

Aspek Genetik Kanker Kolorektal

Andreliano Yosua Rompis¹, Ni Nyoman Ayu Dewi^{2,*}

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

² Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

*E-mail: ayu.dewi@unud.ac.id

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a health problem worldwide. Development of colorectal cancer takes years and involves environment, genetic and epigenetic factors. Three distinct parallel pathways, often overlap each other, are implicated in colorectal cancer pathogenesis, namely chromosomal instability (CIN), microsatellite instability (MSI), and CpG island methylator phenotype (CIMP). This article describes hereditary and sporadic colorectal cancer as well as its genetic aspect. Our understanding on genetic aspect of colorectal cancer will benefit for the cancer management.

Keywords: genetic, cancer, mutation

Abstrak

Kanker kolorektal merupakan masalah kesehatan di dunia. Perkembangan kanker kolorektal memerlukan waktu panjang dan berkaitan dengan faktor lingkungan, genetik dan epigenetik. Patogenesis kanker kolorektal melibatkan tiga jalur yang seringkali tumpang tindih yaitu *chromosomal instability* (CIN), *microsatellite instability* (MSI) dan *CpG island methylator phenotype* (CIMP). Dalam tulisan ini dibahas mengenai kanker kolorektal herediter dan sporadik serta aspek genetiknya. Pemahaman mengenai aspek genetik kanker kolorektal sangat berperan dalam manajemen penyakit ini.

Kata Kunci: genetik, kanker, mutasi

Submitted: 28 Oktober 2019

Accepted: 30 November 2019

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i3.145>

■ Pendahuluan

Kanker kolorektal adalah salah satu jenis kanker yang terjadi atau dimulai di kolon atau rektum sebagai bagian dari usus besar dan saluran pencernaan. Kanker kolorektal merupakan masalah

kesehatan di dunia. Data dari *global cancer observatory* (Globocan) pada tahun 2018, menunjukkan bahwa kanker kolorektal menduduki posisi ketiga sebagai insiden kanker tertinggi di dunia dengan persentase sebesar 10,2%. Selain itu,

kanker ini memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi dengan 6,1% untuk kanker kolon dan 3,9% untuk kanker rektum [1]. Insiden kanker kolorektal di Indonesia mengalami hal serupa, data dari Globocan menunjukkan bahwa insiden kanker kolon di Indonesia sebesar 8,6% dengan angka mortalitas 5,17 % sedangkan kanker rektal sebesar 4,65% dengan angka mortalitas 3,84%. Angka ini menempatkan kanker kolorektal pada posisi keempat sebagai kanker dengan insiden tertinggi di Indonesia. Data dari Kementerian Kesehatan di Indonesia menurut hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2018, menunjukkan bahwa prevalensi kanker di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter sebesar 1,8% termasuk di dalamnya data kanker kolorektal. Angka ini cenderung meningkat sebesar 0,4% jika dibandingkan dengan tahun 2013 [2]. Riskesdas juga menunjukkan bahwa dari seluruh provinsi di Indonesia, Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta menempati peringkat pertama diikuti dengan Provinsi Sumatera Barat, Gorontalo, Jakarta dan Bali [2]. Kanker kolorektal disebabkan oleh berbagai faktor seperti mutasi genetik, epigenetik, disregulasi oleh jalur sinyal komunikasi dan mikrobiota usus [2]. Kanker kolorektal berkaitan dengan ketidakstabilan kromosom, ketidakstabilan mikrosatelit, dan metilasi pada *CpG island* atau 5'-C-phosphate-G-3' island. Sejenis dengan tipe kanker lainnya, pengaruh genetik dalam perkembangannya secara umum disebabkan oleh adanya mutasi pada *tumor suppressor genes* dan protoonkogen yang meregulasi kanker kolorektal. Hasil sekuensing pada genom kanker kolorektal menunjukkan adanya 67 gen yang mengalami mutasi [3].

Mutasi genetik pada karsinogenesis kanker kolorektal menyebabkan perubahan fungsi pada proses proliferasi, migrasi, diferensiasi, adhesi, kematian sel, dan stabilitas serta perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Mutasi genetik melibatkan berbagai molekul atau genetik dalam setiap jalur komunikasi intraselular seperti mutasi pada gen KRAS yang berperan sebagai protoonkogen, mutasi pada BRAF yang terlibat dalam aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), mutasi pada *tumor suppressor gene* seperti *adenomatous polyposis coli* (APC) dan *tumor protein 53* (TP53) dan mutasi pada *DNA mismatch repair genes* seperti *MutS homolog 2* (MSH2), *MutS homolog 6* (MSH6), *human mutL homolog 1* (MLH1) dan *postmeiotic segregation*

increased 2 (PMS2) [4]. Mutasi pada KRAS dan BRAF menjadi penyebab mutasi gen tersering dengan persentase sekitar 55-60% [5]. Mutasi pada KRAS dan BRAF menginduksi proliferasi jaringan dan menekan peristiwa apoptosis. Diketahuinya kaitan genetik pada kanker kolorektal berperan dalam pengobatan penyakit ini. Jika sebelumnya terapi antibodi monoklonal anti *epidermal growth factor receptor* (EGFR) menjadi salah satu terapi efektif dalam menekan pertumbuhan sel kanker, akan tetapi dengan berkembangnya pengetahuan, anti EGFR diketahui tidak efektif pada penderita yang mengalami mutasi KRAS [6].

Tulisan ini membahas mengenai kanker kolorektal secara umum dan 3 jalur molekuler patofisiologi kanker kolorektal yaitu chromosomal instability (CIN), microsatellite instability (MSI), dan CpG island methylator phenotype (CIMP).

■ Kanker Kolorektal Hereditas Dan Sporadik

Perkembangan kanker kolorektal tidak lepas dari berbagai faktor risiko. Faktor risiko kanker kolorektal terbagi atas faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang dapat diubah terdiri dari makanan, aktivitas fisik, merokok, dan konsumsi alkohol sedangkan faktor risiko yang tidak dapat diubah berupa umur, riwayat *adenomatous polyp*, riwayat *inflammatory bowel syndrome*, dan genetik [7, 8].

Berdasarkan keterkaitan dengan faktor risikonya, kanker kolorektal dapat dibedakan menjadi kanker kolorektal hereditas dan kanker kolorektal sporadik. Kanker kolorektal hereditas adalah kanker kolorektal yang diasosiasikan dengan adanya mutasi genetik dari riwayat keluarga sebelumnya atau bersifat diturunkan sedangkan kanker kolorektal sporadik adalah kanker kolorektal yang tidak terkait dengan turunan genetik akan tetapi dalam perjalanannya kanker terbentuk akibat pola hidup, paparan radikal bebas, dan zat-zat karsinogenik.

1. Kanker kolorektal hereditas

Sebesar 5% hingga 10% kasus kanker kolorektal berkaitan dengan kanker kolorektal hereditas [9]. Kanker kolorektal hereditas melibatkan berbagai keadaan seperti *familial adenomatous syndrome* (FAP), *MYH-associated polyposis* (MAP), *hereditary non polyposis*

colorectal cancer (HNPCC), dan *hamartomatous polyposis syndrome* yang terdiri atas *Peutz-Jeghers syndrome* (PJS), *juvenile polyposis syndrome* (JPS), dan *Cowden syndrome*.

a. *Familial Adenomatous Syndrome (FAP)*

Familial adenomatous syndrome (FAP) diturunkan secara autosomal dominan dengan mutasi pada gen *adenomatous polyposis coli* (APC) [10]. Keterkaitan FAP pada kasus kanker kolorektal ditemukan sebesar 1% [11]. APC berperan dalam proliferasi sel lewat jalur Wnt/ β -catenin yang akan dibahas pada bagian selanjutnya. Pada intinya, APC akan berperan sebagai kontrol negatif β -catenin dalam sitoplasma. Pada 90% penderita FAP ditemukan adanya tonjolan mukosa (polip) pada saluran pencernaannya khususnya di sepanjang usus besar, akan tetapi hanya sekitar 5% dari polip yang ada akan berkembang menjadi kanker kolorektal [12].

b. *MYH-Associated Polyposis (MAP)*

MYH-associated polyposis (MAP) diturunkan secara autosomal resesif dengan mutasi pada gen MYH [13]. Gen MYH terletak pada kromosom 1p35 dan berperan dalam perbaikan DNA saat mengalami kerusakan. Penderita MAP secara klinis memiliki lebih dari satu polip dengan variasi antara 10 hingga 100 polip. Selain itu, pada MAP sering disertai dengan adanya lesi pada saluran pencernaan bagian atas [14].

c. *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)*

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) atau *Lynch syndrome* adalah kondisi yang paling umum dijumpai pada kanker kolorektal dengan persentase sebesar 2-3% [15]. HNPCC diturunkan secara autosomal dominan dengan mutasi pada *mismatch repair gene* (MMR). Adanya mutasi pada MMR akan mengganggu proses perbaikan DNA sehingga kesalahan replikasi yang terjadi tidak dapat diperbaiki. Selain itu, HNPCC juga melibatkan mutasi *mutl homolog 1* (MLH1) pada kromosom 3p21, *MutS homolog 2* (MSH2) pada kromosom 2p16, dan *MutS homolog 6* (MSH6) pada kromosom 2p16 [16].

d. *Hamartomatous Polyposis Syndromes (HPS)*

Hamartomatous polyposis syndromes (HPS) adalah kelompok penyakit yang terdiri dari PJS, JPS, dan *Cowden syndrome* dengan karakteristik berkembangnya polip hamartoma pada saluran pencernaan. Semua penyakit yang tergabung dalam HPS diturunkan secara autosomal dominan. PJS sebagai bagian dari HPS mengalami mutasi pada gen STK11 atau LKB1 yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel sedangkan JPS dan *Cowden syndrome* mengalami mutasi pada SMAD4 dan PTEN [13,17].

2. Kanker kolorektal sporadik

Kanker kolorektal sporadik adalah kanker kolorektal yang tidak dikaitkan dengan turunan genetik ataupun riwayat keluarga. Walaupun demikian, kanker kolorektal sporadik memegang peranan paling besar dalam setiap kasus kanker kolorektal dibandingkan kanker kolorektal herediter dengan persentase sebesar 75% [18]. Perkembangan kanker kolorektal sporadik bermula dari keadaan normal mukosa usus besar yang mengalami perubahan secara progresif akibat adanya mutasi gen. Perubahan pada gen berkaitan dengan pola hidup seperti jenis makanan, aktivitas fisik, merokok, dan konsumsi alkohol. Selain itu, kanker kolorektal sporadik juga dipengaruhi oleh usia seseorang dengan risiko tinggi pada umur 60 hingga 79 tahun [7]. Berbagai kondisi perubahan gen berpengaruh pada perkembangan kanker kolorektal sporadik seperti mutasi pada gen APC, RAS, RAF, p53, MMR, dan bahkan hipermetilasi pada daerah promotor DNA [19]. Semua keadaan tersebut berkaitan dengan 3 jalur yang dibahas pada bagian selanjutnya.

■ Aspek Genetik Kanker Kolorektal

Perkembangan kanker kolorektal berawal dari terbentuknya polip adenoma dari mukosa usus besar manusia. Proses perubahan mukosa usus ini melibatkan akumulasi dari perubahan genetik. Perubahan yang berlangsung terus menerus menyebabkan polip menjadi invasif. Secara umum, terdapat 3 jalur terkait patofisiologi kanker kolorektal, yaitu *chromosomal instability* (CIN), *microsatellite instability* (MSI), dan *CpG island methylator phenotype* (CIMP) [20].

1. *Chromosomal instability (CIN)*

Chromosomal instability (CIN), atau dikenal sebagai *adenoma-carcinoma sequence*, merupakan salah satu dari bentuk ketidakstabilan genom yang berperan dalam karsinogenesis kanker kolorektal. CIN didefinisikan sebagai suatu kondisi berkurangnya atau bertambahnya struktur kromosom yang menghasilkan beragam kariotipe dari sel ke sel [21]. Sebesar 65% hingga 75% perkembangan kanker kolorektal melibatkan jalur CIN. Beragam mekanisme terlibat dalam terbentuknya CIN seperti kesalahan segregasi kromosom, disfungsi telomer dan rusaknya respon DNA [21].

Kesalahan segregasi kromosom menyebabkan gangguan pada *checkpoint sensor* dan sinyal transduksi saat pemisahan *sister chromatid* dalam proses replikasi DNA. Akibatnya, jumlah kromosom yang terbentuk tidak sama pada proses segregasi. Pada keadaan normal, *checkpoint sensor* memastikan keakuratan dari segregasi kromosom dengan memperlambat replikasi DNA menuju tahap anafase. *Checkpoint sensor* dapat dengan tepat memastikan apakah kromosom telah tersegregasi dengan sempurna pada saat metafase. Jika sudah tepat, maka tahap replikasi dilanjutkan kembali. Pada disfungsi telomer, pemendekan telomer akan meningkatkan pembentukan tumor dan *microadenoma* pada saluran pencernaan sedangkan rusaknya respon DNA mengakibatkan terganggunya proses perbaikan DNA dan mutasi genetik. CIN memberikan konsekuensi berupa terjadinya ketidakseimbangan jumlah kromosom (*aneuploidy*), amplifikasi genom kromosom dan tingginya frekuensi dari *loss of heterozygosity*

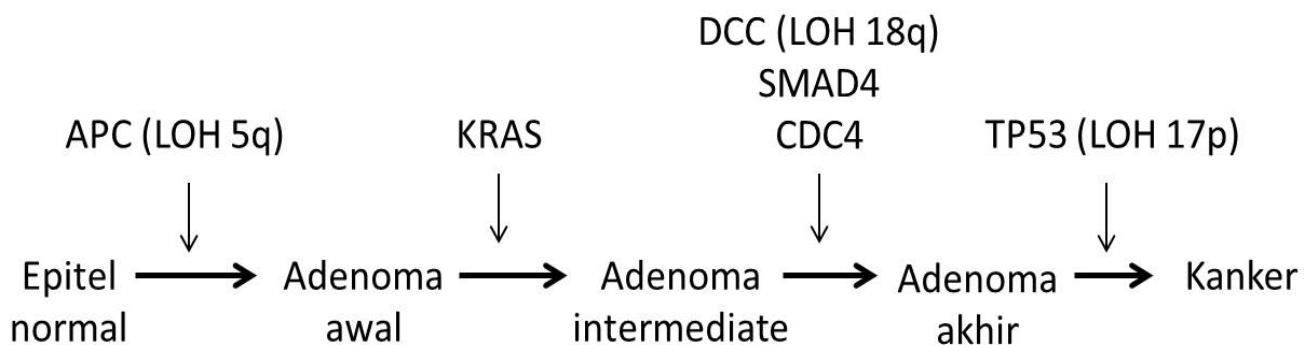
(LOH) [21]. Jalur CIN melibatkan berbagai jalur lainnya (Gambar 1). Berikut ini jalur-jalur yang terkait dengan CIN:

a. *Jalur RAS/BRAF/MAPK*

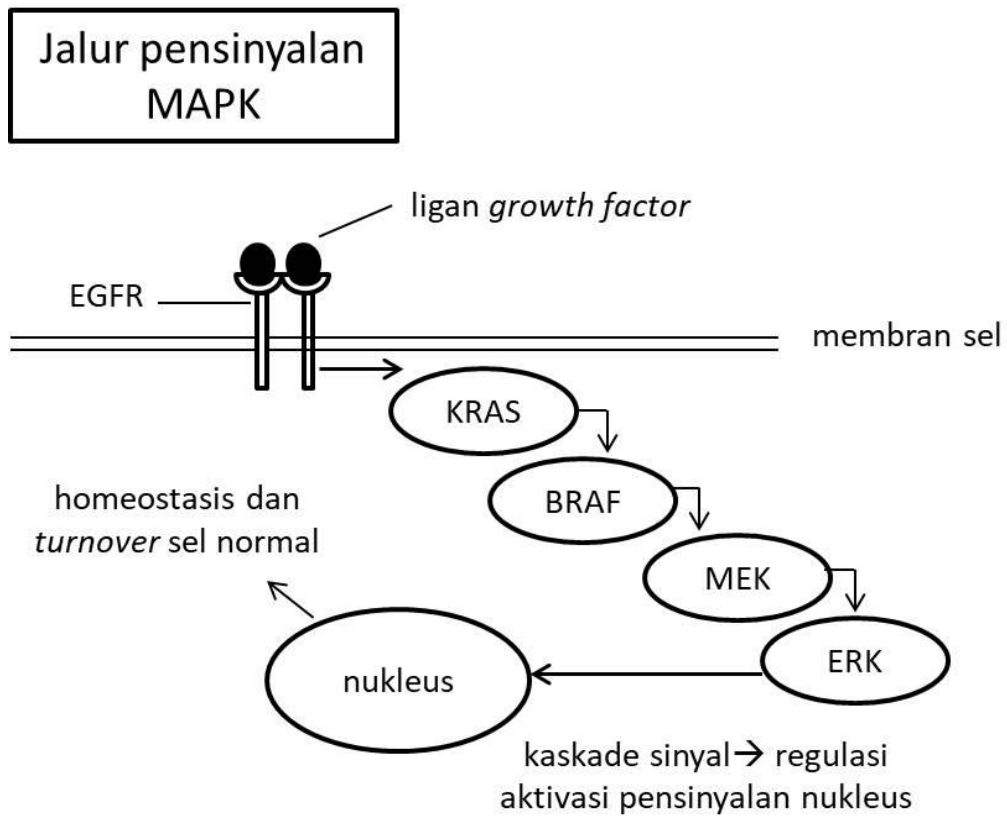
Pada keadaan normal, KRAS/BRAF/MAPK berperan penting dalam meregulasi adaptasi, diferensiasi dan proliferasi sel dalam tubuh. RAS/BRAF meneruskan sinyal dari *epidermal growth factor receptor (EGFR)* yang berikatan dengan ligan sehingga memberikan sinyal dari membran sel menuju nukleus (Gambar 2).

KRAS sebagai GTPase protein akan aktif atau terfosforilasi saat ada ligan yang berikatan dengan EGFR dan apabila tidak ada ligan yang terikat, KRAS menjadi non-aktif. Pada saat ligan berikatan dengan EGFR, KRAS meneruskan sinyal yang ditangkap oleh EGFR kepada molekul lainnya seperti BRAF, *mitogen-activated protein kinase (MEK)* dan *extracellular signal regulated (ERK)* menuju nukleus agar terjadi proses proliferasi, diferensiasi ataupun adaptasi dari sel [22].

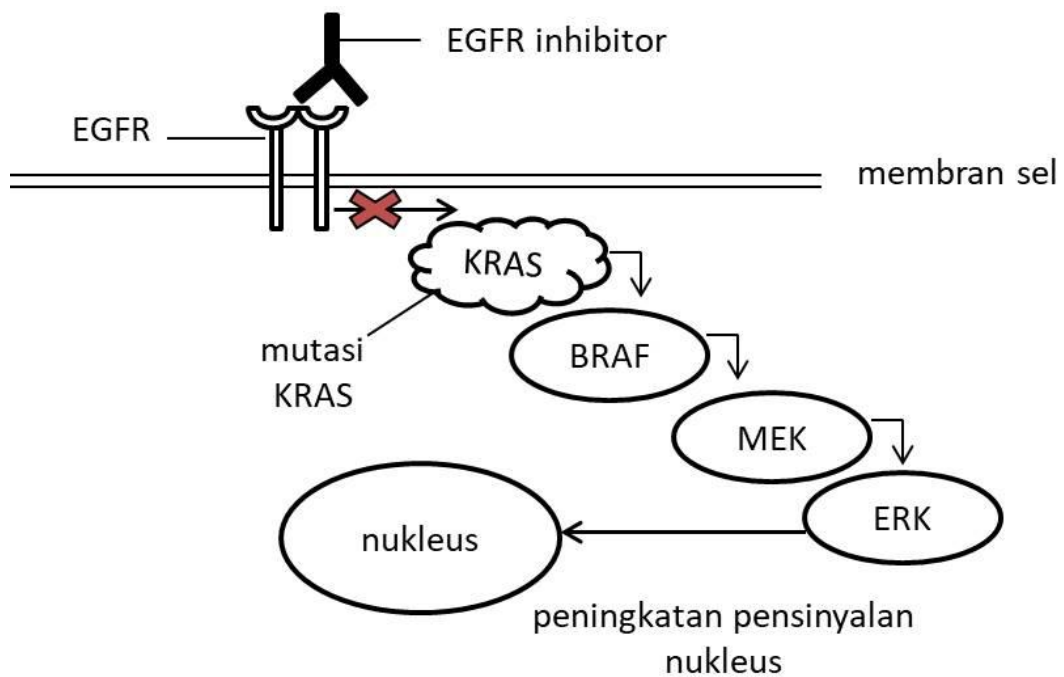
KRAS tidak sepenuhnya berfungsi secara normal dalam meregulasi jalur MAPK. Pada kanker kolorektal ditemukan 30% hingga 50% gen KRAS mengalami mutasi [5]. Mutasi titik pada KRAS pada umumnya terjadi pada kodon 12, kodon 13 dari ekson 2, atau kodon 61 dari ekson 3 [21]. Adanya mutasi pada KRAS membuat protein ini selalu dalam keadaan aktif (Gambar 3). Hal ini berhubungan dengan terganggunya GTPase yang membuat GTP tidak terhidrolisis menjadi GDP. Akibatnya, KRAS tetap mengirimkan sinyal dan mengaktifkan berbagai jalur selular lainnya seperti proliferasi sel, inflamasi, adaptasi sel dan pertumbuhan selular [22].



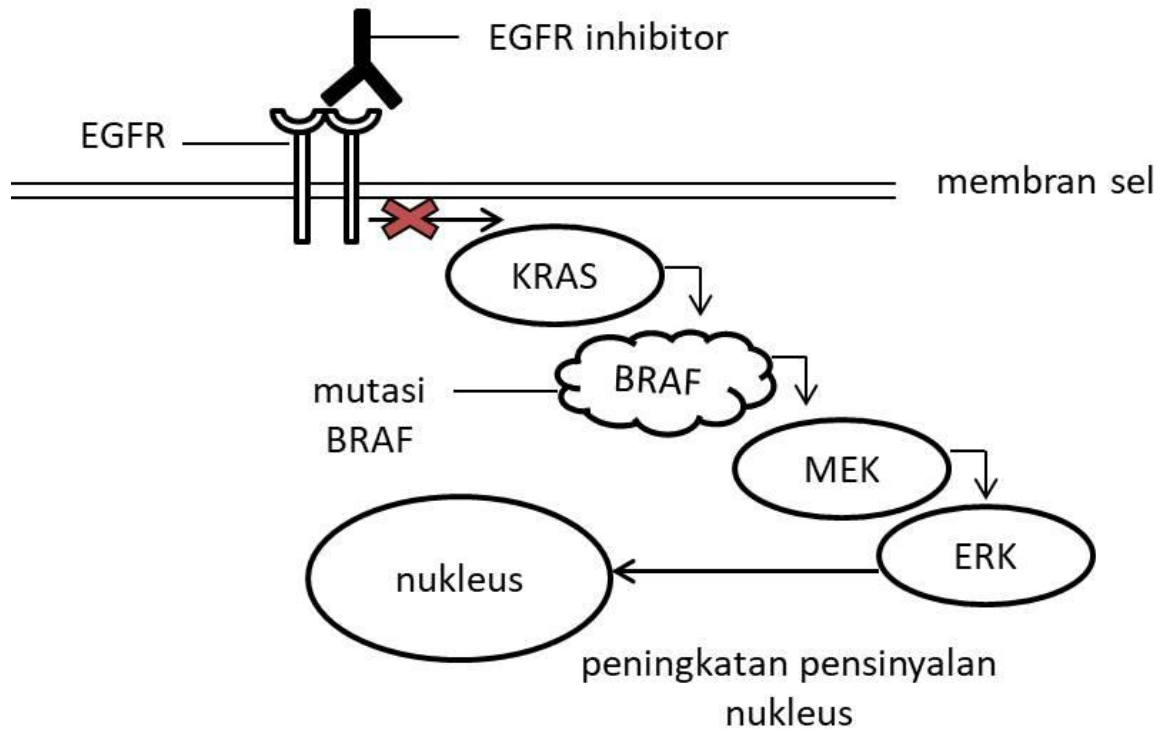
Gambar 1. Perkembangan kanker kolorektal jalur CIN (adenoma-carcinoma sequence)



Gambar 2. Jalur RAS/MAPK pada sel normal



Gambar 3. Mutasi pada KRAS menyebabkan transduksi sinyal terus berlangsung walaupun terdapat EGFR inhibitor



Gambar 4. Mutasi pada BRAF
Seperti halnya dengan mutasi pada KRAS, mutasi BRAF menyebabkan transduksi sinyal terus berlangsung walaupun terdapat EGFR inhibitor

Sebagaimana KRAS, gen RAF yang terdiri atas ARAF, BRAF dan RAF1 juga dapat mengalami mutasi. Sebanyak 5% sampai 15% mutasi RAF ditemukan pada kanker kolorektal [5]. Adanya mutasi BRAF akan mengaktifkan jalur MEK (MEK1 dan MEK2) dan ERK (ERK1 dan ERK2). Secara tidak langsung, mutasi RAF akan mengaktifkan jalur MAPK walaupun protein reseptor tidak berikatan dengan ligan (Gambar 4).

Adanya mutasi ini berdampak pada mekanisme terapi seperti obat anti-EGFR yang tidak efektif [23]. Berlangsungnya jalur MAPK akibat mutasi BRAF akan membuat sel juga terus berproliferasi [24].

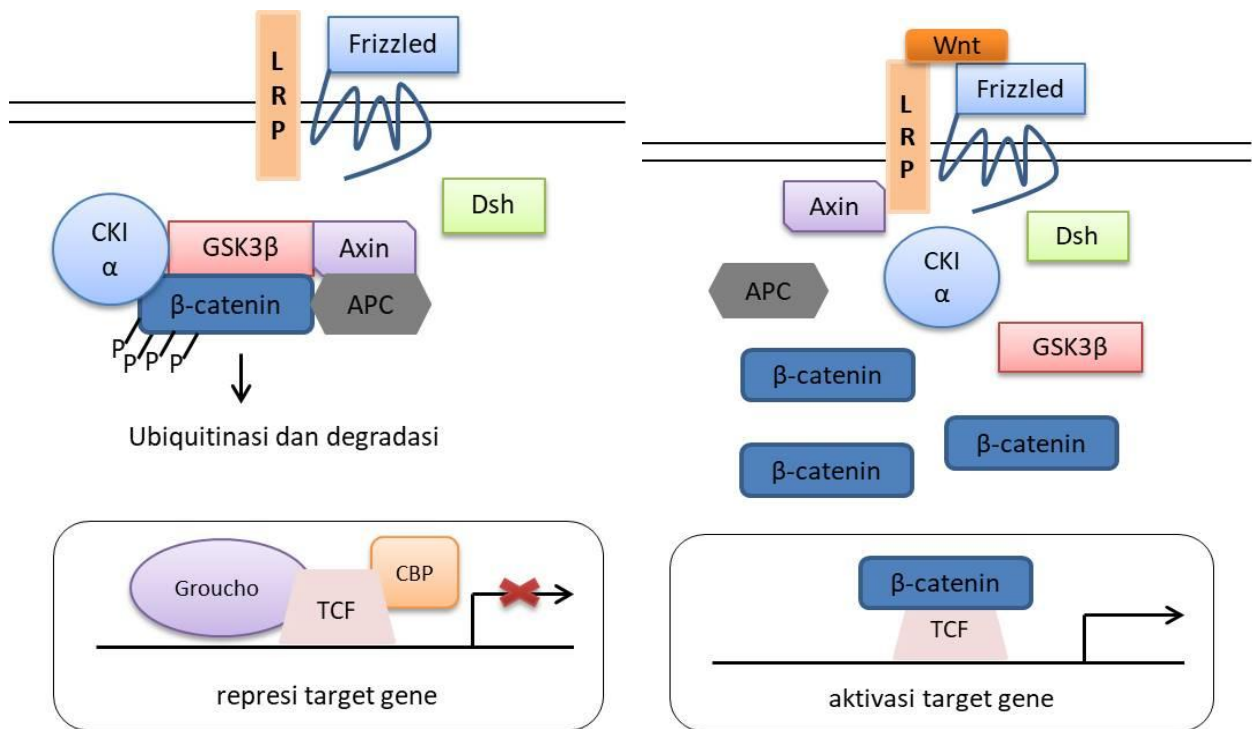
b. Jalur Wnt/ β -Catenin

Jalur Wnt/ β -catenin merupakan jalur yang berperan penting dalam proses biologis dan

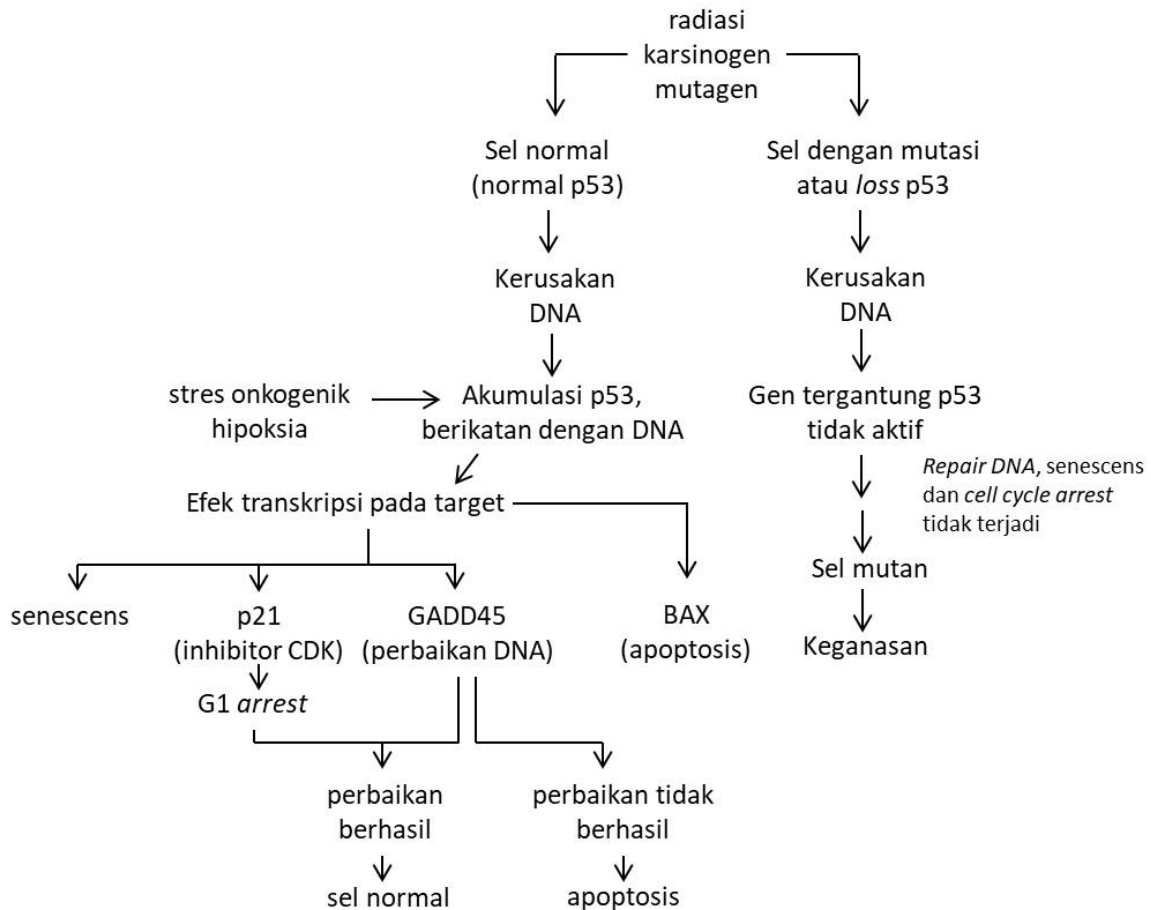
metabolisme di dalam sel. Selain berperan sebagai pengatur homeostasis, jalur ini juga terlibat pada berbagai penyakit pada manusia khususnya kanker.

Jalur Wnt/ β -catenin terbagi atas dua jalur, yaitu *canonical β -catenin-dependent pathway* dan *noncanonical β -catenin independent pathway*. Jalur *canonical β -catenin-dependent pathway* lebih banyak dibahas karena sebagian besar proses fisiologis dan patologis yang terjadi melibatkan jalur ini.

Jalur *canonical β -Catenin-dependent pathway* dalam keadaan normal terbagi menjadi dua keadaan, yaitu keadaan aktif saat ligan Wnt berikatan dengan protein reseptor membran dan keadaan tidak aktif saat ligan Wnt tidak berikatan dengan reseptor (Gambar 5).



Gambar 5. Jalur Wnt/β Catenin kanonikal, tanpa ligan (kiri) dan dengan ligan (kanan)



Gambar 6. Peran p53 pada sel normal dan sel yang mengalami mutasi

Pada keadaan aktif, ligan Wnt berikatan dengan kompleks protein *seven-pass transmembran protein frizzled* (Fz) dan *single pass lipoprotein-related protein 5-6* (LRP 5-6). Berikatannya ligan Wnt dengan protein reseptor membran mengaktifkan protein *disheveled* (Dsh pada lalat, Dvl pada mamalia) yang akan memicu fosforilasi LRP5/6 sehingga sehingga tidak membentuk *destruction complex*, yang terdiri atas β -catenin, protein axin, APC, *casein kinase 1* (CSK1) dan *glycogen synthase kinase 3* (GSK-3 β) [25]. Terganggunya kompleks ini menyebabkan peningkatan β -catenin dalam sitoplasma. β -catenin kemudian akan berikatan dengan dengan protein *T-cell factor/lymphoid enhancer factor* (TCF/LEF) dalam nukleus sehingga memicu proliferasi sel [26]. Sebaliknya, pada keadaan tidak aktif, yaitu ligan Wnt tidak berikatan dengan protein reseptor membran, β -catenin dalam sitoplasma ditangkap oleh *destruction complex*. β -catenin selanjutnya akan difosforilasi dan mengalami *ubiquitination* sehingga pada akhirnya didegradasi [27].

Teraktivasinya jalur Wnt/ β -catenin secara tidak normal ditemukan pada perkembangan kanker kolorektal. Jalur Wnt/ β -catenin yang tidak normal ditandai dengan adanya mutasi pada kromosom 5q yang mengkode protein APC sebagai regulator negatif dari β -catenin dalam sitoplasma. Hampir sekitar 90% kasus kanker kolorektal disebabkan oleh adanya mutasi pada jalur ini, khususnya mutasi pada APC [28]. Hilangnya fungsi APC sebagai regulator negatif β -catenin membuat β -catenin dengan mudah berikatan dengan protein TCF/LEF di dalam nukleus. Akibatnya, terjadi aktivitas berlebihan dalam progresi dan proliferasi sel di dalam tubuh. Proliferasi sel ini merupakan tahap awal perkembangan kanker [22].

c. Jalur p53

Hilangnya fungsi p53 berperan dalam karsinogenesis kanker kolorektal. p53 sebagai *tumor suppressor gen* berperan penting dalam aktivitas selular seperti siklus sel, perbaikan DNA dan kematian sel atau apoptosis. p53 juga memberikan respon terhadap stres oksidatif dan proliferasi sel yang tidak normal. p53 dapat menghentikan siklus sel pada sel yang rusak sampai sel ini dapat diperbaiki (Gambar 6) [28].

Dalam keadaan teraktivasi, p53 diregulasi oleh *murine/human double minute 2* (MDM2). p53 menginduksi *pro-apoptotic* Bcl-2 yang sebagian besar terdiri atas bax, noxa dan PUMA. Teraktivasinya protein ini menyebabkan pelepasan *cytochrome c* dan mengaktifasi *caspase-8* serta

caspase-3 sehingga terjadi apoptosis. Selain berkaitan dengan *pro-apoptotic* bcl-2, p53 juga dapat berhubungan dengan *cyclin dependent kinase* (CDK) dan p21 (WAF1) sebagai *check point* pada siklus sel dari fase G1 ke fase S dan dari fase G2 ke fase M. p21 dan p53 akan menginduksi sinyal dalam proses perbaikan DNA jika ditemukan adanya kerusakan DNA dalam siklus sel.

Adanya disfungsi p53 berperan penting dalam perkembangan kanker kolorektal dari adenoma menjadi karsinoma [28]. Terjadinya mutasi pada gen p53 menstimulasi aktivitas proliferasi sel yang tinggi sehingga berujung pada hilangnya kontrol siklus sel dan apoptosis. Mutasi pada p53 berdampak pada p21 (WAF1) dalam fungsi protektif dan perbaikan DNA selama siklus sel berlangsung. Mutasi pada p53 membuat p21 (WAF1) tidak diekspresikan [26].

2. Microsatellite instability (MSI)

Microsatellite instability (MSI) adalah pengulangan urutan DNA dengan panjang sekitar 1-6 pasangan basa yang dapat ditemukan pada *non-coding* dan protein pengkode DNA. *Microsatellite instability* diartikan juga sebagai suatu kondisi perubahan genetik yang berkaitan dengan delesi dan insersi yang mengakibatkan meningkatnya kondisi malformasi jaringan yang pada akhirnya menimbulkan kanker. Adanya MSI akan berdampak pada inaktivasi dari gen *mismatch mechanism repair* (MMR) ataupun mutasi pada gen MLH1, MSH2, dan PMS2. Inaktivasi dari gen MMR mempengaruhi proses dan kinerja sistem perbaikan DNA yang berujung pada kesalahan replikasi. Kesalahan replikasi ini berdampak secara langsung pada jalur molekular lainnya seperti apoptosis sel dan *tumor suppressor gene* [29].

3. CpG island methylation phenotype (CIMP)

CpG island adalah suatu bagian dari sekuen DNA yang didominasi oleh nukleotida sitokin dan guanin secara linier dari arah 5' ke 3'. CpG nukleotida dapat termetilasi membentuk 5-*methylcytosines* dengan penambahan gugus metil oleh enzim *DNA methyltransferase*. Termetilasinya sitosin dikaitkan dengan perubahan fenotipe tanpa mengubah urutan atau sekuen DNA disebut epigenetik.

CpG island pada daerah promotor DNA pada keadaan normal tidak termetilasi sedangkan CpG sites pada *gene body* termetilasi. Akan tetapi,

pada perkembangan kanker kolorektal, daerah dari promotor DNA mengalami metilasi yang dapat mengubah fenotipe DNA sehingga dikenal dengan istilah *CpG island methylation phenotype* (CIMP). CIMP menyebabkan penyimpangan pada *tumor suppressor gene* sehingga faktor transkripsi inaktif [19,20]. Adanya *hypermethylation* pada *CpG island* promotor DNA akan menyebabkan *silent mutation* dan berpengaruh pada *DNA repair genes* seperti *X-Ray Repair Cross Complementing 1* (XRCC1), *mutl homolog 3* (MLH3), *postmeiotic segregation increased 1* (PMS1), *RAD51 paralog B* (RAD51B), *X-Ray Repair Cross Complementing 3* (XRCC3), *RAD51 homolog B* (RAD54B), *breast cancer 1* (BRCA1), *Split hand/foot malformation 1* (SHFM1), *gene endonuclease 1* (GEN1), *FA Complementation Group E* (FANCE), *FA Core Complex Associated Protein 20* (FAAP20), *SprT-Like N-Terminal Domain* (SPRTN), *SET Domain And Mariner Transposase Fusion Gene* (SETMAR), *HUS1 Checkpoint Clamp Component* (HUS1), dan *Period Circadian Regulator 1* (PER1) [30].

Ketiga jalur ini seringkali tumpang tindih dalam patogenesis kanker kolorektal dan berperan dalam menentukan prognosis dan respon terhadap terapi. Pasien dengan lesi prekursor serrated adenoma, dengan mutasi BRAF, MSI dan CIMP positif memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan lesi prekursor tubular adenoma, mutasi APC dan p53, CIN dan CIMP negatif. Prognosis buruk dan respon terapi terhadap 5-Fu dan Cetuximab kurang baik terjadi jika pasien dengan CIMP dan mutasi dominan pada KRAS (kadang-kadang disertai mutasi BRAF) [18].

■ Kesimpulan

Kanker kolorektal merupakan penyakit yang bersifat multistep, yang berawal dari akumulasi perubahan genetik dan epigenetik. Aspek genetik kanker kolorektal terdiri dari 3 jalur yang seringkali tumpang tindih, yaitu *chromosomal instability* (CIN), *microsatellite instability* (MSI), dan *CpG island phenotype* (CIMP). Pemahaman mengenai aspek genetik kanker kolorektal berperan penting dalam menentukan manajemen penyakit ini.

■ Daftar Pustaka

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, & Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.

[2] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama riskesdas 2018. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan, 2018.

[3] Principi M, De Censi A. Prevention of colorectal adenomas. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015;17 Suppl 1:20-4.

[4] Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers*. 2013;5(2):676-713.

[5] Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *The oncologist*. 2008;13(12):1270-5.

[6] Ribeiro KB, Ribeiro KB, Feres O, da Rocha JJR, Rapatoni L, Garcia SB, et al. Clinical-Pathological Correlation of KRAS Mutation Status in Metastatic Colorectal Adenocarcinoma. *World journal of oncology*. 2013;4(4-5):179-87.

[7] Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):191-7.

[8] Tsong WH, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Sun CL, Yu MC. Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *British journal of cancer*. 2007;96(5):821-7.

[9] Penegar S, Wood W, Lubbe S, Chandler I, Broderick P, Papaemmanuil E, et al. National study of colorectal cancer genetics. *British journal of cancer*. 2007;97(9):1305-9.

[10] Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*. 1991;253(5020):661-5.

[11] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2009;4:22.

[12] Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53(3):381-6.

[13] Jaspersen KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044-58.

[14] Zeichner SB, Raj N, Cusnir M, Francavilla M, Hirzel A. A De Novo Germline APC Mutation (3927del5) in a Patient with Familial Adenomatous Polyposis: Case Report and Literature Review. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2012;6:315-23.

[15] Desai TK, Barkel D. Syndromic colon cancer: lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2008;37(1):47-72, vi.

- [16] Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*. 1994;371(6492):75-80.
- [17] Power DG, Glogowski E, Lipkin SM. Clinical genetics of hereditary colorectal cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2010;24(5):837-59.
- [18] Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chinese journal of cancer*. 2016;35:4.
- [19] Suksmarini NMPW, Dewi NNA, Sumadi IWJ. Metilasi DNA dalam Perkembangan Kanker Kolorektal. *Intisari Sains Medis*. 2018;9(2):124-30.
- [20] LeGolyan MP, Resnick M. Pathobiology of colorectal cancer hepatic metastases with an emphasis on prognostic factors. *Journal of surgical oncology*. 2010;102(8):898-908.
- [21] Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2059-72.
- [22] Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(9):1423-31.
- [23] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3677-83.
- [24] Matos P, Goncalves V, Jordan P. Targeting the serrated pathway of colorectal cancer with mutation in BRAF. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;1866(1):51-63.
- [25] Fiedler M, Mendoza-Topaz C, Rutherford TJ, Mieszczanek J, Bienz M. Dishevelled interacts with the DIX domain polymerization interface of Axin to interfere with its function in down-regulating beta-catenin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(5):1937-42.
- [26] Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(8):16365-85.
- [27] Najdi R, Holcombe RF, Waterman ML. Wnt signaling and colon carcinogenesis: beyond APC. *Journal of carcinogenesis*. 2011;10:5.
- [28] Aghagolzadeh P, Radpour R. New trends in molecular and cellular biomarker discovery for colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(25):5678-93.
- [29] Horvat M, Stabuc B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Radiology and oncology*. 2011;45(2):75-81.
- [30] Rieke DT, Ochsenreither S, Klinghammer K, Seiwert TY, Klauschen F, Tinhofer I, et al. Methylation of RAD51B, XRCC3 and other homologous recombination genes is associated with expression of immune checkpoints and an inflammatory signature in squamous cell carcinoma of the head and neck, lung and cervix. *Oncotarget*. 2016;7(46):75379-93.