*Chromosomal Instability/CIN*) juga menyebabkan rusaknya fungsi gen dan ikut serta dalam perkembangan adenoma menjadi kanker. CIMP mengacu pada subset KKR dengan sejumlah besar gen *CpG island promotore* yang mengalami hipermetilasi secara luas. Dalam sel normal, situs CpG yang terletak di *CpG island* tidak terpengaruh oleh metilasi; Namun pada KKR, yang terjadi justru sebaliknya, dan sekitar 10% diekspresikan pada gen aktif sel epitel kolon.²⁴ Prinsipnya adalah hipermetilasi *CpG island promotore* menonaktifkan



gen penekan tumor atau gen terkait tumor yang diekspresikan secara aktif, sehingga menghasilkan serangkaian perubahan dalam sel, seperti mendorong proliferasi sel atau menghambat apoptosis atau penuaan, sehingga mendorong tumorigenesis. Transkripsi banyak gen harus bergantung pada metilasi pulau CpG di wilayah promotor gen. Namun, jika hipermetilasi *CpG island* ini berubah, pengikatan faktor transkripsi ke wilayah promotor akan terhambat, sehingga menyebabkan inaktivasi gen. Deteksi PCR dapat dengan jelas mendeteksi perubahan metilasi DNA, sehingga CIMP merupakan target yang baik untuk deteksi dini KKR, seperti promotor gen SEPT9.¹⁰

2.6.3 Ketidakstabilan Mikrosatelit

Mikrosatelit merupakan barisan pendek yang terdiri dari 16 basa. Ini didistribusikan berulang kali di wilayah pengkodean dan non-pengkodean seluruh genom. Oleh karena itu, mereka sangat rentan terhadap kesalahan selama replikasi, namun biasanya dapat diperbaiki oleh sistem MMR. Interaksi 4 protein MLH1, MSH2, MSH6 dan PMS2 membentuk sistem perbaikan MMR. Sistem perbaikan MMR mendeteksi ketidakcocokan gen dan memutusnya. Pada saat ini, di bawah aksi DNA polimerase dan DNA ligase, untai DNA yang benar dapat disintesis ulang dan digabungkan kembali. Ketika MSI terjadi di daerah pengkode gen yang terlibat dalam beberapa fungsi dan jalur sel utama, MSI mungkin memiliki potensi karsinogenik.¹⁰

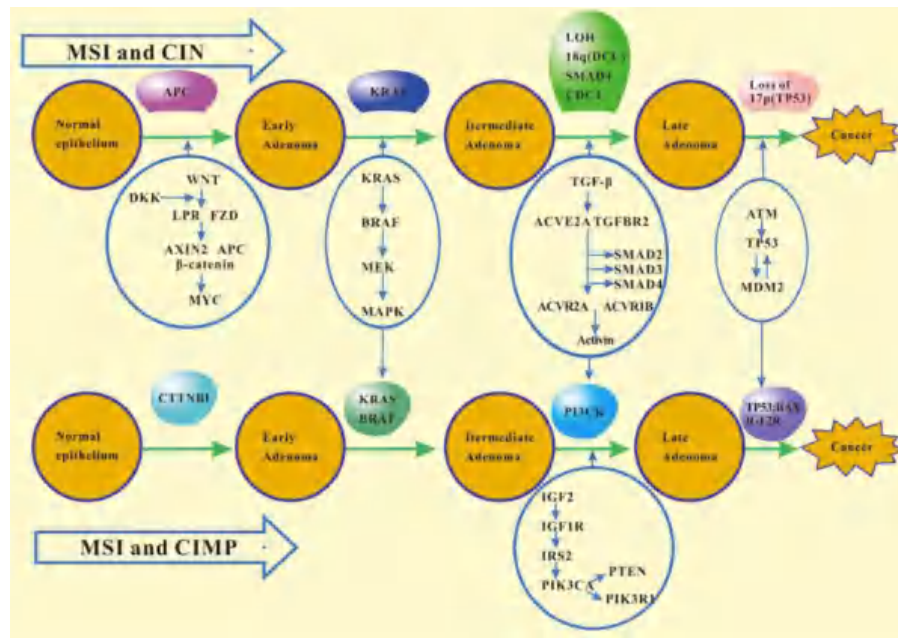
2.6.4 Ketidakstabilan Kromosom

CIN (*Chromosomal Instability*) mengacu pada fenomena yang diwarisi di mana sel-sel tubuh individu rentan mengalami pemutusan secara spontan atau diinduksi. Inti sel akan mengalami mutasi akibat CIN, yang menghasilkan pembentukan aneuploid, ekspansi subkariotipe, pengaturan ulang kromosom, dan kehilangan heterozigotik frekuensi tinggi dari lokus gen penekan tumor.



Perubahan tumor CIN dikaitkan dengan akumulasi mutasi dari proto-onkogen TPase (KRAS), proto-onkogen B-Raf kinase serin/treonin (BRAF), dan gen penekan tumor seperti APC dan protein tumor TP53 (TP53), yang meningkatkan terjadinya KKR.¹⁰

Inaktivasi APC merupakan peristiwa pertama dalam proses CIN, dan mutasi KRAS yang bersifat tumorigenik terjadi pada tahap adenoma, kemudian bertransformasi menjadi tumor ganas melalui delesi kromosom 18q dan inaktivasi gen penekan tumor TP53 pada kromosom 17p. Perubahan genomik yang terlibat dalam KKR ditunjukkan dalam Gambar 1. Mutasi dalam jalur sinyal WNT biasanya menyebabkan KKR, dan sel tumor kemudian akan mengikuti jalur sinyal lainnya (termasuk RAS, RAF, MAPK, faktor pertumbuhan transformasi-TGF-TGF, TP53, dan kinase fosfatidilinositol (PI3 K)/AKT) dalam perkembangannya.¹⁰



Gambar 2 Skema perubahan genom dalam perkembangan KKR. *CTTNB1*, *catenin-B1*; *BRAF*, serin proto-onkogen *B-Raf/treonin kinase*; *DCC*, reseptor *DCC netrin 1*; *BAX*, regulator apoptosis *X* terkait *BCL2*; *IGF1 R*, insulin seperti reseptor faktor pertumbuhan *1*; *CDC4*, protein pengontrol pembelahan sel *4*. *MAPK*, protein kinase teraktivasi mitogen; *PI3KCA*, subunit katalitik fosfatidilinositol-*4,5*-bifosfat *3*-kinase *A*.

2.7 Penanda Molekuler Prediktif dalam Mekanisme Molekuler KKR Tahap Awal



Mutasi paling umum dalam KKR termasuk dalam gen APC, *catenin-b1* (*1*), KRAS, BRAF, anggota keluarga SMAD4, *transforming growth receptor 2* (*TGFBR2*), TP53, subunit katalitik PIK3CA, yang nosikan tumorigenesis dengan mengganggu fungsi jalur sinyal utama,

termasuk jalur WNT b-*catenin*, *epidermal growth factor* (EGF) *mitogen-activated* protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 K), dan jalur sinyal TGFb, atau dengan mempengaruhi gen yang mengatur perilaku sentral sel, seperti perbaikan DNA dan proliferasi. Oleh karena itu, deteksi gen-gen bermutasi ini dapat mencerminkan kemajuan KKR sampai pada tingkat tertentu, mewujudkan diagnosis dini KKR, dan mencapai tujuan deteksi dini dan pengobatan dini. Tabel 3 mencantumkan marker molekuler yang dapat memprediksi KKR tahap awal.¹⁰

Tabel 3 Penanda Molekuler Prediktif dalam Mekanisme Molekuler KKR Dini

Marker	Function	Mechanism	Observations and correlation with clinical outcome
APC	Mutation	APC mutations disrupt the WNT signaling pathway then stimulate the growth of dysplastic cells that first take over the crypt and then slowly produce a polyp. ¹⁶⁻²⁰	APC mutation is the first event of colorectal cancer, and can be used as a predictive marker of early colorectal cancer.
KRAS	Mutation	Acting in downstream of EGFR pathway, KRAS has different role in modulating diverse biological processes, including cell proliferation, cell adhesion, cytoskeletal integrity and apoptosis.	KRAS is found mutated in 35%-45% of CRC and occur in the relatively early stages of CRC progression.
TP53	Deletion and mutation	The loss of TP53 function is conducive to the proliferation of damaged DNA to daughter cells and the malignant development of CRC. ²¹	Mutation in p53 occur in 50%-70% of all CRC and is associated with worse outcomes, including disease free survival and overall survival [91].
PIK3CA	Mutation	PIK3CA mutation results in abnormal activation of the akt-mTOR pathway, which eliminates the inhibition of EGFR and promotes cell proliferation.	Mutation in helical (exon 9) and catalytic (exon 20) domains of PIK3CA gene has been demonstrated in 15-20% of CRC cases.
PTEN	Loss	In CRC, the loss of PTEN will lead to Akt-mTOR pathway activation and thus affect the development of tumors cell cycle, cell proliferation, differentiation, apoptosis.	PTEN loss can occur early in carcinogenesis. Absent or decreased PTEN expression was found in 46% of the adenomatous polyps. ²³

- APC (Adenomatous Polyposis Coli)

APC adalah gen onkosupresor yang bertindak sebagai penjaga gerbang seluler untuk mencegah perkembangan tumor di kolon. Namun, APC akan menjadi onkogen untuk FAP ketika mengalami mutasi dalam garis keturunan. Mutasi APC adalah peristiwa pertama dalam KKR, dan dapat dianggap sebagai marker prediksi KKR awal. Ketika gen APC mengalami mutasi, kompleks yang terganggu terbentuk, sehingga menghambat degradasi protein tandem. Setelah proses ini, banyak katenin dapat terakumulasi. Kemudian, katenin berpindah ke inti sel dan transkripsi gen regulasi TCF diaktifkan, mempromosikan proliferasi sel. Oleh karena itu, sel displastik mulai tumbuh di bawah rangsangan mutasi APC atau mekanisme lain yang mengganggu jalur sinyal WNT. Sel-sel ini awalnya mengambil alih kript dan secara bertahap membentuk polip. Oleh karena itu, mutasi APC dianggap sebagai marker diagnostik yang baik untuk



mengidentifikasi individu dengan risiko KKR.¹⁰

- TP53

TP53 adalah gen penekan tumor yang terletak di lengan pendek kromosom 17. Gen ini selalu didefinisikan sebagai gen penjaga genom dan terlibat dalam banyak aktivitas sel, termasuk perbaikan DNA, penghentian siklus sel, penuaan, apoptosis, dan respons metabolik terhadap tumor. berbagai sinyal stres. Sekitar 50%-70% mutasi KKR pada TP53, yang merupakan gen penekan tumor, berkorelasi positif dengan prognosis buruk. Oleh karena itu, ketika TP53 kehilangan fungsinya akan memfasilitasi proliferasi DNA yang rusak menjadi sel anak dan perkembangan KKR yang ganas. Pada saat yang sama, gen TP53 juga dianggap sebagai gen prognostik KKR. Sementara itu, gen TP53 juga dianggap sebagai gen prognostik KKR.¹⁰

- KRAS

Gen KRAS termasuk dalam keluarga gen RAS. Itu milik protein GTP/PDB yang terikat membran dan memiliki aktivitas GTPase yang melekat. Ini terlibat dalam mengatur proliferasi sel, diferensiasi atau jalur sinyal kelangsungan hidup, dan mutasi ditemukan pada 17%-25% kanker dan 35%-45% KKR. RAS GTPase menjadi aktif secara konstitutif melalui mutasi ini. Namun, RAS aktif dapat menginduksi banyak jalur sinyal dalam sel tumorigenik, yang mengarah pada kemunculan dan perkembangan KKR. Frekuensi mutasi KRAS yang tinggi dan kemunculannya pada tahap awal perkembangan tumor menunjukkan bahwa KRAS memiliki peran yang sangat diperlukan dalam tumorigenesis manusia. Dan mendeteksi apakah mutasi KRAS penting untuk diagnosis KKR. KRAS disebut sebagai faktor prediktif oleh ASCO, EMSO dan NCCN.¹⁰

- PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase)

Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) adalah sejenis fosfatidilinositol-3 kinase spesifik sel, yang memainkan peran penting dalam berbagai fungsi seluler. Hal ini menyebabkan peningkatan sinyal PI3K yang merupakan salah satu perubahan paling umum yang terjadi pada kanker manusia. Mutasi somatik sering ditemukan pada PIK3CA dan PIK3CB pada sel kanker dan diketahui menginduksi aktivasi

