

## Prevalensi mutasi K-RAS pada karsinoma kolorektal di RS Mayapada tahun 2019-2020

Irisha Kirana Wiradisuria<sup>1</sup>, Sony Sugiharto<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

\*korespondensi email: marias@fk.untar.ac.id

### ABSTRAK

Karsinoma kolorektal adalah keganasan yang terjadi pada usus besar dan rektum. Di Indonesia, karsinoma kolorektal berada di posisi keempat kanker terbanyak. Mutasi gen K-RAS adalah mutasi gen yang paling sering ditemui pada karsinoma kolorektal. Gen tersebut memberikan instruksi untuk membuat protein K-Ras yang merupakan bagian dari jalur pensinyalan yang dikenal sebagai jalur RAS/MAPK. Pasien karsinoma kolorektal dengan mutasi gen K-RAS membuat pasien tidak terpengaruh oleh obat anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi mutasi K-RAS pada penderita karsinoma kolorektal. Studi ini bersifat deskriptif dengan desain potong lintang. Studi ini dilakukan pada pasien karsinoma kolorektal di RS Mayapada pada tahun 2019-2020. Sampel studi sebanyak 30 sampel yang diambil secara *consecutive sampling* dan dilihat apakah terjadi atau tidaknya mutasi gen K-RAS. Kriteria inklusi pada pasien ini adalah semua pasien karsinoma kolorektal di RS Mayapada selama periode penelitian, memiliki rekam medis lengkap termasuk pemeriksaan DNA *sequencing*. Pengambilan data mutasi K-RAS dilakukan melalui data rekam medis pasien. Hasil studi menunjukkan bahwa 11 dari 30 pasien (36,7%) terdeteksi adanya mutasi gen K-RAS. Mutasi gen K-RAS yang ditemui pada kodon 12, 13, 61 dan 146, di mana mutasi paling banyak berada pada kodon 12 (4 dari 11 pasien), diikuti kodon 13 dan 61 (masing-masing sebanyak 3 orang).

**Kata kunci:** karsinoma kolorektal; mutasi gen K-RAS

### PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling umum di seluruh dunia dan dinyatakan sebagai kanker yang paling mematikan setelah kanker paru-paru, hati dan lambung. Karsinoma kolorektal adalah kanker paling umum ketiga pada pria dan kanker paling umum kedua pada wanita. Pada tahun 2012, di seluruh dunia, diperkirakan ada 746.000 kasus baru pada pria (10,0% dari seluruh insiden kasus kanker pada pria) dan 614.000 kasus baru

pada wanita (9,2% dari seluruh insiden kasus kanker pada wanita).<sup>1</sup> Data GLOBOCAN 2020 menunjukkan karsinoma kolorektal menduduki posisi keempat kanker terbanyak di Indonesia. Insiden karsinoma kolon di Indonesia adalah 14,34 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan tingkat kematian sebanyak 9,444 orang. Insiden karsinoma rektum di Indonesia adalah 14,36 per 100.00 penduduk usia dewasa dengan tingkat kematian sebanyak 8,342 orang.<sup>2</sup>

Salah satu penyebab penyakit kanker adalah mutasi genetik yang menyebabkan sel bertumbuh dan membentuk tumor yang tidak terkendali. Pada karsinoma kolorektal, mutasi gen K-RAS adalah salah satu mutasi gen yang berperan dan sering ditemui. Pengobatan untuk karsinoma kolorektal saat ini adalah kemoterapi, operatif dan radiasi. Pemberian antibodi monoklonal adalah salah satu terapi target yang bekerja pada gen EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Penanganan antibodi monoklonal yang digunakan terhadap karsinoma kolorektal (maupun beberapa jenis kanker lainnya) adalah Cetuximab dan Panitumumab, yang bertujuan agar gen EGFR diperlambat atau dikurangi dalam mengekspresikan sel kanker secara berlebihan.<sup>3</sup>

Penderita karsinoma kolorektal yang memiliki mutasi gen K-RAS, penyandian protein akan selalu aktif dan tetap mampu berproliferasi yang mengakibatkan pasien memiliki peluang kecil untuk obat anti-EGFR. Dengan kata lain, dengan adanya mutasi gen K-RAS, pasien menjadi resisten terhadap obat anti-EGFR. Hal ini disebabkan oleh perubahan pembentukan dari protein yang dihasilkan RAS menjadi aktif terus-menerus.<sup>3</sup> Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi mutasi K-RAS pada penderita karsinoma kolorektal di RS Mayapada.

## METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi deskriptif observational menggunakan desain potong lintang, yaitu dilakukan satu waktu untuk mengetahui besaran prevalensi mutasi gen K-RAS pada penderita karsinoma kolorektal. Sampel studi diambil secara *consecutive sampling* dan dilihat apakah terjadi atau tidaknya mutasi gen K-RAS. Kriteria inklusi pada pasien ini adalah semua pasien karsinoma kolorektal di RS Mayapada selama periode penelitian, memiliki rekam medis lengkap termasuk pemeriksaan DNA *sequencing*. Pengambilan data pasien dilakukan melalui data rekam medis. Studi ini dilakukan di RS. Mayapada Lebak Bulus selama tahun 2019-2020. Data dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel.

## HASIL PENELITIAN

Selama periode studi ini didapatkan 48 pasien penderita karsinoma kolorektal di RS Mayapada dan hanya 30 pasien yang mempunyai data pemeriksaan mutasi K-RAS. Subyek studi mempunyai rentang usia 40-80 tahun dengan prevalensi tertinggi sebanyak 15 orang (50%) di kelompok usia 50-59 tahun. Prevalensi terendah pada kelompok usia 80 tahun sebanyak 3 (10%) orang. Berdasarkan jenis kelamin, pria lebih banyak

mengalami karsinoma kolorektal pada studi ini (17 orang; 56,7% vs 13 orang; 43,3%). Pada pemeriksaan *DNA sequencing* untuk mengetahui mutasi gen K-RAS, sebanyak 11 orang dari 30 subyek studi (36, 7%) memiliki mutasi gen K-RAS. (Tabel 1)

**Tabel 1. Karakteristik subyek (N = 30 orang)**

Karakteristik subyek	Jumlah (%)
<b>Jenis kelamin</b>	
Laki-laki	17 (56,7%)
Perempuan	13 (43,3%)
<b>Usia (tahun)</b>	
40-49	4 (13,33%)
50-59	15 (50%)
60-69	4 (13,33%)
70-79	4 (13,33%)
≥ 80	3 (10%)
<b>Mutasi gen K-RAS</b>	
Ya	11 (36,7%)
Tidak	19 (63,3%)

Berdasarkan data *DNA sequencing* dari 11 pasien yang mengalami mutasi gen K-RAS, letak mutasi didapatkan di kodon 12,13, 61 dan 146. Mutasi pada kodon 12 paling banyak didapatkan, yaitu sebanyak 4 orang (36,4%), diikuti pada kodon 13 dan 61, masing-masing sebanyak 3 orang. (Tabel 2)

**Tabel 2. Mutasi K-RAS berdasarkan letak kodon (n = 11 orang)**

Kodon K-Ras	Jumlah (%)
146	17 (56,7%)
12	13 (43,3%)
13	4 (13,33%)
61	50 (50%)

## PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan responden sebanyak 30 orang dan banyak dari responden tersebut berusia 50-59 tahun (50%) dan berjenis kelamin laki-laki (67,7%). Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Alharbi et al pada 248 pasien karsinoma kolorektal. Sebanyak 123 pasien (49,6%) mengalami mutasi gen K-RAS. Responden dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (62% vs 38%). Usia rata-rata saat didiagnosis adalah  $63 \pm 14$  tahun dengan 84% pasien didiagnosis di atas usia 50 tahun.<sup>4</sup> Pria lebih cenderung memiliki pola makan tinggi daging merah dan olahan, menjadi konsumen alkohol yang lebih berat, dan lebih cenderung merokok. Pria juga memiliki kecenderungan lebih besar untuk menyimpan lemak visceral yang dikaitkan dengan peningkatan risiko karsinoma kolorektal.<sup>5</sup> Berdasarkan Sonia Kupfer, direktur dari *UChicago Medicine's Gastrointestinal Cancer Risk and Prevention Clinic*, tingkat pasien dan kematian pada kelompok paruh baya (usia 50 tahun) meningkat dan yang mengkhawatirkan tentang tren kenaikan ini tidak diketahui penyebabnya. Saat ini, Kupfer menduga pengaruh lingkungan mendasari peningkatan insiden tersebut.<sup>6</sup> Lesi prekursor, seperti polip adenomatosa pada karsinoma kolorektal, dapat dicegah

agar tidak berkembang menjadi kanker melalui modifikasi dan intervensi faktor risiko. Pembatasan kalori atau obat-obatan yang memiliki aktivitas anti-penuaan yang mungkin dapat menunda atau mencegah kanker juga telah diusulkan. Paparan radiasi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker bagi orang-orang di usia paruh baya.<sup>7</sup>

Usia pasien tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap status mutasi. Sebaliknya, karsinoma kolorektal di antara pasien wanita lebih mungkin menyimpan mutasi K-RAS. Sekitar 56% pasien wanita dan 50% pasien pria mengalami mutasi K-RAS. Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian lain yang dilakukan di AS, Indonesia, dan China. Alasan di balik fenomena ini belum diketahui.<sup>4</sup> Indrayani et al dari Universitas Udayana menyatakan bahwa pada tahun 2017 sebanyak 23 sampel dipilih untuk penelitian ini dimana 70% adalah pria, dan 30% adalah wanita dengan usia rata-rata 48,3 tahun (berkisar antara 31 sampai 70 tahun).<sup>8</sup>

Berdasarkan studi Zhao et al mutasi RAS terdeteksi pada sekitar 50% pasien karsinoma kolorektal. Ada tiga jenis gen RAS yaitu K-RAS, N-RAS dan H-RAS. Mutasi K-RAS ditemukan di sekitar 40% kasus, mutasi NRAS ditemukan pada sekitar 3-5% kasus, dan mutasi HRAS adalah kejadian yang dapat diabaikan.

Sekitar 85-90% mutasi KRAS terjadi dalam ekson 2 (kodon 12 dan 13).<sup>9</sup> Pada studi ini, sekitar 36,7% pasien (4 dari 11) dengan mutasi K-RAS terletak di kodon 12. Hasil yang serupa juga didapatkan Nagara et al, rata-rata jumlah pasien karsinoma kolorektal yang mengalami mutasi gen K-RAS berkisar sekitar 35% (287 dari 791 pasien).<sup>3</sup>

Kebanyakan mutasi K-RAS terdeteksi pada kodon 12 dan 13, sedangkan mutasi pada kodon 61 dan 146 kurang umum. Mutasi K-RAS pada kodon 12 dan 13 mencakup mutasi titik yang berbeda, yang paling umum adalah substitusi kodon 12 Gly→Asp (G12D), kodon 12 Gly→Val (G12V), dan kodon 13 Gly→Asp (G13D). Bukti sebelumnya telah menyarankan bahwa karakteristik biologis yang berbeda dari mutasi K-RAS spesifik dapat menyebabkan variasi dalam resistensi reseptor faktor pertumbuhan epidermal. Selain itu, beberapa peneliti telah menyarankan bahwa mutasi K-RAS spesifik juga dapat dikaitkan dengan fenotipe tumor yang lebih agresif pada pasien dengan kanker kolorektal metastatik stadium IV yang tidak dapat direseksi.<sup>10</sup>

Studi Indrayani mendapatkan 14 pasien (60,9%) mengalami mutasi K-RAS dengan 9 kasus dengan mutasi kodon 12, 4 kasus dengan mutasi kodon 13, 1 kasus dengan mutasi kodon 59 dan 1 kasus

dengan mutasi kodon 117.<sup>8</sup> Berdasarkan studi Palacio-Rua, frekuensi mutasi gen K-RAS pada sampel karsinoma kolorektal adalah 13,3% (4/30); semua mutasi yang terdeteksi adalah substitusi basa, yaitu 3 di kodon 12 dan satu di kodon 13.<sup>11</sup>

Studi terhadap lebih dari 1.000 kanker kolorektal telah menunjukkan bahwa mutasi kodon 12 K-RAS (khususnya, c.35G>T, p.G12V), tetapi bukan mutasi kodon 13, dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada kolorektal tipe liar BRAF. Mutasi yang berbeda dalam satu gen mungkin memiliki efek biologis dan implikasi klinis yang berbeda. Karena, mengendalikan status BRAF, mutasi kodon 12 KRAS berkontribusi pada prognosis buruk pada karsinoma kolorektal.<sup>12</sup>

Keberhasilan pengobatan menggunakan Cetuximab dan Panitumumab untuk pengobatan kanker kolorektal metastatik tergantung pada gen K-RAS yang tidak bermutasi. Pengobatan menjadi tidak efektif jika gen K-RAS memiliki mutasi, yang mengarah ke protein G yang diaktifkan bahkan tanpa ligan, seperti faktor pertumbuhan epidermal. Hal ini menyebabkan proliferasi sel ganas lebih lanjut meskipun adanya pengobatan. Dua kodon dalam gen K-RAS diketahui menghasilkan protein bergantian yang diaktifkan secara konstitutif tanpa sinyal

ligan yang terikat pada EGFR. Ini adalah kodon 12 dan 13 di ekson 2 gen K-RAS. Kedua kodon mengkodekan asam amino glisin dalam protein tipe liar. Penggantian salah satu dari dua basa pertama menyebabkan kedua kodon menjadi pertukaran asam amino dalam protein K-Ras dan menghasilkan resistensi tumor terhadap pengobatan yang telah dijelaskan di atas. Penggantian glisin menyebabkan resistensi GAP (*GTPase-activating proteins*), yang merupakan protein yang menyebabkan hidrolisis K-RAS yang terikat *guanosine triphosphate* (GTP) ke *guanosine diphosphate* GDP. Ketidakmampuan GAP untuk mempengaruhi hidrolisis GTP pada K-RAS yang bermutasi menyebabkan protein aktif secara konstitutif.<sup>13</sup>

## KESIMPULAN

Sebanyak 11 dari 30 pasien karsinoma kolorektal di Rumah Sakit Mayapada yang diperiksa dengan DNA *sequencing* mengalami mutasi gen K-RAS dan terbanyak pada kodon 12.

## SARAN

Disarankan untuk melakukan pengujian K-RAS untuk setiap pasien kanker karena hasil tes akan mempengaruhi keputusan klinis dengan konsekuensi bagi pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
2. International Agency for Research on Cancer. The Global cancer observatory [Internet]. WHO. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
3. Nagara FS, Utomo AR, Sandra F. Efek Mutasi K-RAS pada Kanker Kolorektal terhadap Terapi Antibodi Monoklonal anti EGFR. *Indonesian Journal of Cancer*. 2008;2(4):144-8.
4. Alharbi A, Bin Dokhi H, Almuahini G, Alomran F, Masuadi E, Alomran N. Prevalence of colorectal cancer biomarkers and their impact on clinical outcomes in Riyadh, Saudi Arabia. *PLoS One*. 2021;16(5):e0249590.
5. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer*. 2018;18(1):906.
6. Bartosch J. Why are more people under 50 getting colorectal cancer? [Internet]. UChicago Medicine; 2021. Available from: <https://www.uchicagomedicine.org/forefront/cancer-articles/why-are-more-people-under-50-getting-colorectal-cancer>
7. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Jane Henley S. Age and cancer risk. *Am J Prev Med*. 2014;46(3):S7–15.
8. Indrayani M LPI, Sriwidayani NP. K-RAS mutation profile in colorectal carcinoma patients in Sanglah Hospital Denpasar, Bali-Indonesia. *Bali Med J*. 2017;6(3):S40-2.
9. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, et al. Mechanism of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8:3982-4.
10. Margonis GA, Kim Y, Spolverato G, Ejaz A, Gupta R, Cosgrove D, et al. Association between specific mutations in KRAS Codon 12 and colorectal liver metastasis. *JAMA Surg*. 2015;150(8):722–9.
11. Palacio-Rúa KA, Isaza-Jiménez LF, Ahumada-Rodríguez E, Ceballos-García H, Muñetón-Peña CM. Genetic analysis in APC, KRAS, and TP53 in patients with stomach and colon cancer. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)*. 2014;79(2):79–89.
12. Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4753–63.
13. Zinsky R, Bölükbas S, Bartsch H, Schirren J, Fisseler-Eckhoff A. Analysis of KRAS mutations of Exon 2 codons 12 and 13 by SNaPshot analysis in comparison to common DNA sequencing. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:789363.