

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di Indonesia, KKR menempati urutan ketiga sebagai penyakit keganasan terbanyak. Berdasarkan data lima tahun terakhir, insidens KKR mencapai 14,3 kasus per 100.000 penduduk dengan estimasi 39.671 kasus baru dan 26.491 kematian setiap tahunnya. Kanker Kolorektal (KKR) adalah keganasan yang umumnya berasal dari epitel yang melapisi mukosa kolon dan rektum. Berdasarkan data Globocan 2023, insiden KKR masih menempati urutan ketiga dari kanker tersering diseluruh dunia dan menempati urutan kedua untuk mortalitas. Pada tahun 2020, tercatat sekitar 1,9 juta kasus baru KKR dan lebih dari 930 ribu kematian yang disebabkan oleh penyakit ini. Tingginya angka kejadian dan mortalitas ini menandakan perlunya pendekatan yang lebih efektif dalam memahami, mendiagnosis, dan menangani KKR.¹

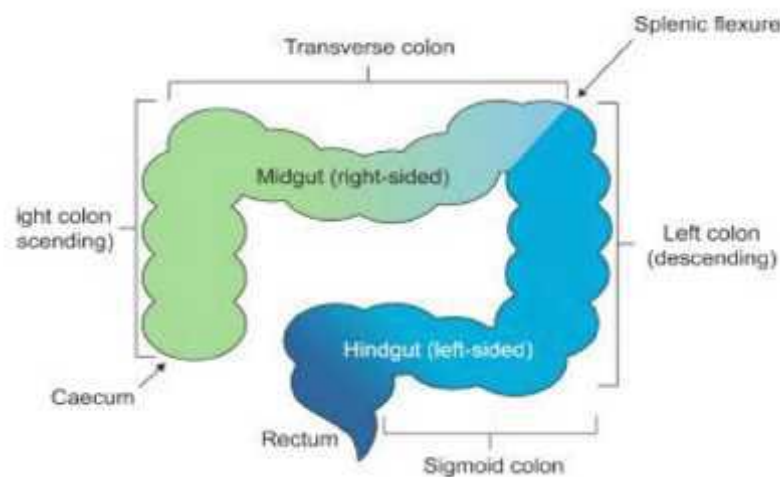
Perjalanan penyakit KKR bermula dari proliferasi abnormal sel epitel usus yang mengalami mutasi genetik dan epigenetik, berkembang menjadi adenoma jinak, lalu bertransformasi menjadi karsinoma yang invasif dan dapat bermetastasis. Faktor risiko yang berperan dalam perkembangan KKR terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi.²

The Cancer Genome Atlas (TCGA) mengklasifikasikan kanker kolorektal dua kelompok molekuler utama. Kelompok pertama (16%) adalah tumor microsatellite instability (MSI) yang disebabkan oleh kerusakan sistem mismatch repair (Gen MMR). Kelompok kedua (84%) adalah tumor



dengan microsatellite stable (MSS), yang umumnya memiliki mutasi pada gen seperti APC dan KRAS. Jalur MSI menjadi perhatian utama karena berhubungan dengan mutasi pada sistem perbaikan DNA, yang menyebabkan ketidakstabilan genom dan terjadinya kanker.³

Kanker kolorektal berdasarkan asal embriologisnya dibagi atas kolon kanan dan kolon kiri. Kolon kanan berasal dari midgut yang terdiri dari caecum, colon ascendens, dua pertiga proksimal kolon transversum sedangkan kolon kiri berasal dari hindgut yang terdiri dari sepertiga kolon transversum, colon descendens, sigmoid dan rektum.



Gambar 1. Anatomi Kolon

Gen MMR (Mismatch Repair) adalah gen yang berperan dalam proses perbaikan DNA. Kondisi dimana terjadi defisiensi gen MMR (dMMR) merupakan salah satu mekanisme utama terjadinya MSI (Microsatellite Instability) yang pada tahap berikutnya dapat menyebabkan akumulasi kesalahan replikasi DNA.

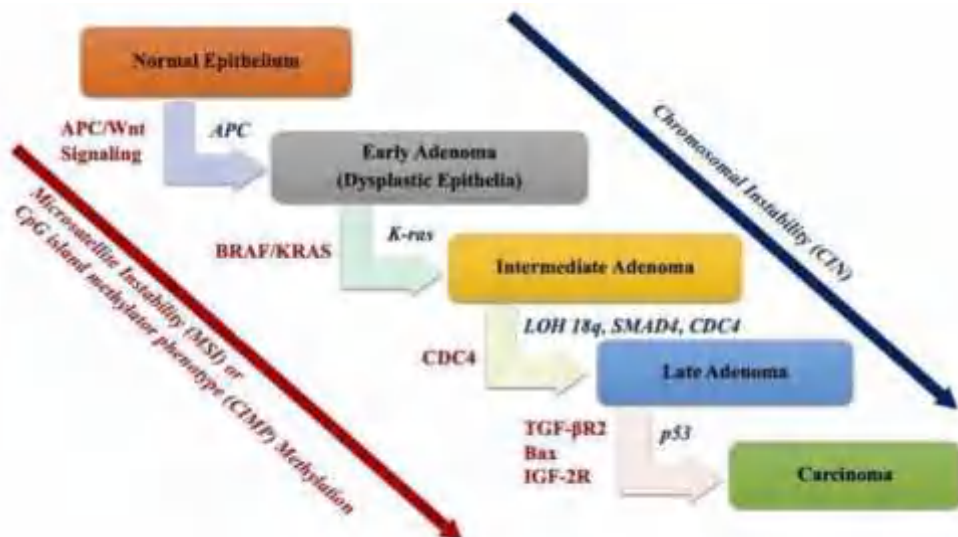


MSI tidak hanya ditemukan pada sindrom kanker kolorektal non-herediter (HNPCC atau sindrom Lynch), tetapi juga pada sekitar 15–20% kasus KKR sporadik. Oleh karena itu, status ekspresi protein MMR memiliki

implikasi penting dalam diagnosis, prognosis, dan pemilihan terapi pasien kanker kolorektal.⁴

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara hilangnya ekspresi protein MMR dengan ciri klinikopatologi tertentu pada pasien KKR, seperti lokasi tumor di kolon proksimal, infiltrasi limfosit yang tinggi, serta prognosis yang lebih baik dibandingkan tumor MSS. Selain itu, status MMR juga penting untuk mengidentifikasi pasien dengan sindrom Lynch yang memiliki implikasi luas terhadap keluarga pasien dalam hal skrining kanker herediter.⁶

Ada tiga jalur utama yang terlibat dalam ketidakstabilan genetik kanker kolorektal yang merupakan pathogenesis terjadinya kanker kolorektal, yaitu ketidakstabilan kromosom (*chromosomal instability*), fenotipe metilasi CpG (*CpG island methylator phenotype*) dan ketidakstabilan mikrosatelit (*MSI*).



Gambar 2. Tiga jalur utama yang terlibat dalam ketidakstabilan genetik kanker kolorektal yang merupakan pathogenesis terjadinya kanker kolorektal, yaitu ketidakstabilan kromosom (CIN), fenotipe metilasi pulau CpG (CIMP) dan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI)¹⁴



Kanker kolorektal dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai faktor khusus. Pertama, klasifikasi mempertimbangkan subtipe histologisnya, yaitu karakteristik mikroskopis sel-sel kanker. Kedua, lokasi spesifik kanker dalam usus besar atau rektum juga menjadi faktor penting. Terakhir, kanker kolorektal dikategorikan berdasarkan jalur molekuler yang mempengaruhi perkembangannya, mencakup rangkaian proses biokimia di tingkat molekuler yang berperan dalam pertumbuhan dan penyebaran sel-sel kanker¹⁵. WHO telah mendefinisikan beberapa subtype histologis kanker kolorektal, namun lebih dari 90% adalah tipe adenokarsinoma. Kemudian berdasarkan grading histopatologi, adenokarsinoma dibagi atas grading diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk.

Gejala pada penderita kanker kolorektal dapat dibedakan berdasarkan lokasi tumor, gejala yang muncul pada tumor yang berada di sisi kiri adalah terjadinya perubahan pola defekasi dan adanya darah segar pada feses sebaliknya pada tumor yang terletak pada sisi kanan adalah anemia yang timbul pada stadium akhir. Secara klinis, pasien kanker kolorektal dapat menunjukkan gejala seperti perdarahan rektum (terselubung maupun nyata), perubahan kebiasaan defekasi, anemia, atau nyeri perut. Namun, kanker kolorektal kerap kali tidak menunjukkan gejala hingga stadium lanjut. Oleh karena itu, diagnosis memerlukan pendekatan komprehensif meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, endoskopi, pencitraan, serta konfirmasi histopatologis dan imunohistokimia.^{3,10}

Beberapa penelitian menemukan bahwa ekspresi protein MMR berkorelasi dengan lokasi tumor. Status dMMR lebih sering ditemukan pada kanker kolon

1 dibandingkan distal. Sebagai contoh, hilangnya ekspresi protein *hPMS2* sering ditemukan pada kanker sekum, sementara hilangnya



hMSH6 ditemukan pada kanker kolon proksimal. Hilangnya ekspresi *hMLH1* juga dapat ditemukan pada karsinoma rektum. Selain itu, kanker kolorektal distal (sisi kiri) lebih sering dikaitkan dengan mutasi pada onkogen seperti *APC*, *TP53*, dan *KRAS*, dibandingkan dengan mutasi atau kehilangan ekspresi protein MMR.^{39, 40}

Pemeriksaan imunohistokimia protein MMR merupakan metode yang cepat dan efisien untuk menilai status mutase gen MMR. Hilangnya ekspresi satu atau lebih protein (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) menunjukkan adanya defisiensi MMR (dMMR/MSI-H). Hal ini berdampak besar terhadap strategi pengobatan, karena tumor dengan MSI-H biasanya menunjukkan resistensi terhadap kemoterapi berbasis 5-Fluorouracil (5-FU), namun memberikan respons yang lebih baik terhadap imunoterapi seperti inhibitor PD-1.^{2,18} Mengetahui mutase gen MMR melalui penilaian ekspresi protein MMR ekspresi protein MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) menjadi penting karena dihubungkan dengan prognosis dan pilihan terapi.^{10,13}

Berdasarkan latar belakang diatas maka penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara ekspresi protein MMR dengan gambaran histopatologi pada pasien kanker kolorektal. Dengan memahami keterkaitan antara ekspresi protein MMR dan lokasi tumor serta gambaran histopatologi tumor, diharapkan penelitian ini dapat memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai mekanisme patogenetik kanker kolorektal. Hasil penelitian ini diharapkan tidak hanya memperkaya pemahaman ilmiah terhadap kanker kolorektal, tetapi juga menjadi dasar untuk penelitian lanjutan terkait strategi

k dan terapeutik.



1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara ekspresi protein MMR dengan lokasi tumor dan gambaran histologi KKR?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi protein MMR dengan lokasi tumor dan gambaran histopatologi pada pasien dengan KKR.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hubungan ekspresi protein MMR dengan lokasi tumor (Kolon kiri/kanan) pada penderita KKR.
- b. Untuk mengetahui hubungan ekspresi protein MMR dengan grading histopatologi tumor pasien KKR.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan sebagai bahan bacaan serta sumber informasi bagi peneliti selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Klinis

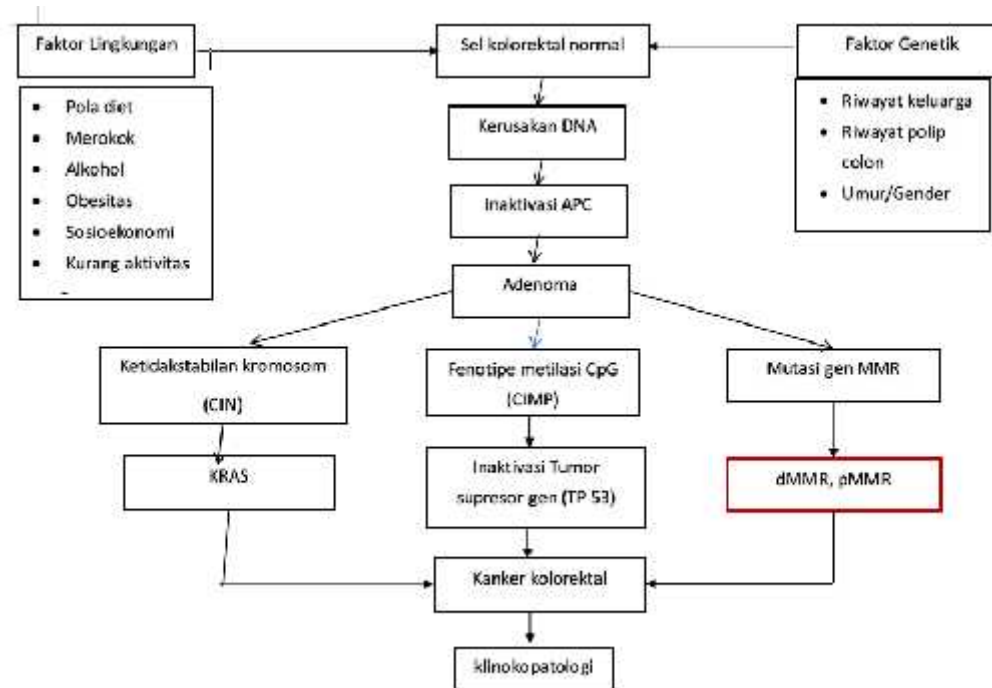
Dapat menjadi referensi dari sisi epidemiologi klinikopatologi pada pasien KKR.



BAB II

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

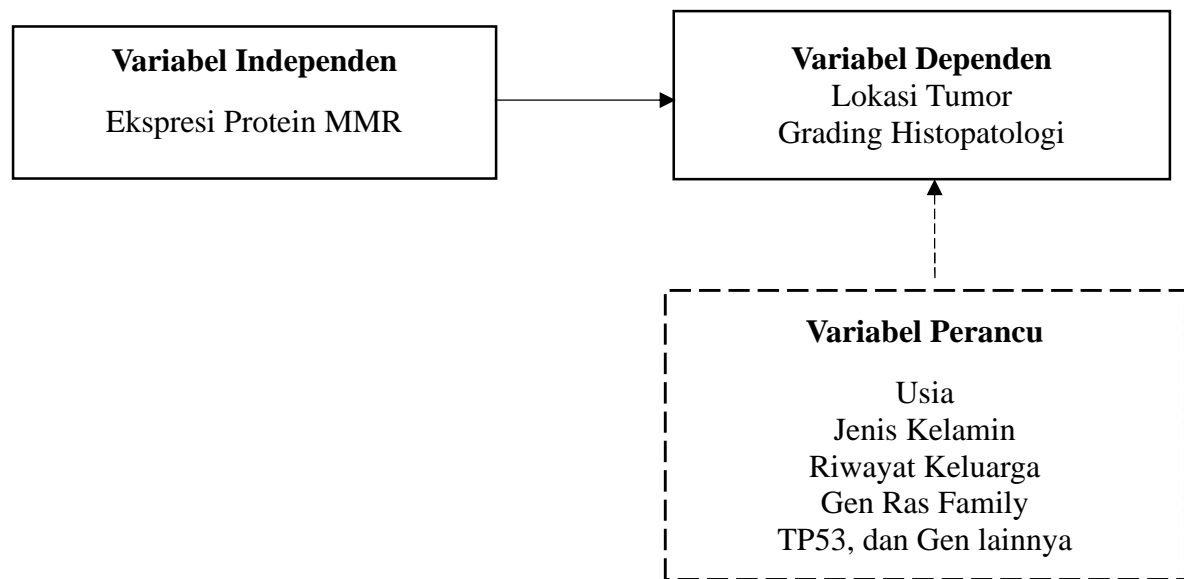
2.1 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori



2.2 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

Keterangan:

Variabel Dependen: Gambaran Klinikopatologi pasien kanker kolorektal

Variabel Independent: Ekspresi Protein mismatch repair (MMR)

2.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara ekspresi MMR dengan lokasi tumor (Kolon Kiri/Kanan) pada pasien kanker kolorektal
2. Terdapat hubungan antara ekspresi protein MMR dengan grading histopatologi pada pasien kanker kolorektal

