

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Kanker kolorektal (KKR) adalah kanker yang muncul dari jaringan epitel kolon atau rektum akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Etiologi KKR masih belum diketahui sepenuhnya, namun KKR terjadi sebagai konsekuensi adanya akumulasi dari instabilitas genetik dan epigenetik yang mengubah sel epitel mukosa kolon normal menjadi sel kanker.¹ Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2023, KKR adalah kanker yang paling sering didiagnosis ketiga pada laki-laki dan yang kedua pada perempuan di dunia, dengan jumlah kasus dan kematian jauh lebih tinggi pada laki-laki.² Di Indonesia, data tahun 2022 KKR menempati urutan kedua pada laki-laki dan urutan keempat pada perempuan dengan 35676 kasus.³ Penelitian di Makassar tahun 2008-2012 dengan 268 sampel, 55% adalah laki-laki.⁴

Risiko terjadinya KKR dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan.⁵ Meta-analisis dari 20 penelitian menyimpulkan bahwa faktor risiko yang signifikan untuk KKR adalah riwayat KKR pada kerabat tingkat pertama, hiperlipidemia, obesitas, dan konsumsi alkohol.⁶ KKR sporadis muncul setelah melewati rentang waktu yang lebih panjang sebagai akibat faktor lingkungan yang menimbulkan perubahan genetik kemudian berkembang menjadi kanker dengan mekanisme biologis yang kompleks.² *The Cancer Genom Atlas* (TCGA) mengklasifikasikan KKR menjadi dua

kelompok. Kelompok pertama (16%) adalah tumor *microsatellite instability* (MSI), akibat kerusakan gen *mismatch repair* (MMR). Kelompok kedua adalah tumor non-hipermutasi (84%), dengan *microsatellite stable* (MSS), pada kelompok ini mutasi gen yang sering terjadi termasuk *polyposis adenomatosa* (APC) dan *kirsten rat sarcoma* (KRAS). Terdapat empat protein MMR yang berperan dalam KKR, yaitu MSH2, MLH1, PMS2 dan MSH6, dimana kehilangan satu atau lebih ekspresi protein tersebut maka disebut *deficient MMR* (dMMR), namun bila tidak ada ekspresi protein yang hilang maka disebut *proficient MMR* (pMMR). Gen KRAS mengkode protein RAS, sebuah *guanosine triphosphate* (GTP)-ase yang berperan dalam mengatur proliferasi sel, diferensiasi sel, migrasi sel dan menghidrolisis GTP menjadi *guanosine diphosphate* (GDP) sehingga memodulasi sinyal pertumbuhan sel.⁷

Karakteristik klinis dan biologis KKR berbeda sesuai sisi anatomi. Sisi kanan (proksimal) dan kiri (distal) kolon berbeda dalam asal embriologisnya, dimana kedua sisi ini dibatasi oleh fleksura lienalis. Terdapat perbedaan besar antara keduanya, seperti dalam hal suplai darah, persarafan, drainase limfatik, lingkungan lumen, dan mikrobiota usus. ⁸ Perbedaan ini penting karena sisi kanan dan kiri memiliki karakteristik molekuler yang berbeda. KKR sisi kiri lebih sering menunjukkan KRAS *wild-type* (KRAS-wt) dan *proficient mismatch repair* (pMMR), sedangkan KKR sisi kanan lebih sering menunjukkan KRAS mutasi (KRAS-mut) dan *deficient mismatch repair* (dMMR). Selain itu, sisi

kiri dan kanan juga menunjukkan respon yang berbeda terhadap terapi.⁹

Meta-analisis Petrelli dkk, menunjukkan adanya dampak prognosis yang signifikan dari lokasi tumor dengan peningkatan risiko kematian sebesar 18% untuk KKR sisi kanan.¹⁰ Bertentangan dengan penelitian ini, satu analisis berbasis populasi oleh Warschkow dkk menunjukkan bahwa prognosis KKR sisi kiri lebih buruk daripada KKR sisi kanan.¹¹

Sekitar 40-50% pasien KKR memiliki mutasi KRAS, yang sering berlokasi di sisi kanan dan terkait dengan prognosis yang buruk. KKR dengan KRAS-mut tidak merespon terapi anti-EGFR, yang membuat kemoterapi menjadi pilihan utama untuk pengobatan. Di sisi lain, KKR dengan KRAS-wt cenderung lebih responsif terhadap terapi berbasis anti-EGFR, yang mengarah pada PFS yang lebih panjang dan prognosis yang lebih baik.^{12,13} Sebuah penelitian kohort tahun 2023, KRAS-mut ditemukan pada 40,3% sampel dan 56,7% dengan KRAS-wt, 67% di sisi kanan *versus* 33% di sisi kiri ($p = 0,018$) dengan kesimpulan bahwa adanya KRAS-mut berdampak negatif pada prognosis dan *survival outcome*.¹⁴

Status ekspresi protein MMR juga berperan dalam menentukan respon terapi pada KKR. KKR dengan status dMMR sering menunjukkan MSI-H, umumnya ditemukan pada sisi kanan, memiliki beban mutasi yang tinggi dan lebih resisten terhadap kemoterapi konvensional. Sebaliknya, KKR dengan status pMMR memiliki stabilitas genetik yang lebih baik, umumnya berada pada sisi kiri dan lebih responsif terhadap kemoterapi konvensional.^{15,16} Keberadaan MSI pada tahap awal KKR merupakan

prediktif terhadap non respon dengan kemoterapi berbasis 5-fluorouracil (5-FU), sehingga muncul data yang menunjukkan manfaat potensial untuk tumor MSI metastatik dengan pengobatan menggunakan *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) atau imunoterapi.¹⁷

National Comprehensive Cancer Network dan *European Society of Medical Oncology* (ESMO) merekomendasikan pemeriksaan status ekspresi protein MMR sejak awal pasien terdiagnosis KKR dan pemeriksaan status mutasi gen KRAS untuk pasien stadium 3 dan 4, sehingga pasien mendapatkan manfaat terapi yang sesuai serta meminimalisir toksisitas terapi. Kemoterapi konvensional untuk KKR sesuai *guideline*, termasuk regimen FOLFOX (oxaliplatin, 5-Fu dan leucovorin) atau CAPOX (capecitabine dan oxaliplatin) atau FOLFIRI (oxaliplatin, 5-Fu dan irinotecan). Terapi target adalah terapi yang menargetkan molekul spesifik pada sel kanker untuk menghambat pertumbuhan kanker. Terapi target yang terkait dengan status mutasi gen KRAS adalah anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), sedangkan imunoterapi yang terkait ekspresi protein MMR adalah ICI (pembrolizumab, nivolumab, dan ipilimumab).¹⁸

Dari penjelasan yang telah dipaparkan, KKR merupakan penyakit heterogen dengan hasil dan respon klinis yang berbeda, karena perbedaan profil molekuler. Perlu kiranya penelitian untuk memperdalam pemahaman tentang pengaruh lokasi tumor, status mutasi gen KRAS, dan ekspresi protein MMR terhadap PFS pasien KKR yang menerima

kemoterapi konvensional tanpa terapi target maupun imunoterapi, sehingga dapat menyesuaikan pendekatan pengobatan yang lebih individual, serta menilai apakah terapi konvensional masih efektif pada kelompok ini, agar dapat membantu mengoptimalkan pilihan terapi yang lebih tepat sasaran, terutama di daerah dengan keterbatasan jaminan kesehatan terhadap terapi target dan imunoterapi, seperti di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut: apakah terdapat hubungan antara lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR dengan PFS pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target? Berapa besar pengaruh lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR terhadap PFS pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target? Rumusan masalah ini dapat diuraikan menjadi beberapa pertanyaan sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan waktu PFS berdasarkan lokasi tumor pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?
2. Apakah ada perbedaan waktu PFS berdasarkan status mutasi gen KRAS pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?

3. Apakah ada perbedaan waktu PFS berdasarkan status ekspresi protein MMR pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?
4. Apakah ada perbedaan probabilitas PFS pada setiap waktu pengamatan berdasarkan lokasi tumor pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?
5. Apakah ada perbedaan probabilitas PFS pada setiap waktu pengamatan berdasarkan status mutasi gen KRAS pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?
6. Apakah ada perbedaan probabilitas PFS pada setiap waktu pengamatan berdasarkan status ekspresi protein MMR pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?
7. Berapa besar pengaruh lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR terhadap PFS pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target? Manakah yang paling dominan?
8. Bagaimana hubungan kombinasi status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR terhadap lokasi tumor pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR dengan PFS pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target dan seberapa besar pengaruh masing-masing.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuinya perbedaan waktu PFS berdasarkan lokasi tumor pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.
2. Diketuinya perbedaan waktu PFS berdasarkan status mutasi gen KRAS pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.
3. Diketuinya perbedaan waktu PFS berdasarkan status ekspresi protein MMR pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.
4. Diketuinya perbedaan probabilitas PFS pada setiap waktu pengamatan berdasarkan lokasi tumor pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.
5. Diketuinya perbedaan probabilitas PFS pada setiap waktu pengamatan berdasarkan status mutasi gen KRAS pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

6. Diketuainya perbedaan probabilitas PFS pada setiap waktu pengamatan berdasarkan ekspresi protein MMR pada pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.
7. Diketuainya pengaruh lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR terhadap PFS pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target, serta diketuainya dominasi peran di antara ketiganya.
8. Diketuainya hubungan kombinasi status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR terhadap lokasi tumor pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR dengan PFS pasien KKR yang mendapat kemoterapi konvensional tanpa terapi target.

1.4.2 Manfaat klinis

Dengan mengetahui hubungan ini, diharapkan dapat menjadi referensi dari sisi epidemiologi, terapi dan prognosis pada pasien KKR.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Epidemiologi

Kanker kolorektal adalah kanker yang muncul dari jaringan epitel kolon atau rektum akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Kanker ini biasanya dimulai sebagai polip kecil di dinding kolon, yang seiring waktu berubah menjadi kanker. Proses ini biasanya berkembang perlahan, dimana pada tahap awal sering kali tidak menunjukkan gejala. Etiologi KKR masih belum diketahui sepenuhnya, namun KKR terjadi sebagai konsekuensi adanya akumulasi dari instabilitas genetik dan epigenetik yang mengubah sel epitel mukosa kolon normal menjadi sel kanker.¹

Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2023, KKR adalah kanker yang paling sering didiagnosis ketiga pada laki-laki dan yang kedua pada perempuan di tingkat dunia, dengan jumlah kasus dan kematian jauh lebih tinggi pada laki-laki. Tingkat kejadian tertinggi di Australia, Selandia Baru, Eropa, dan Amerika Utara, dan tingkat terendah ditemukan di Afrika dan Asia Selatan-Tengah. Setiap tahun, lebih dari 52.500 orang meninggal karena KKR di Amerika Serikat (AS).² Di Indonesia, data tahun 2022 KKR menempati urutan kedua pada laki-laki dan urutan keempat pada wanita dengan 35676 kasus.³ Penelitian di Makassar tahun 2008-2012 dengan 268 sampel, 55% adalah laki-laki.⁴

Data dari *States Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) menunjukkan bahwa kejadian KKR meningkat pada kelompok usia di bawah 50 tahun sementara itu menurun pada kelompok yang lebih tua.¹⁹ Di AS, proporsi kasus KKR baru di kalangan orang dewasa di bawah usia 55 tahun meningkat dari 11% menjadi 20% antara tahun 1995 dan 2019. Beberapa data melaporkan peningkatan kejadian KKR bahkan di antara orang dewasa muda hingga usia 39 tahun, meskipun jumlah absolut kasus pada kelompok usia ini masih jauh lebih rendah dibandingkan orang dewasa berusia 50 tahun atau lebih.^{20,21}

2.2 Faktor Risiko dan Etiopatogenesis

Faktor genetik dan lingkungan berpengaruh pada kejadian KKR. Meskipun kerentanan karena faktor genetik memiliki risiko yang tinggi, sebagian besar KKR bersifat sporadis. Faktor genetik mendominasi lainnya pada kasus sindrom herediter. KKR sporadis muncul setelah melewati rentang waktu yang lebih panjang sebagai akibat faktor lingkungan yang menimbulkan perubahan genetik yang berkembang menjadi kanker. Kedua jenis KKR (herediter vs sporadis) tidak muncul secara mendadak melainkan melalui proses karsinogenesis.^{1,2}

Faktor risiko KKR dapat dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi.

2.2.1 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

A. Konsumsi Alkohol

Studi oleh Cai dkk menunjukkan adanya hubungan positif proporsional antara konsumsi alkohol dan risiko KKR, dengan risiko terbesar pada peminum berat (≥ 50 g/hari etanol).²² Studi kohort oleh Zhou dkk melaporkan bahwa konsumsi alkohol, secara kausal dikaitkan dengan peningkatan risiko KKR dengan *odds ratio* (OR) 1,79 (95% CI: 1,23–2,61), dalam studi ini juga menyatakan bahwa efek patogenik alkohol pada KKR sebagian dapat dikaitkan dengan metilasi DNA yang mengatur ekspresi gen tertentu.²³

B. Merokok

Hubungan langsung antara merokok dan risiko KKR secara konsisten telah dilaporkan dalam sejumlah besar studi, yang menunjukkan efek *dose-response* yang signifikan dan penurunan risiko KKR setelah penghentian merokok. Dengan menghirup zat kimia beracun dari asap rokok, sel mukosa kolorektal terpapar karsinogen, seperti nitrosamin, amina heterosiklik, hidrokarbon aromatik polisiklik, dan benzena. Paparan jangka panjang terhadap karsinogen ini mengakibatkan perubahan genetik dan molekuler sel kolorektal dan berkontribusi pada perkembangan KKR.¹

C. Obesitas

Mekanisme yang berperan terutama oleh efek sitokin pro-inflamasi (misalnya, interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α)) dan *insulin-like growth factor* dalam proliferasi sel tumor pada individu obesitas. Kadar asam empedu yang tinggi pada individu obes, dapat meningkatkan proses inflamasi melalui penghancuran sel epitel kolorektal, yang dapat berkembang menjadi KKR.¹

D. Sedentary Lifestyle

Penelitian dari *Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration* menunjukkan bahwa aktivitas fisik apa pun dikaitkan dengan penurunan risiko kematian akibat KKR.²⁴ Hubungan antara *sedentary lifestyle* dan risiko KKR sebagian dapat dijelaskan akibat tingkat obesitas yang lebih tinggi, kadar glukosa plasma yang lebih tinggi, resistensi insulin dan peristaltik usus yang abnormal.¹

E. Diet yang Tidak Sehat

Setiap peningkatan 100g/hari konsumsi daging merah dan setiap peningkatan 50g/hari konsumsi daging olahan dapat meningkatkan risiko KKR masing-masing sebesar 0,10–0,16 dan 0,16–0,22. Memasak daging, terutama pada suhu tinggi (misalnya, memanggang atau membakar), dapat menyebabkan produksi berbagai karsinogen, termasuk amina aromatik heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik. Selain itu, pengolahan daging (misalnya, pengawetan atau pengasapan) dapat menyebabkan

pembentukan berbagai karsinogen, termasuk senyawa N-nitroso dan hidrokarbon aromatik polisiklik.^{1,25}

F. Stres

Sebuah meta-analisis menunjukkan peningkatan risiko KKR sebesar 0,36 pada mereka yang memiliki tingkat stres kerja tinggi. Temuan ini tidak didukung oleh hasil penelitian lain. Stres psikologis kronis dapat memengaruhi berbagai fase proses tumorigenesis, termasuk ketidakstabilan dan mutasi genom, promosi tumor, resistensi terhadap kematian sel, sinyal proliferasi berkelanjutan, induksi angiogenesis, dan aktivasi invasi dan metastasis.¹

2.2.2 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

A. Usia

Individu berusia lebih dari 50 tahun secara khusus berisiko tinggi, yang mencakup lebih dari 90% dari semua kasus KKR.^{1,2}

B. Jenis Kelamin

Risiko KKR lebih tinggi pada laki-laki (*Age-Standardized Rate* (ASR)=23,4 per 100.000) daripada wanita (16,2 per 100.000), dengan rasio laki-laki-wanita sebesar 1,4.^{1,2}

C. Predisposisi Genetik

Bentuk paling umum dari KKR terkait genetik, meliputi FAP dan sindrom *Lynch*. Meskipun individu dengan mutasi *germline* ini

memiliki risiko KKR yang jauh lebih tinggi, mutasi ini hanya mencakup 5% dari kasus KKR. Proporsi yang lebih tinggi (16%) dari sindrom yang diwariskan dilaporkan dalam kasus onset dini KKR. ^{1,2}

D. Riwayat Keluarga dengan KKR

Sejumlah besar penelitian dengan desain dan metodologi yang berbeda untuk berbagai populasi melaporkan risiko kanker kolon lebih tinggi pada kerabat tingkat pertama pasien kanker kolon atau polip kolon adenomatosa, dengan *relative risk* (RR) 2 hingga 4.²⁶

E. Radiasi Abdominopelvik

Individu yang menerima terapi radiasi abdominopelvik merupakan faktor risiko untuk terjadinya kanker gastrointestinal, terutama kanker kolon.²

F. Riwayat Personal

Pasien dengan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), memiliki risiko tinggi terkena KKR. Risiko KKR yang lebih tinggi juga dilaporkan pada pasien dengan fibrosis kistik, kolesistektomi, infeksi bakteri dan virus (misalnya, *Human papilloma virus*, *Helicobacter pylori*), penggunaan antibiotik, dan diabetes melitus serta resistensi insulin.²

G. Mikrobiota Intestinal

Banyak bukti yang menunjukkan bahwa perubahan mikrobioma usus dan penurunan keanekaragamannya terkait erat KKR. Dai dkk

dan Wong dkk melaporkan dominasi spesies tertentu dalam mikrobioma usus pasien KKR. Ma dkk menemukan hubungan negatif antara spesies *Lachnospiraceae* dan risiko KKR, sedangkan spesies *Porphyromonadaceae*, genus *Lachnospiraceae* UCG010, dan genus *Sellimonas* memiliki hubungan positif dengan risiko KKR. Hubungan antara mikrobiota usus dan risiko KKR sebagian dapat dijelaskan oleh peran mikrobioma dalam aktivitas metabolik (termasuk pembentukan dan pengaturan asam empedu, metabolisme asam amino, dan fermentasi karbohidrat) dan efek karsinogenik dari turunan metaboliknya.¹

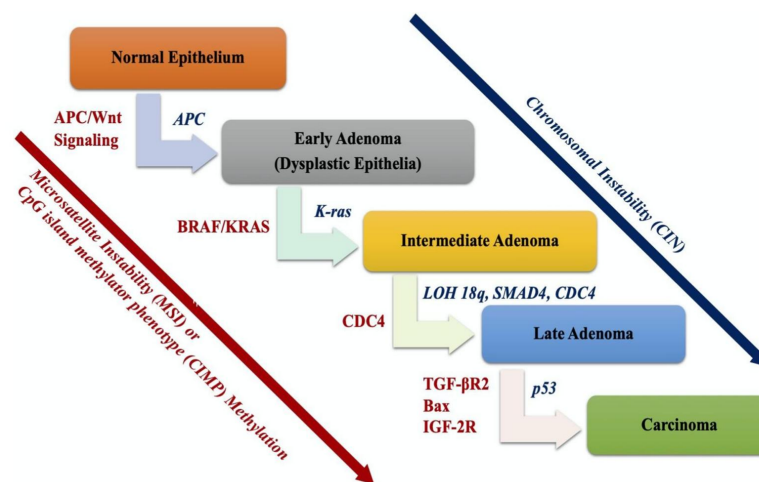
Vogelstein dkk, mengusulkan model perkembangan karsinogenesis KKR yang dimulai dari epitel kolon normal sampai terjadinya metastasis. Tahap karsinogenesis dapat dipicu oleh faktor-faktor seperti mutasi genetik, pola diet atau faktor lingkungan. Paparan ini menyebabkan mutasi gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), yang merupakan gen penekan tumor dan bertanggung jawab untuk mengatur jalur *Wnt* serta mencegah akumulasi β -catenin di dalam sel, sehingga mendorong proliferasi sel yang tidak terkendali dan berperan dalam pembentukan *early adenoma*. Pada *early adenoma*, mutasi pada gen KRAS atau BRAF juga dapat terjadi. Mutasi pada gen KRAS menyebabkan perubahan pada gen onkogen yang dapat merangsang proliferasi sel melalui jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). Mutasi pada gen BRAF mempengaruhi

jalur serupa, namun sering kali terkait dengan fenotipe *microsatellite instability*. Adanya mutasi-mutasi ini menyebabkan displasia epitel yaitu adanya perubahan bentuk dan struktur sel yang tidak normal meskipun belum sepenuhnya menjadi kanker. [27,28](#)

Tahap selanjutnya adalah adenoma intermediet. Adenoma mulai tumbuh lebih besar dan lebih jelas terlihat. Gen KRAS dan BRAF masih berperan dalam pengaturan proliferasi sel. Pada tahap ini terjadi penurunan salinan kromosom pada wilayah 18q/*Loss of Heterozygosity* (LOH), perubahan pada gen *SMAD Family Membran 4* (SMAD4) dan *Cell Division Cycle 4* (CDC4). SMAD4 adalah komponen penting dari jalur *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), yang berfungsi untuk menghambat proliferasi sel, sedangkan CDC4 adalah gen yang terlibat dalam pengaturan siklus sel dan bisa terlibat dalam proses karsinogenesis jika bermutasi. [27,28](#)

Adenoma lanjut terjadi dengan keterlibatan mutasi pada gen TGF- β R2, Bax, IGF-2R. TGF- β R2 adalah reseptor untuk TGF- β , yang terlibat dalam pengaturan pertumbuhan sel dan apoptosis. Mutasi pada gen ini menyebabkan gangguan dalam sinyal TGF- β yang seharusnya menghambat pertumbuhan sel. Bax adalah gen yang terlibat dalam apoptosis dan mutasi pada gen ini dapat menyebabkan penghindaran dari kematian sel terprogram. IGF-2R adalah reseptor untuk *Insulin-Like Growth Factor 2*, yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan proliferasi, sehingga perubahan pada gen ini dapat mempengaruhi pertumbuhan

tumor. Adenoma lanjut berkembang menjadi karsinoma dengan adanya mutasi pada gen TP53, yang merupakan gen penekan tumor, berperan dalam mencegah proliferasi sel dengan DNA yang rusak. Mutasi pada gen ini mengarah pada hilangnya kontrol terhadap pembelahan sel yang tidak normal, memungkinkan tumor berkembang menjadi kanker yang agresif (gambar 1).²⁷



Gambar 1. Model genetik *adenoma-carcinoma sequence* pada KKR.²⁷

Tiga jalur utama yang berperan pada karsinogenesis KKR, yaitu jalur *Chromosomal Instability* (CIN), jalur *Microsatellite Instability* (MSI) dan jalur *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP). Setiap jalur memiliki mekanisme yang berbeda dalam menyebabkan perkembangan KKR serta KKR dapat mengikuti salah satu atau lebih jalur ini dalam proses karsinogenesisnya. Pada jalur CIN, terjadi keadaan di mana sel mengalami ketidakstabilan kromosom, yang mengarah pada kehilangan atau duplikasi kromosom dan perubahan struktural pada kromosom. Ini terjadi akibat kesalahan dalam mekanisme pembelahan sel, yang

menyebabkan perubahan jumlah dan struktur kromosom, sehingga terjadi aktivasi onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor seperti TP53. TP53 berfungsi untuk memantau kerusakan DNA dan memicu kematian sel jika kerusakan tersebut tidak dapat diperbaiki. Ketika TP53 atau gen penekan tumor lainnya terinaktivasi, sel dapat menghindari kematian yang seharusnya terjadi, sehingga memungkinkan perkembangan tumor lebih lanjut.[27,28](#)

Jalur MSI adalah jalur karsinogenesis yang terjadi akibat kegagalan mekanisme *mismatch repair* (MMR) DNA, yang menyebabkan ketidakmampuan dalam memperbaiki kesalahan pada urutan mikrosatelit. Mutasi terjadi pada protein MMR seperti *MutL Homolog 1* (MLH1), *MutS Homolog 2* (MSH2), *MutS Homolog 6* (MSH6), dan *Postmeiotic Segregation Increased 2* (PMS2), dimana protein ini berfungsi untuk memperbaiki kesalahan yang terjadi selama replikasi DNA. Jika ada mutasi pada gen ini, kesalahan yang terjadi dalam urutan DNA tidak diperbaiki dengan benar, sehingga terjadi akumulasi kesalahan urutan mikrosatelit yang disebut dengan MSI. Seiring berjalannya waktu, sel-sel dengan kemampuan perbaikan DNA yang buruk akan mengakumulasi berbagai macam kesalahan genetik. Ini dapat mencakup perubahan besar dalam struktur kromosom dan gen yang berfungsi dalam pengendalian sel, seperti gen onkogen dan gen penekan tumor. *High Microsatellite Instability* (MSI-H) adalah kondisi di mana tingkat ketidakstabilan mikrosatelit sangat tinggi. Tumor yang memiliki MSI-H memiliki banyak

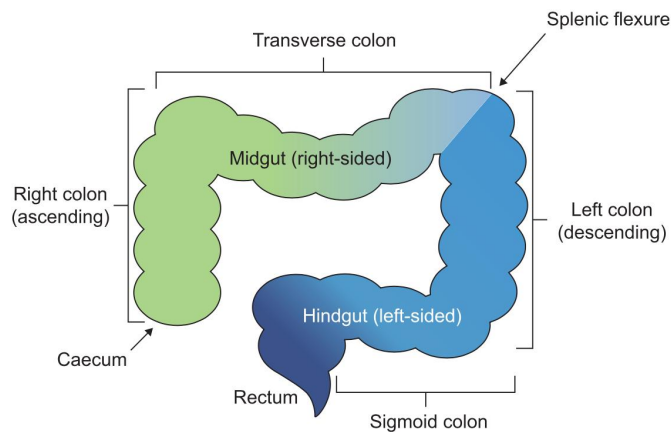
perubahan dalam urutan mikrosatelitnya, yang biasa ditemukan pada *Lynch Syndrome*.^{27,28}

Jalur CIMP adalah jalur karsinogenesis yang melibatkan metilasi abnormal pada CpG *island* di dalam promotor gen tertentu. Jalur ini mengarah pada inaktivasi gen penekan tumor tanpa adanya perubahan DNA yang mutatif. CpG *island* adalah segmen DNA yang kaya akan pasangan basa C dan G, sering ditemukan di wilayah promotor gen. Contoh gen yang terpengaruh termasuk *Human MutL Homolog 1* (hMLH1), *Bcl-2-Associated X Protein* (Bax), p16, dan *Insulin-Like Growth Factor 2 Receptor* (IGF2R). hMLH1 yang terkait dengan perbaikan *mismatch* DNA, dan Bax terlibat dalam apoptosis. Pada saat yang sama, beberapa onkogen dapat terekspresi lebih tinggi karena pengaruh metilasi ini. CIMP sering ditemukan pada KKR dengan MSI-H sehingga sering dikaitkan dengan KKR sisi kanan dan mutasi BRAF V600E dapat terjadi pada tumor yang menunjukkan pola CIMP. Mutasi BRAF ini sering terkait dengan peningkatan proliferasi sel kanker.^{13,27}

2.3 Lokasi KKR dan Implikasinya

Kolon merupakan organ berongga dengan panjang sekitar 150 cm yang dimulai dari *caecum* sampai kanalis ani. Diameter kolon mulai dari 7,5cm pada *caecum* dan semakin mengecil hingga ke sigmoid dengan diameter 2,5cm. Kolon terdiri dari *caecum*, kolon asenden, kolon transversum, kolon desenden, sigmoid dan rektum.²⁹ Dari segi anatomi dan embriologi, kolon proksimal dan distal terletak di dalam rongga

peritoneum sedangkan rektum terletak di dalam panggul yang lokasinya relatif sulit dijangkau.³⁰



Gambar 2. Skema pembagian kolon sisi kiri, kolon sisi kanan dan rektum.⁸

Sisi kanan (proksimal) dan kiri (distal) kolon berbeda dalam asal embriologisnya. Pembagian lokasi KKR sisi kanan dan kiri dibatasi oleh fleksura lienalis. Penggunaan fleksura lienalis sebagai garis pemisah antara kolon kanan dan kiri ditentukan oleh fakta bahwa dua pertiga pertama kolon transversum hingga fleksura lienalis secara embriologis berasal dari usus tengah yang disebut sebagai *midgut*, sedangkan sepertiga distal kolon transversum timbul dari usus belakang yang disebut *hindgut* dan oleh karena itu, terdapat perbedaan besar antara keduanya, seperti dalam hal suplai darah, persarafan, drainase limfatik dan lingkungan lumen secara imunologi akibat perbedaan mikrobiota usus.⁸

Tabel 1. Perbedaan KKR Sisi Kanan dan Sisi Kiri^{8,31}

Right sided colorectal cancer	Left sided colorectal cancer
Mucinous adenocarcinomas, sessile serrated adenomas	Tubular, villous adenocarcinomas
Flat like morphology	Polypoid like morphology
MSI-H and dMMR	CIN-high tumors
Highly immunogenic, high T cell infiltration	Low immunogenic
Metastases in peritoneal region	Liver and lung metastases
Occur in older ages	Occur in younger ages
Predominantly occur in female	Predominantly occurs in males
Better prognosis at early stage (stage I and II)	Better prognosis at late stages (stage III and IV)
Respond well to immunotherapy	Respond well to adjuvant chemotherapies including standard chemotherapies and targeted therapies
Higher abundances of Prevotella, Pyramido-bacterium, Selenomonas and Peptostreptococcus	Higher prevalence of Fusobacterium, Escherichia-Shigella and Leptotrichia
Higher incidence of E.coli phylogroup B2	Higher risk of Helicobacter pylori infection
High CIMP	Chromosomal aberrations: Deletion of: 8p, 17p (including TP53), 18p (including SMAD4), gain of chromosome 7, 8q (including MYC), 20q, loss of 18q
Hypermutation state	Aneuploidy
KRAS-muts, BRAF mutations	Frequently mutated genes: TP53 APC KRAS
TGFBR2 mutations, PI3KCA mutations	Overexpression: EGFR and HER2 gain, High EGFR ligand expression (EREG and AREG expression), High VEGF-1 mRNA expression, COX-2

Sebagai akibat dari perbedaan antara kedua sisi KKR, lokasi tumor primer merupakan faktor prognostic KKR. Meta-analisis dari 66 studi (1,4

juta pasien) menunjukkan bahwa pasien dengan KKR sisi kiri memiliki OS yang jauh lebih panjang daripada pasien KKR sisi kanan. Meta-analisis ini, menunjukkan bahwa KKR sisi kiri dikaitkan dengan risiko kematian yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan KKR sisi kanan (HR = 0,82, P < 0,001), dan bahwa hal ini tidak bergantung pada kemoterapi adjuvan, lama studi, ras, stadium, kualitas studi yang disertakan, dan jumlah peserta studi. [10,32](#) Beberapa penelitian secara konsisten melaporkan bahwa KKR sisi kiri dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik dengan OS yang sangat bergantung pada stadium kanker.³²

2.4 Peran Gen KRAS dan Ekspresi Protein MMR dalam Karsinogenesis KKR dan Implikasinya

Biomarker molekuler sebagai indikator biologis dari proses patologis atau fisiologis tertentu, berfungsi untuk deteksi kanker, diagnosis, prognosis dan pilihan terapi. Dengan mempertimbangkan bukti-bukti yang ada bahwa keganasan yang berasal dari sisi kolon yang berbeda berperilaku berbeda, jelas bahwa biomarker tertentu mencerminkan ciri molekuler yang berbeda.¹⁷

2.4.1 Gen KRAS

Terdapat bukti ilmiah untuk menilai peran penting mutasi keluarga gen RAS, seperti KRAS, NRAS, dan HRAS pada berbagai jenis kanker, termasuk KKR. Mutasi gen KRAS adalah yang paling representatif untuk KKR. Sekitar sepertiga dari KKR menunjukkan mutasi gen ini. Mutasi gen RAS menginduksi tumorigenesis melalui aktivasi konstitutif jalur RAS-RAF-ERK, yang terlibat dalam pertumbuhan sel, proliferasi dan

diferensiasi sel. Onkogen RAS mengkode keluarga protein kecil yang homologi dengan protein G yang mengatur transduksi sinyal seluler dengan bertindak sebagai saklar satu arah untuk transmisi sinyal pertumbuhan ekstraseluler ke nukleus. Protein-protein ini bersiklus antara GDP yang tidak aktif menjadi GTP yang aktif. Mutasi RAS, biasanya mutasi titik, membuat protein resisten terhadap hidrolisis GTP oleh GTPase, menghasilkan protein terikat GTP yang aktif dan menyebabkan stimulasi pertumbuhan berkelanjutan.¹³

Mutasi RAS ditemukan pada 50% KKR sporadis dan 50% adenoma kolon yang berukuran lebih dari 1 cm. Mutasi gen RAS jarang terlihat pada adenoma yang lebih kecil (<1 cm), yang menunjukkan bahwa mutasi RAS terjadi kemudian selama perkembangan adenoma. Mutasi RAS juga terlibat dalam proses invasi tumor dan metastasis. Di antara pasien dengan KKRm, sekitar 40-45% mengalami mutasi KRAS atau NRAS.^{13,17}

Sesuai *guideline* oleh ASCO, ESMO dan NCCN, merekomendasikan pemeriksaan status mutasi RAS (KRAS dan NRAS ekson 2 (kodon 12 dan 13), ekson 3 (kodon 59 dan 61) dan ekson 4 (kodon 117 dan 146) pada KKRm. Spesimen jaringan reseksi baik primer maupun metastasis tetap menjadi *gold standar* untuk evaluasi. Gen KRAS atau NRAS terdeteksi dengan kesesuaian yang baik antara kanker primer dan metastasis jauh, namun tidak pada metastasis KGB.¹³

Adanya mutasi gen ini menunjukkan tidak adanya respon terhadap terapi anti-EGFR, karena mutasi ini menginduksi resistensi terhadap

inhibitor EGFR melalui aktivasi konstitutif jalur RAS; meskipun nilai prognostiknya masih dalam perdebatan. Datanya adalah sebagai berikut:¹³

- Dalam tinjauan sistematis dari empat studi acak, pasien dengan KKRm mutasi KRAS ekson 2, penambahan antiEGFR pada salah satu kemoterapi (studi CRYSTAL, OPUS, C0.17 dan studi lain) tidak memberikan keuntungan PFS.
- Studi acak fase III (PRIME) pada pasien dengan KKRm yang sebelumnya tidak diobati (terdiri dari 440 pasien dengan mutasi KRAS ekson 2). Dalam subkelompok ini, penambahan panitumumab ke FOLFOX memperburuk PFS (median 7,3 berbanding 8,8 bulan, HR 1,29, 95% CI 1,04-1,62) dan gagal memperbaiki OS (median 16 berbanding 19 bulan, HR 1,24, 95% CI 0,98-1,57).
- Studi acak fase II (OPUS), mengevaluasi penambahan cetuximab ke FOLFOX. Dalam penelitian ini, di antara subkelompok 99 pasien dengan tumor bermutasi KRAS ekson 2, FOLFOX plus cetuximab menghasilkan PFS inferior dibandingkan FOLFOX saja (median PFS 6 berbanding 9 bulan, HR 1,83, 95% CI 1,10 hingga 3,06).

Mutasi KRAS G13D mungkin merupakan pengecualian. Beberapa meta-analisis, saling bertentangan mengenai apakah mutasi ini memberikan resistensi terhadap anti-EGFR atau tidak. Inhibitor KRAS

G12C sedang diteliti sendiri dan dalam kombinasi dengan terapi lain pada pasien dengan KKRm.¹³

Dari setengah pasien dengan status RAS *wild type* dan BRAF V600E merespon terhadap antiEGFR, baik secara tunggal maupun bersamaan dengan kemoterapi konvensional; merupakan pilihan yang tepat untuk individu dengan KKR sisi kiri. KKR sisi kiri memberikan respon yang lebih baik terhadap kemoterapi ditambah anti-EGFR dibandingkan dengan kemoterapi saja atau kemoterapi ditambah bevacizumab. Jika anti-EGFR dipilih, pilihan antara cetuximab dan panitumumab bersifat empiris yang dikombinasi dengan FOLFIRI atau FOLFOX. Sesuai *guideline* NCCN dan ESMO tidak disarankan penggabungan cetuximab atau panitumumab dengan bevacizumab.¹³ Dengan demikian, KKR sisi kanan tampaknya tidak mendapat manfaat dari terapi antiEGFR. Kegagalan terapi anti-EGFR pada KKR kanan mungkin disebabkan oleh resistensi primer atau sekunder. Mekanisme yang mendasari resistensi primer yaitu melibatkan amplifikasi MET dan HER2, mutasi PIK3CA, FGFR1 dan PDGFRA, jumlah salinan EGFR yang rendah dan hilangnya fungsi PTEN. Resistensi sekunder terkait erat dengan evolusi klon resisten yang disebabkan oleh tekanan selektif antiEGFR.¹⁷

2.4.2 Ekspresi Protein MMR

Protein MMR bertanggung jawab untuk mengoreksi kesalahan pemasangan basa nukleotida dan delesi kecil yang terjadi selama replikasi DNA. Termasuk ke dalam protein ini adalah MSH2, MLH1, PMS1,

PMS2, MSH6; protein-protein ini bekerja sama untuk memperbaiki kesalahan yang tidak diperbaiki selama replikasi, sehingga menjaga kestabilan genetik. dMMR mengacu pada kondisi di mana sistem protein MMR tidak berfungsi dengan baik atau tidak ada sama sekali, dapat disebabkan oleh mutasi atau hilangnya ekspresi salah satu protein MMR. Akibatnya, kesalahan DNA tidak diperbaiki dengan benar, yang dapat menyebabkan akumulasi mutasi di seluruh genom. pMMR berarti bahwa sistem protein MMR berfungsi dengan baik, sehingga kesalahan dalam DNA yang terjadi selama replikasi sel diperbaiki secara efektif. KKR dengan pMMR memiliki tingkat stabilitas genetik yang lebih tinggi dibandingkan dengan dMMR.¹³

Abnormalitas dari cacat protein MMR adalah akumulasi kelainan pada rangkaian pendek basa nukleotida yang berulang puluhan hingga ratusan kali di dalam genom yang disebut mikrosatelit. Beberapa gen pengatur pertumbuhan yang penting (misalnya, TGFRB2, BAX, IGF2R) mengandung mikrosatelit di area promotor. Hal ini membuat sel rentan terhadap mutasi pada gen yang mengendalikan pertumbuhan sel dan fenomena ini disebut MSI. *High Microsatellite Instability* (MSI-H), menunjukkan bahwa tumor memiliki tingkat ketidakstabilan mikrosatelit yang tinggi, sering dikaitkan dengan dMMR. Tumor dikategorikan MSI-H jika dua dari empat atau lebih mikrosatelit yang diuji menunjukkan ketidakstabilan, atau jika lebih dari 30% dari mikrosatelit menunjukkan perubahan panjang. *Low Microsatellite Instability* (MSI-L), menunjukkan

tingkat ketidakstabilan mikrosatelit yang rendah, biasanya terkait dengan pMMR atau fungsi MMR yang hampir normal. Tumor dikategorikan MSI-L jika hanya satu atau dua dari empat mikrosatelit yang diuji menunjukkan ketidakstabilan, atau jika kurang dari 30% mikrosatelit mengalami perubahan panjang. Tumor dikategorikan *Microsatellite Stable* (MSS) jika tidak ada mikrosatelit yang mengalami perubahan panjang yang signifikan atau perubahan tersebut sangat minim, biasanya terkait dengan pMMR.^{13,17}

KKR sporadis dengan MSI-H memiliki gambaran klinis yang khas, yaitu cenderung terjadi di kolon proksimal, memiliki komponen musinosa yang lebih banyak, mengandung infiltrasi limfositik, dan seringkali berdiferensiasi buruk. Meskipun tumor pada sindrom *Lynch* cenderung memiliki diferensiasi yang buruk, kehadiran MSI mengurangi dampak prognostik buruk dari gambaran ini dan faktanya, tumor MSI-H dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih lama, baik pada sindrom *Lynch* maupun kasus sporadis, karena alasan yang tidak jelas. MSI-L dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk pada KKR stadium II dan III.¹³

Sinicrope dkk menyatakan adanya dampak prognostik dari dMMR, yaitu terdapat hubungan antara hasil yang menguntungkan dengan lokasi proksimal tumor yang berstatus dMMR ($p = 0,018$). Beberapa penelitian melaporkan bahwa median PFS dan OS secara signifikan lebih buruk pada pasien dengan status dMMR dibandingkan pMMR. Alasan terjadinya efek paradoks ini tidak sepenuhnya jelas.¹⁷

Menurut *guideline*, keberadaan MSI pada tahap awal KKR dilaporkan sebagai prediktif terhadap non respon dari kemoterapi konvensional berbasis 5-FU, sehingga muncul data yang menunjukkan manfaat potensial untuk tumor MSI metastatik dengan pengobatan menggunakan ICI. Seperti dilaporkan sebelumnya, status tumor MSI-H yang mengalami hipermutasi menghasilkan pembentukan neoantigen yang mengarah pada respon imun antitumor. Mekanisme pertahanan ini juga bertanggung jawab atas pembentukan lingkungan tumor immunosupresif, karena peningkatan regulasi *programmed death receptor ligand 1* (PD-L1) dalam sel kanker dan reseptor imunomodulator pada sel T, yang memediasi respon imun. Dengan adanya interaksi ini, sel kanker dapat menghindari pengawasan kekebalan tubuh. ICI saat ini yang disetujui dalam pengobatan KKRm, yaitu pembrolizumab, nivolumab (*anti-programmed death-1* [PD-1]), dan ipilimumab (*T lymphocyte associated antigen 4* [anti-CTL4]).¹⁷

2.5 Diagnosis

Diagnosis KKR ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, radiologi dan histopatologi.⁵

2.5.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Gejala dari tumor lokal yang berhubungan dengan KKR termasuk hematochezia (lebih sering disebabkan oleh KKR sisi kiri), nyeri perut (dapat terjadi di semua lokasi KKR), anemia defisiensi besi yang tidak

diketahui penyebabnya (lebih sering terjadi pada KKR sisi kanan, rata-rata kehilangan darah harian pada tumor *caecum* dan kolon asenden empat kali lebih tinggi sekitar 9 mL/hari), kembung, mual muntah yang merupakan indikator obstruksi dan perubahan pola buang air besar (lebih umum terjadi pada KKR sisi kiri). KKR dapat menyebar melalui penyebaran limfatik, hematogen, dan transperitoneal. Lokasi metastasis yang paling umum adalah kelenjar getah bening regional, hati, paru-paru, dan peritoneum. Pasien mungkin datang dengan tanda atau gejala yang merujuk pada salah satu lokasi tersebut.³³

2.5.2 Pemeriksaan Penunjang

1. Laboratorium^{5,34}

Berbagai penanda serum telah dikaitkan dengan KKR, khususnya *carcinoembryonic antigen* (CEA). Meta-analisis oleh Liu dkk, tahun 2014 menyimpulkan bahwa sensitivitas CEA untuk diagnosis KKR hanya 46% (95% CI 0,45-0,47), sedangkan spesifisitas menurut meta-analisis oleh Sajid dkk tahun 2007 sebesar 89% (95% CI 0,88-0,92).

Tes darah lainnya untuk deteksi dini KKR atau untuk memantau kekambuhan pasca operasi, sedang dalam pengembangan. Di antaranya adalah *methyalted circulating DNA markers*, *blood based microRNAs* dan *multicancer early detection tests*.

2. Radiologi³⁵

Pemeriksaan radiologi dapat membantu dalam diagnosis KKR. Pemeriksaan ini bersifat noninvasif, seperti *Ultrasonography* (USG), *Computed Tomography Scan* (CT scan), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *Positron Emission Tomography Scan* (PET scan).

3. Kolonoskopi⁵

Kolonoskopi merupakan tes diagnostik KKR yang sangat membantu karena dapat melokalisasi dan melakukan biopsi lesi di seluruh kolon, mendeteksi *synchronous neoplasms*, dan mengangkat polip. Tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap 25 studi diagnostik dari 9.223 pasien oleh Pickhardt dkk tahun 2011, sensitivitas kolonoskopi optik untuk mendeteksi KKR adalah 94,7%.

4. Kapsul Endoskopi⁵

Teknik ini disetujui di AS untuk digunakan pada pasien dengan *incomplete colonoscopy* yang tidak memiliki obstruksi, meskipun perannya dalam skrining KKR masih belum pasti.

5. Histopatologi⁵

Diagnosis KKR ditegakkan melalui pemeriksaan histologi dari biopsi yang diperoleh melalui endoskopi saluran cerna bagian bawah atau dari spesimen bedah. Secara histopatologi, sebagian besar kanker yang timbul di kolon dan rektum adalah adenokarsinoma. Hasil pemeriksaan dapat menentukan stadium

yang dapat bermanfaat dalam tatalaksana KKR serta dilanjutkan dengan pemeriksaan immunohistokimia terkait dengan ekspresi protein MMR.

2.6 Penatalaksanaan

Dalam beberapa tahun terakhir, manajemen KKR telah mengalami transformasi yang signifikan. Terapi utama untuk KKR lokoregional adalah reseksi bedah. Kemoterapi dan radioterapi dapat digunakan sebagai perawatan neoadjuvan maupun adjuvan. Teknik bedah minimal invasif hingga rejimen pengobatan yang dipersonalisasi sesuai kebutuhan pasien yang merujuk pada profil molekuler, meningkatkan hasil kelangsungan hidup dan juga meningkatkan kualitas hidup pasien KKR.³⁶

Terapi neoadjuvan, termasuk radioterapi dan kemoterapi bila digunakan sendiri atau dalam kombinasi, telah direkomendasikan pada kanker rektum dan secara efektif mengurangi beban tumor untuk kanker stadium menengah dan lanjut. Radioterapi praoperatif lebih efektif daripada terapi pascaoperatif dalam mengurangi kekambuhan lokal, tetapi tidak meningkatkan OS. Terapi radiasi adjuvan adalah pilihan yang lebih baik untuk KKR stadium II dan III. Namun, terapi radiasi memiliki beberapa dampak toksisitas jangka panjang. Radioterapi dengan metode *intensity-modulated radiotherapy* (IMRT), menunjukkan manfaat potensial dengan penurunan toksisitas bagi pasien kanker rektum, memberikan radiasi yang tepat ke tumor dengan aman sambil mengurangi paparan ke jaringan sehat di dekatnya. Selain itu, IMRT untuk kanker rektum dapat membantu

mempercepat waktu operasi, meningkatkan pemulihan pascaoperasi yang lebih baik, dan meningkatkan tolerabilitas kemoterapi adjuvan.³⁷

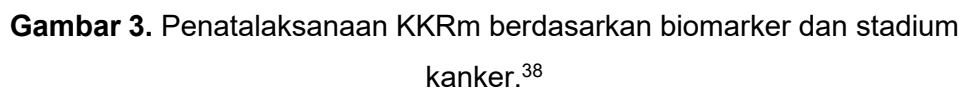
Kemoterapi sitotoksik konvensional merupakan bagian dari terapi KKR. Obat-obatan yang disetujui adalah fluoropirimidin, irinotecan, oxaliplatin, tri-fluridine-tipiracil, capecitabine, dan 5-FU. Terapi kombinasi dalam regimen FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, dan CAPOX, telah menjadi regimen sitotoksik yang efektif, dengan peningkatan rata-rata kelangsungan hidup sekitar 2 tahun. Kemoterapi neoadjuvan terutama digunakan untuk mengobati kanker lambung, esofagus, dan rektum, tetapi belum sepenuhnya dieksplorasi dalam kasus KKR. Manfaat potensial kemoterapi neoadjuvan dilaporkan dalam studi pada pasien dengan KKR stadium III, di mana mereka menerima regimen CAPOX praoperasi diikuti oleh terapi adjuvan CAPOX setelah reseksi, volume tumor berkurang hingga 69,5%, tanpa perkembangan penyakit apa pun selama terapi dan OS adalah 100%. Suatu studi dengan menggunakan regimen kemoterapi triplet untuk neoadjuvan pada KKR stadium IIIB, dilanjutkan dengan reseksi dan kemudian terapi adjuvan baik FOLFOXIRI atau CAPOX, terdapat pengurangan ukuran tumor pada 91,3% pasien dengan toksisitas tingkat 3-4. Pada akhir studi ini, hanya 52,2% pasien yang memiliki OS 95,7% dan tingkat kekambuhan 2 tahun sebesar 26,1%. Pengobatan dengan bevacizumab dan kemoterapi sebelum operasi pada pasien KKR dengan metastasis hati, dapat meningkatkan kelangsungan hidup pada beberapa studi fase II.^{37,38}

Epidermal growth factor receptor (EGFR) berperan dalam perkembangan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Cetuximab merupakan antibodi imunoglobulin G (IgG) *chimeric* yang dalam kombinasi dengan kemoterapi lain, menunjukkan hasil yang baik. Studi fase III CRYSTAL menemukan bahwa kombinasi cetuximab dan rejimen FOLFIRI memiliki kontrol progresi yang lebih baik daripada FOLFIRI saja. Namun, sebagai antibody *chimeric*, cetuximab pada akhirnya dapat menghasilkan respon imunogenik. Panitumumab, tidak seperti cetuximab, tidak menyebabkan sitotoksitas yang dimediasi sel yang bergantung pada antibodi. Dalam studi PRIME, rejimen kombinasi FOLFOX plus panitumumab mengungguli FOLFOX sendiri dalam hal PFS. Sebuah studi fase II, Necitumumab plus FOLFOX6 yang dimodifikasi untuk pengobatan lini pertama KKRm, PFS dan OS masing-masing adalah 22,5 bulan (11,0-30,0) dan 10,0 bulan (7,0-12,0), dengan efek samping yang dapat ditolerir.³⁸

Bevacizumab merupakan antibodi antiangiogenik, yang menargetkan VEGF pada KKR, terbukti lebih efektif jika dikombinasikan dengan irinotecan, 5-FU, dan leucovorin plus plasebo dalam studi fase II dan III AVF2107, meningkatkan PFS dan OS pada KKR (RR: 44,0% vs 34,8%; OS: 20,3 bulan vs 15,6 bulan; HR: 0,66, P = 0,001; PFS: 10,6 bulan vs 6,2 bulan; HR: 0,54, P = 0,001). Dalam studi E3200, pasien dengan KKR yang mengalami perburukan setelah terapi FOLFOX memiliki PFS yang lebih baik (7,3 bulan vs 4,7 bulan, HR: 0,61, P = 0,001)

dan OS (12,9 bulan vs 10,8 bulan, HR: 0,75, P = 0,0011) serta RR yang lebih baik (22,7% vs 8,6%, P = 0,0001) dengan kombinasi FOLFOX dan bevacizumab daripada FOLFOX saja. Obat lain yang disetujui sebagai terapi lini kedua untuk KKRm adalah ramucirumab. Dibandingkan dengan FOLFIRI-plasebo, kombinasi ramucirumab dengan FOLFIRI secara signifikan meningkatkan PFS (5,7 bulan vs 4,5 bulan; HR: 0,79, P = 0,0005) dan OS (13,3 bulan vs 11,7 bulan, HR: 0,84, P = 0,022) berdasarkan studi fase III RAISE.³⁸

Immune checkpoint inhibitor (ICI), terdiri atas CTLA-4, PD-1 dan PDL-1. Penghambatan CTLA-4 oleh antibodi anti-CTLA-4 terbukti menghambat perkembangan tumor dengan meningkatkan aktivitas sel T efektor dan menekan sel T regulator. Ipilimumab (inhibitor CTLA-4) dosis rendah dalam kombinasi dengan nivolumab digunakan untuk KKRm dengan MSI-H/dMMR dalam studi fase II CheckMate (NCT02060188) dengan RR hingga 94%. PD-1 merupakan protein transmembran tipe 1 yang berinteraksi dengan PD-L1 dan PD-L2. Pembrolizumab (inhibitor PD-1), berdasarkan studi KEYNOTE-177 digunakan untuk KKRm dengan MSI-H/dMMR, dengan RR hingga 78% dibandingkan dengan 11% pada pasien MSS/pMMR. Nivolumab, menunjukkan respon dengan OS 69% selama 12 bulan di antara pasien KKRm dMMR.³⁸



35

bersama dengan kolektomi parsial. Jika metastasis menyebar ke banyak organ, kemoterapi adalah pengobatan utama, dan pembedahan menjadi pilihan jika ukuran tumor sudah mengecil.[18,38](#)

2.7 Hubungan antara Lokasi Tumor, Mutasi Gen KRAS dan Ekspresi Protein MMR dengan PFS pada Pasien KKR yang Mendapat Kemoterapi Konvensional

Kemoterapi konvensional yang digunakan dalam tatalaksana KKR, tetap menjadi komponen utama terapi. Efektifitasnya dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk lokasi tumor, status mutasi gen KRAS dan ekspresi protein MMR. Perbedaan lokasi tumor berhubungan dengan variasi molekuler dan respon terhadap terapi. KKR sisi kanan sering kali memiliki prognosis yang lebih buruk dan mungkin kurang responsif terhadap kemoterapi konvensional dibandingkan KKR sisi kiri, tetapi hingga saat ini kemoterapi konvensional umumnya tetap digunakan tanpa modifikasi signifikan bila ditinjau dari lokasi tumor saja.[32](#)

Dalam konteks kemoterapi konvensional, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa efektivitas regimen seperti FOLFOX atau CAPOX relatif tidak terpengaruh oleh status KRAS, sehingga baik pasien KRAS-wt maupun KRAS-mut cenderung mendapatkan manfaat dari kemoterapi konvensional. Status mutasi gen KRAS lebih krusial dalam penentuan terapi target, mengingat adanya mutasi gen ini sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan PFS yang lebih singkat.[32](#)

Ekspresi protein MMR berhubungan erat dengan stabilitas mikrosatelit dan respon terhadap terapi. Tumor dMMR biasanya dengan

MSI-H cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dengan ICI. Penggunaan kemoterapi konvensional untuk KKR dMMR sering kali menunjukkan hasil yang variatif. Tumor dengan pMMR sering kali memiliki kestabilan mikrosatelit dan mungkin menunjukkan hasil yang lebih konsisten dalam kemoterapi konvensional.³²

Berdasarkan *guideline* NCCN, ESMO dan ASCO merekomendasikan pemeriksaan mutasi gen KRAS, ekspresi protein MMR untuk pasien KKRm. Lokasi tumor, status mutasi gen KRAS, dan ekspresi protein MMR semuanya berperan penting dalam menentukan strategi terapi yang paling efektif dan personalisasi pengobatan dalam meningkatkan PFS pasien KKR.³²