

MUTASI *K RAS* PADA KARSINOGENESIS KANKER KOLOREKTAL

Ni Putu Sriwidayani

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Karsinogenesis kanker kolorektal merupakan proses *multi-step*, melibatkan berbagai abnormalitas genetik. Mutasi gen *K RAS* sering ditemukan pada tumor ini. *K RAS* adalah gen yang menyandi protein K ras, suatu produk proto-onkogen yang merupakan komponen penting pada jalur pensinyalan dari reseptor permukaan sel untuk mengontrol proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel. Kebanyakan mutasi terjadi pada kodon 12 dan 13 dari ekson 1. Protein K ras mutan akan menyebabkan aktivasi persisten dari banyak sinyal *downstream* dari pertumbuhan dan survival sel. Pemeriksaan adanya mutasi pada gen *K RAS* memegang peranan penting pada prognosis dan terapi dari kanker kolorektal. [MEDICINA 2013;44:97-100].

Kata kunci: *K RAS*, karsinogenesis, kanker kolorektal.

K RAS MUTATION IN CARCINOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

Ni Putu Sriwidayani

Department of Anatomical Pathology, School of Medicine, Udayana University/
Sanglah Hospital Denpasar

ABSTRACT

Carcinogenesis of colorectal cancer is a multi-step process, involving various gene abnormalities. *K RAS* mutation is a common finding in this tumor. *K RAS* is a gene encoding K ras protein. This protein is a proto-oncogene product that is critical component of signaling pathways leading from cell surface receptors to the control of cellular proliferation, differentiation, or cell death. Most of mutations occur in codon 12 and 13 of exon 1. Mutant K ras protein will cause persistent activation of many downstream signals of cell growth and survival. *K RAS* gene testing has an important role in prognosis and therapy of colorectal cancer. [MEDICINA 2013;44:97-100].

Keywords: *K RAS*, carcinogenesis, colorectal cancer.

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal insidennya cukup sering. Tumor ini merupakan keganasan ketiga tersering di dunia.¹ Di Bali, berdasarkan registrasi kanker yang berbasis patologi, tumor ini merupakan keganasan keempat tersering setelah kanker serviks uteri, payudara, dan nasofaring.²

Kanker merupakan penyakit genetik. Pada proses karsinogenesis terjadi alterasi genetik yang "*multistep*". Model karsinogenesis kanker kolorektal pertama kali diperkenalkan oleh Fearon dan Vogelstein pada tahun 1990. Model ini menunjukkan perubahan-perubahan gen pada setiap tahapan perkembangan tumor.

Mutasi gen *K RAS* terjadi pada peralihan tahap adenoma awal ke intermediet.³

Karsinogenesis penting diketahui, karena ke depan, prinsip pendekatan terapi pada pasien kanker akan bersifat personal (*individualized therapy*). Dengan adanya pengetahuan tentang perubahan molekuler yang spesifik pada tiap kasus maka sekarang terdapat pendekatan terapi spesifik yang bertarget pada molekul tersebut (*targeted therapy*).⁴ Di samping untuk memberi kontribusi terhadap penilaian prognosis suatu penyakit.

Tulisan ini merupakan *review* beberapa artikel tentang mutasi *K RAS* pada karsinoma kolorektal.

GEN *K RAS*

K RAS adalah suatu proto-onkogen yang berlokasi pada kromosom 12 lengan p pada posisi 12.1. Gen ini menyandi protein K ras, suatu famili protein yang ditemukan di permukaan dalam membran sel, termasuk sel manusia. Protein ras merupakan *guanine-nucleotide-binding protein* yang berfungsi sebagai *binary molecular switches* yang mengontrol jalur signal intraseluler.¹

Untuk mentransmisikan signal, K ras diaktifkan oleh adanya signal ekstra selular (faktor pertumbuhan, sitokin atau hormon) yang berikatan dengan reseptor permukaan sel. Selanjutnya ras yang berikatan dengan molekul *guanosin*

diphosphate (GDP) (ras yang inaktif) akan mengalami konversi menjadi *guanosin triphosphate* (GTP) (ras aktif). Pada saat aktif maka signal ekstraselular akan ditransmisikan ke inti sel. Transduksi signal oleh ras ini akan mengaktifkan gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel, diferensiasi dan *survival*.

Mutasi *KRAS* berperan pada karsinogenesis dari banyak jenis keganasan termasuk karsinoma kolorektal. Untuk mendeteksi mutasi *KRAS* pada jaringan kanker kolorektal dapat dilakukan dengan beberapa metode. Teknik yang sering dilakukan secara garis besar dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu *DNA sequencing* dan *real-time PCR*.⁵

MUTASI *KRAS* DAN KARSINOGENESIS KARSINOMA KOLOREKTAL

Karsinogenesis yang *multistep* merupakan konsep penting pada biologi kanker. Setiap stadium atau tahapan perubahan baru yang terjadi, dipicu oleh alterasi genetik tambahan, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya ekspansi klonal dari sel kanker.⁶

Perubahan molekuler pada karsinogenesis karsinoma kolorektal adalah heterogen.

Perubahan dapat terjadi pada gen atau pada epigenetik. Setidaknya terdapat dua jalur karsinogenesis yang tampaknya cukup jelas sampai saat ini.⁷ Kelompok pertama yaitu jalur "*adenoma-carcinoma sequence*". Pada kelompok ini mutasi diawali dengan abnormalitas dari gen *adeno poliposis coli* (APC). Kelompok kedua yaitu jalur instabilitas mikrosatelit yang ditandai dengan adanya mutasi pada *mismatch repair gene*.

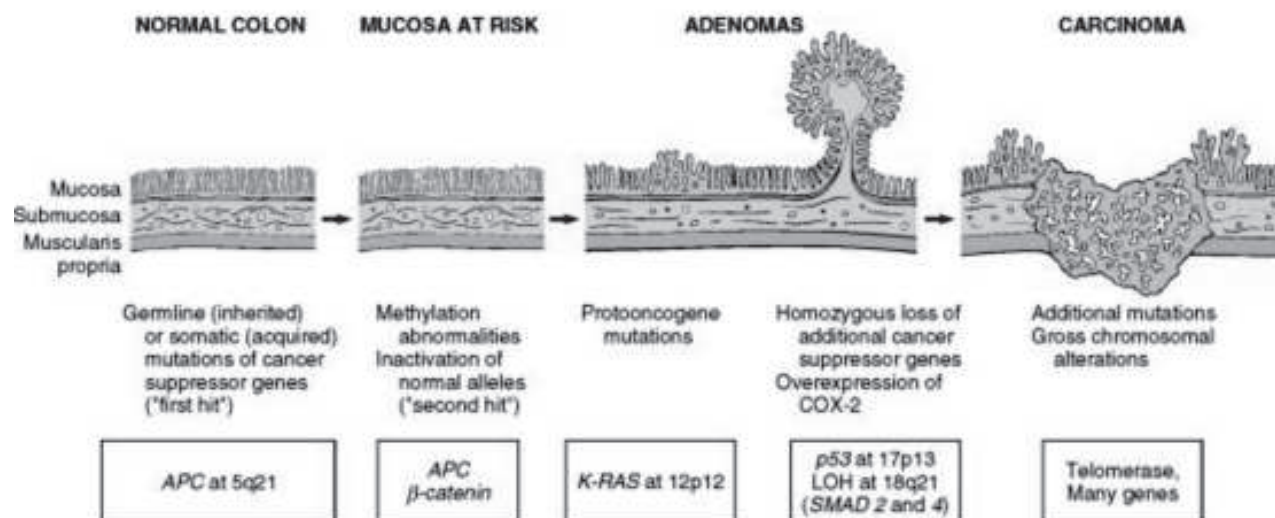
Karsinogenesis kanker kolorektal pertama kali diajukan oleh Fearon dan Vogelstein pada tahun 1990 yaitu berupa "*adenoma-carcinoma sequence*". Model Fearon dan Vogelstein ini menunjukkan adanya perubahan berbagai macam gen pada setiap tahapan perkembangan morfologi

tumor mulai dari mukosa normal sampai menjadi kanker invasif. Perubahan genetik sudah terjadi pada mukosa normal yaitu mutasi hereditas atau somatik satu alel dari gen APC. Mutasi alel kedua dari gen APC ditemukan pada mukosa *at risk*. Selanjutnya, mutasi gen *KRAS* terjadi pada adenoma yang kecil, mutasi gen *P53* terjadi pada adenoma yang lebih besar, mutasi pada telomerase dan gen-gen lain terjadi pada karsinoma invasif (**Gambar 1.**) Jalur ini ditemukan pada 80% kasus karsinoma kolorektal sporadik.⁷

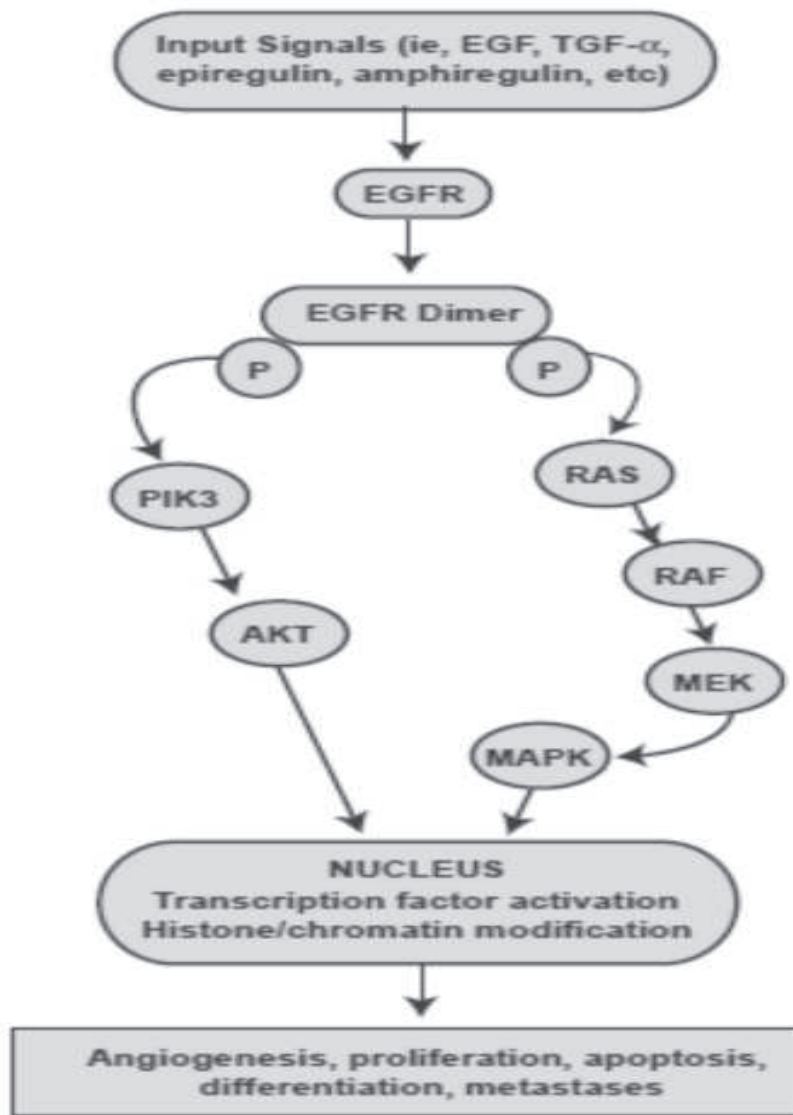
Mutasi *KRAS* ditemukan pada 10-15% kasus adenoma yang berukuran kurang dari 1 cm, 30-60% kasus adenoma yang berukuran lebih dari 1 cm, dan 30-60% kasus kanker kolorektal.

Tabel 1. Mutasi *KRAS* yang sering terjadi pada ekson 1 (kodon 12 dan 13) pada kanker kolorektal⁵

Kodon	Perubahan Nukleotida	Perubahan Asam amino	
12	nt34G>A	Gly12Ser	G12S
	nt34G>C	Gly12Arg	G12R
	nt34G>T	Gly12Cis	G12C
	nt35G>A	Gly12Asp	G12D
	nt35G>C	Gly12Ala	G12A
	nt35G>T	Gly12Val	G12V
13	Nt38G>A	Gly13Asp	G13D



Gambar 1. Adenoma-carcinoma sequence.⁷



Gambar 2. Downstream signaling pathway EGFR melalui Ras.¹⁰

Sekitar 90% mutasi ditemukan pada kodon 12 (*wild type GGT*) dan kodon 13 (*wild type GGC*) dari ekson 1, dan pada sekitar 5% pada kodon 61 (*wild type CAA*) dari ekson 2. Tipe mutasi yang sering ditemukan adalah transisi G>A dan transversi G>T dan G>C.^{5,8}

Pemeriksaan adanya mutasi gen *KRAS* penting untuk menilai prognosis pasien kanker kolorektal. Pasien karsinoma kolorektal dengan mutasi *KRAS* menunjukkan prognosis yang lebih jelek.⁹

Disamping untuk mempelajari patogenesis dan prognosinya, pemeriksaan *KRAS* pada pasien kolorektal juga

penting dalam kaitan dengan terapi antibodi monoklonal anti *epidermal growth factor receptor* (EGFR). *Epidermal growth factor receptor signaling pathway* akan teraktivasi jika ada ikatan antara faktor pertumbuhan dengan reseptor permukaan (EGFR). *Kras* merupakan famili protein RAS yang terikat membran sel dan terlibat dalam salah satu jalur dari *EGFR signaling pathway*. Setelah protein RAS, kaskade berikutnya adalah aktivasi RAF, MEK, dan pada akhirnya MAPK yang selanjutnya mentransmisikan signal ekstrasel menuju di inti. Di inti akan terjadi aktivasi faktor transkripsi atau modifikasi

histon/kromatin, yang pada akhirnya akan mempengaruhi angiogenesis, proliferasi, apoptosis, diferensiasi, dan metastasis tumor.^{4,10}

Pada kira-kira 60% pasien karsinoma kolorektal metastatik ditemukan memiliki tumor dengan *wild type (normal) K RAS*.¹¹ Protein *Kras* normal (*wild type*) hanya teraktivasi dengan periode yang singkat, jika terdapat stimulasi EGFR oleh faktor pertumbuhan tertentu. Selanjutnya, akan terjadi signal *downstream* yang mengaktifkan faktor transkripsi tertentu dan mempengaruhi pembentukan protein.¹⁰ Pada pasien dengan *Wild type K ras protein*, memberikan respon terapi yang bagus terhadap terapi antibodi monoklonal anti-EGFR.

Sementara jika gen *K RAS* mengalami mutasi, akan terbentuk protein *K ras* mutan, protein yang teraktivasi secara permanen, meskipun tanpa adanya ikatan antara faktor pertumbuhan dengan reseptor di permukaan membran. *K RAS* mutan ini akan menimbulkan pertumbuhan dan penyebaran tumor yang terus menerus dan tak terkontrol. Pada pasien dengan mutasi *K RAS*, pemberian terapi antibodi monoklonal anti-EGFR tidak akan memberikan respon terapi.

Pada tahun 2009, *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mengajukan rekomendasi klinik bahwa semua pasien kanker kolorektal metastatik yang merupakan kandidat untuk terapi antibodi monoklonal anti-EGFR harus menjalani tes gen *K RAS*, dan pasien dengan mutasi *KRAS* tidak boleh mendapatkan terapi anti-EGFR sebagai bagian terapinya.¹²

RINGKASAN

Kanker kolorektal merupakan salah satu keganasan dimana mutasi *K RAS* sering

ditemukan. Mutasi yang sering dijumpai adalah pada kodon 12 dan 13 ekson 1 dari gen *KRAS*. Tes gen *KRAS* penting dilaksanakan pada pasien kanker kolorektal metastasis sebagai dasar pemberian terapi anti-EGFR dan menentukan prognosis pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, Lardon F, Vermorken J. A Review of The Most Promising Biomarkers in Colorectal Cancer: One Step Closer to Targeted Therapy. *The Oncologist*. 2010;15:699-731.
2. Departemen Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia, Ikatan Ahli Patologi Indonesia. Registrasi Kanker tahun 2007.
3. Rosai J. Gastrointestinal Tract-Large Bowel. Dalam: Rosai J. Rosai & Ackerman's, penyunting. *Surgical Pathology*. Edisi ke-10. Philadelphia: Saunders and Elsevier; 2011. H. 731-802.
4. Chang DZ, Kumar V, Ma Y, Li K, Kopetz S. Individualized Therapies in Colorectal Cancer: *KRAS* as a Marker for Response to EGFR-Targeted Therapy. *Journal of Hematology and Oncology*. 2009;2:18-25.
5. Shuangshoti S. *KRAS* Mutation Testing in Advanced Colorectal Cancers. *The Bangkok Medical Journal*. 2011;2:63-7.
6. Goranova, TE, Ohue M, Kato K. Putative Precursor Cancer Cells in Human Colorectal Cancer Tissue. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2:154-62.
7. Turner JR. *The Gastrointestinal Tract*. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, penyunting. *Robins & Cotran Pathology Basis of Disease*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders and Elsevier; 2010. h. 543-90.
8. Brink M, Goeij AF, Weijenberg MP, Roemen GM, Lentjes MH, Pachen MM, dkk. *KRAS* Oncogene Mutations in Sporadic Colorectal Cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*. 2003;24(4):703-10.
9. Colin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. The Prognostic Significance of *KRAS*, p53, and APC mutation in Colorectal Carcinoma. *Gut*. 2005;54:1283-6.
10. Saif MW, Shah M. *KRAS* Mutations in Colorectal Cancer: A Practice Changing Discovery. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2009;7(1):45-54.
11. Lang CH. Cetuximab plus FOLFIRI in 1st line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. QoL Analysis of Patients with *KRAS* wt Tumors in The CRYSTAL Trial. ECCO-15 ESMO-34, Abstract No. 6.078. 2009.
12. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, dkk. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for *KRAS* Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:2091-6.