

HUBUNGAN MUTASI GEN K-RAS TERHADAP RESPON TERAPI PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL DI RSUP PROF. DR. IGNG. NGOERAH TAHUN 2017-2019

Putu Arya Rahadi Bramantya¹, Ni Nyoman Ayu Dewi², Desak Made Wihandani², I Made Winarsa Ruma²

¹Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana²Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
e-mail: ararahadi91@gmail.com

ABSTRAK

Kanker kolorektal (KKR) adalah penyakit keganasan yang terjadi pada kolon (usus besar) atau rektum. Hal ini disebabkan karena rendahnya pola hidup sehat di negara-negara berkembang ini contohnya seperti Indonesia. Menurut data dari Globocan 2018 insiden terjadinya kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% yang menempati urutan ke-7 dari semua kanker. Di Indonesia, kanker kolorektal menempati urutan ke-enam kanker terbanyak setelah kanker payudara, serviks, paru-paru, hati dan nasofaring. Kenaikan yang tajam ini disebabkan oleh beberapa faktor baik dari peningkatan kemakmuran atau pergeseran arah cara makan orang barat yang lebih tinggi lemak dan rendah serat. Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar kanker kolorektal berasal dari polip adenoma sporadik, sisanya dapat muncul pada individu dengan kelainan genetik antara lain sindrom polyposis dan penyakit inflamasi usus¹.

Selain itu, menurut jalur kejadian terjadinya kanker (karsinogenesis), kanker kolorektal adalah jenis kanker yang paling banyak dipelajari dan digunakan sebagai model karsinogenesis dengan sekuens adenoma-karsinomanya. KKR usia muda mengikuti jalur instabilitas mikrosatelit, dan KKR sporadik terutama mengikuti jalur instabilitas kromosom. Kanker kolorektal ini juga dapat terjadi karena adanya mutasi pada gen tertentu yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Meskipun kanker ini disebut sebagai kasus multifaktorial namun dapat ditinjau secara molekuler bahwa kanker ini terjadi akibat mutasi pada gen *APC*, *K-ras*, *DCC*, *PIK3CA* dan *p53*².

K-RAS adalah salah satu gen yang paling sering ditemukan bermutasi di kasus kanker kolorektal. Gen K-RAS memiliki sekitar 30%-40% kontribusi terhadap pembentukan kanker kolorektal. Gen K-RAS dapat bermanfaat untuk tujuan terapi dan diagnosis. Banyaknya jenis mutasi yang terjadi dalam gen K-RAS dapat membuat gen ini menjadi penanda yang baik dalam mendeteksi atau memonitor perkembangan kanker kolorektal. Jika penelitian lebih lanjut dapat membuktikan bahwa terdapat hubungan antara mutasi genetik K-RAS dan respon terapi maka terapi spesifik untuk mutasi gen K-RAS dapat dikembangkan untuk pengobatan banyak pasien dengan mutasi gen ini⁵.

Kata kunci : Kanker kolorektal, gen RAS, K-RAS, mutasi K-RAS, respon terapi

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a malignancy that occurs in the colon (large intestine) or rectum. This is due to the low level of healthy lifestyles in developing countries, for example, Indonesia. According to data from Globocan 2018, the incidence of colorectal cancer in Indonesia is 12.8 per 100,000 adult population, with a mortality of 9.5%, which ranks 7th for all cancers. In Indonesia, colorectal cancer ranks as the sixth most common cancer after breast, cervical, lung, liver and nasopharyngeal cancer. This sharp increase is due to several factors either from increased affluence or a shift towards a higher-fat, lower-fiber western way of eating. Research shows that most colorectal cancers originate from sporadic adenoma polyps, the remainder may occur in individuals with genetic disorders, including polyposis syndrome and inflammatory bowel disease¹.

In addition, according to the path of occurrence of cancer (carcinogenesis), colorectal cancer is the type of cancer that is most widely studied and used as a model of carcinogenesis with its adenoma-carcinoma sequence. Early stage CRCs follows a microsatellite instability pathway, and sporadic CRCs mainly follow a chromosomal instability pathway. Colorectal cancer can also occur due to mutations in certain genes that cause uncontrolled cell growth. Although this cancer is referred to as a multifactorial case, it can be seen from a molecular point of view that this cancer occurs due to mutations in the APC, K-ras, DCC, PIK3CA and p53 genes².

K-RAS is one of the most frequently mutated genes found in colorectal cancer cases. The K-RAS gene has about 30%-40% contribution to the formation of colorectal cancer. The K-RAS gene can be useful for therapeutic and diagnostic purposes. The many types of mutations that occur in the K-RAS gene can make this gene a good marker in detecting or monitoring the development of colorectal cancer. If further research proves that there is a relationship between K-RAS genetic mutations and response to therapy, specific therapies for K-RAS gene mutations can be developed for the treatment of many patients with this gene mutation³.

Keywords : Colorectal cancer, RAS gene, K-RAS, K-RAS mutation, therapeutic response

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang berasal dari perkembangan sel tubuh yang tidak normal. Sel ini berkembang dengan tidak terkendali dan dapat menginvasi jaringan lainnya melalui aliran darah dan juga limfa. Prevalensi kejadian kanker saat ini berkembang dengan sangat pesat hingga menyebabkan kanker menjadi salah satu dari tujuh penyebab kematian di dunia.

Kanker kolorektal adalah penyakit keganasan yang terjadi pada kolon (usus besar) atau rektum. Hal ini disebabkan karena rendahnya pola hidup sehat di negara-negara berkembang ini contohnya seperti Indonesia. Menurut data dari Globocan 2018 insiden terjadinya kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% yang menempati urutan ke-7 dari semua kanker. Kanker kolorektal di Indonesia menempati urutan ke-enam kanker terbanyak setelah kanker payudara, serviks, paru-paru, hati dan nasofaring. Kenaikan yang tajam ini disebabkan oleh beberapa faktor baik dari peningkatan kemakmuran atau pergeseran arah cara makan orang barat yang lebih tinggi lemak dan rendah serat. Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar kanker kolorektal berasal dari polip adenoma sporadik, sisanya dapat muncul pada individu dengan kelainan genetik antara lain sindrom polyposis dan penyakit inflamasi usus¹

Kanker kolorektal ini juga dapat terjadi karena adanya mutasi pada gen tertentu yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Meskipun kanker ini disebut sebagai kasus multifaktorial namun dapat ditinjau secara molekuler bahwa kanker ini terjadi akibat mutasi pada gen *APC*, *K-ras*, *DCC*, *PIK3CA* dan *p53*². Onkogen RAS berperan dalam pertumbuhan dan berfungsi dalam beberapa kegiatan seluler contohnya seperti apoptosis, diferensiasi, dan proliferasi dari sel. Gen RAS memiliki 3 keluarga, yaitu N-RAS, H-RAS, dan K-RAS. Mutasi sering terjadi pada gen RAS. Salah satu dari 3 famili gen RAS yang bermutasi adalah gen K-RAS. K-RAS adalah salah satu gen yang paling sering ditemukan bermutasi di kasus

kanker kolorektal. Mutasi pada gen K-RAS terjadi dengan frekuensi sebesar (21,6%) sedangkan pada gen NRAS (8,0%), dan HRAS (3,3%)³.

Terganggunya gen K-RAS apabila terjadi mutase dapat menyebabkan terganggunya kemampuan sel untuk berubah dari posisi GTP aktif dan GDP tidak aktif⁴. Ketidakstabilan seperti ini dapat menyebabkan terganggunya proses proliferasi sel dan terjadinya kekebalan terhadap terapi yang diberikan . Contohd dari terapi yang diberikan seperti panitumumab dan cetuximab pada pengobatan kanker kolorektal.

Gen K-RAS dapat bermanfaat untuk tujuan terapi dan diagnosis. Banyaknya jenis mutasi yang terjadi dalam gen K-RAS dapat membuat gen ini menjadi penanda yang baik dalam mendeteksi atau memonitor perkembangan kanker kolorektal. Jika penelitian lebih lanjut dapat membuktikan bahwa terdapat hubungan antara mutasi genetik K-RAS dan respon terapi maka terapi spesifik untuk mutasi gen K-RAS dapat dikembangkan untuk pengobatan banyak pasien dengan mutasi gen ini⁵.

2. BAHAN DAN METODE

Tulisan ini merupakan hasil penelitian observasional analitik dengan rancangan cross sectional untuk menjelaskan karakteristik pasien penderita kanker kolorektal di RSUP Prof. dr. IGNG. Ngoerah tahun 2017-2019 dan menilai hubungan antara mutasi gen K-RAS dengan respon terapi.

Data yang didapat dari rekam medis dianalisis menggunakan program SPSS versi 26.0. Analisis data menggunakan analisis univariat dan bivariat, uji yang digunakan ada uji deskriptif analitik untuk analisis univariat dan uji chi-square untuk analisis bivariat. Uji deskriptif statistik digunakan untuk mengetahui persentase karakteristik pasien kanker kolorektal sedangkan uji chi-square digunakan untuk menguji apakah ada hubungan antara mutasi gen K-RAS dengan respon terapi pada pasien kanker kolorektal, dengan tingkat signifikansi $p < 0.05$. Kemudian apabila tampak adanya hubungan akan dianalisis dengan uji korelasi untuk mengetahui kuatnya hubungan.

Data yang diperoleh kemudian akan diolah secara manual, dianalisis secara deskriptif, dan disajikan dalam bentuk tabel, diagram atau grafik yang disertai penjelasan untuk menentukan karakteristik. Untuk mengetahui hubungan antara mutasi gen K-RAS dengan respon terapi pada pasien kanker kolorektal digunakan uji chi square dan data selanjutnya juga disajikan dalam bentuk tabulasi silang 3x2.

3. HASIL

3.1. Karakteristik Sampel

Sesuai dengan kriteria sampel pasien tercantum pada Bab 4, pasien kanker kolorektal yang tercatat di Departemen Patologi Anatomi RSUP Prof. dr. IGNG. Ngoerah pada tahun 2017-2019 dan dijadikan sampel untuk penelitian ini terdapat sebanyak 80 (delapan puluh) orang. Dari 80 orang tersebut, ternyata ada 2 orang pasien yang tidak lengkap datanya meliputi faktor risiko dan respon terapinya, sehingga hanya digunakan 78 data pasien yang lengkap. Data pasien yang diambil dan kemudian dikategorikan dalam usia, jenis kelamin, dan histologi diambil dari buku register Departemen Patologi Anatomi Prof. dr. IGNG. Ngoerah pada tahun 2017-2019.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Sanglah pada Tahun 2017-2019.

Karakteristik Dasar	N	%
Usia		
<50Tahun	20	25,6 %
≥50 Tahun	58	74,4 %
Total	78	100 %
Jenis Kelamin		
Laki-laki	45	57,7 %
Perempuan	33	42,3 %
Total	78	100 %
Faktor Risiko		
Merokok		
Ya	40	51,3 %
Tidak	38	48,7 %
Total	78	100 %
Faktor Risiko		
Alkohol		
Ya	10	12,8 %
Tidak	68	87,2 %
Total	78	100 %

Respon Terapi		
Baik	30	38,5 %
Buruk	48	61,5 %
Total	78	100 %
Lokasi		
Kanan	23	29,5 %
Kiri	55	70,5 %
Total	78	100 %

Berdasarkan Tabel 1, didapat bahwa untuk pasien kanker kolorektal pada tahun 2017-2019 di dominasi oleh pasien yang berumur diatas 50 tahun dengan jumlah pasien berumur dibawah 50 tahun sebesar 25,6% sedangkan pasien berumur diatas 50 tahun sebanyak 74,4%. Tabel 1 juga menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki cenderung lebih banyak mengidap kanker kolorektal dibanding jenis kelamin perempuan dengan persentase pada laki-laki sebesar 57,7% sedangkan pada perempuan sebesar 42,3%. Pada bagian faktor resiko juga dipaparkan bahwa pasien merokok cenderung mengidap kanker kolorektal dibanding pasien yang mengkonsumsi alkohol dengan persentase perokok sebesar 51,3% dan persentase pasien yang mengkonsumsi alkohol sebesar 12,8%.

Perempuan yang merokok tidak memiliki resiko yang signifikan terhadap perkembangan dari kanker kolorektal sementara pada laki-laki yang merokok ditemukan resiko kanker kolorektal yang lebih tinggi dibanding perempuan⁶. Faktor resiko kanker kolorektal lebih tinggi pada laki-laki yang mengkonsumsi alkohol dibanding perempuan yang mengkonsumsi alkohol⁶

Faktor risiko kanker kolorektal seperti riwayat merokok dan penggunaan alkohol jarang ditemukan pada pasien perempuan. Ini mungkin bagi sebagian besar pasien seorang wanita di mana biasanya kebiasaan merokok dan konsumsi Alkohol lebih rendah pada wanita daripada pria. Lokasi terjadinya kanker pada pasien juga beragam, posisi-posisi ini dikelompokkan menjadi kanan dan kiri dimana kanan merupakan lokasi pada sekum, kolon ascendens, hepatic flexure, dan kolon transversum 2/3 proximal. Lokasi kiri merupakan lokasi pada kolon transversum 1/3 distal, lienalis flexure, kolon descendens, sigmoid, dan rectum. Pada Tabel 1, tabel di dominasi oleh kanker dengan lokasi kanan yang menunjukkan angka 70,5 % dan pada lokasi kiri menunjukkan angka 29,5 %.

3.2. Hubungan Mutasi Gen K-RAS dengan Respon Terapi Pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Sanglah Tahun 2017-2019

Tabel 2. Penggolongan Respon Terapi pada Pasien Kanker Kolorektal dengan Mutasi KRAS di RSUP Sanglah pada Tahun 2017-2019

Lokasi Mutasi Gen K-RAS	Respon Terapi				Total
	Buruk		Baik		
	Progresif	Recurrent	Residive	Complete	
K-RAS Kodon 12	4	3	2	0	9
Kodon 13	2	1	1	1	5
Wildtype	8	15	14	27	66
Total	50 (64,1%)		28 (35,9%)		78 (100%)

Tabel 2. menjelaskan bahwa terdapat lebih banyak pasien dengan respon terapi yang buruk dengan persentase sebesar 64,1% dibanding dengan respon terapi yang baik yaitu sebesar 35,9%. Pemberian anti EGFR pada pasien kanker kolorektal hanya efektif jika diberikan pada pasien dengan gen K-RAS wildtype. Sebaliknya, apabila diberikan pada pasien yang menderita kanker kolorektal dengan mutasi gen K-RAS, terapi antibodi monoklonal EGFR tidak akan memberikan hasil yang signifikan⁷.

3.3. Uji Chi-Square Mutasi Gen K-RAS dengan Respon Terapi pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Sanglah pada Tahun 2017-2019

Tabel 3. Uji Chi-Square Mutasi Gen K-RAS dengan Respon Terapi pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Sanglah pada Tahun 2017-2019

Jenis Mutasi Gen KRAS		Respon Terapi			p
		Buruk	Baik	Total	
KRAS	Kodon 12	9	0	9	0,035
	Kodon 13	4	1	5	
	Wildtype	37	27	64	
Total		50	28	78	

Dari hasil uji chi square didapat hubungan yang bermakna antara jenis mutasi gen KRAS dan respon terapi dimana $p=0,035$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa antara jenis mutasi gen KRAS memang ada hubungannya dengan respon terapi. Hal ini didukung oleh hasil penelitian berikut, di mana ada studi klinis telah melaporkan perbedaan respon terhadap anti EGFR terapi pada pasien kanker kolorektal yang terbagi menurut status mutasi gen K-RAS. Pemberian anti EGFR (Cetuximab atau Panitumumab) secara monoterapi memberikan respon klinis

rata-rata sebesar 30% pada pasien yang memiliki gen K-RAS normal (total pasien 480)⁸.

Di lain pihak, pasien dengan mutasi gen K-RAS memberikan respon sekitar 3% saja dari total pasien 283. Pasien yang memiliki K-RAS normal rata-rata memberikan respon sebesar 43% dari total pasien 181 dibandingkan 11% pada pasien dengan mutasi gen KRAS dari total pasien 129 ketika anti EGFR dikombinasikan dengan kemoterapi (Ir inotecan, FOLFOX/5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, atau FOLFIRI) (Di Fiore *et.al.*, 2007)⁹.

4. PEMBAHASAN

Pada studi yang dilakukan sebelumnya¹⁰ disebutkan bahwa dari 335 pasien yang menjadi subjek penelitian, 81% merupakan perokok, 51% mengkonsumsi alkohol, dan 14% menggunakan keduanya. Merokok dan mengkonsumsi alkohol dikaitkan dengan timbulnya kanker kolorektal pada usia muda. 13 dari 332 pasien terdiagnosis kanker kolorektal di usia dibawah 50 tahun dan semuanya terpapar alkohol dan tembakau¹⁰.

Hubungan antara mantan perokok, frekuensi merokok, dan frekuensi inhalasi dengan resiko kanker kolorektal dengan gen K-RAS wildtype terlihat lebih kuat dibanding dengan resiko kanker kolorektal dengan gen K-RAS yang bermutasi. Mantan perokok berisiko lebih tinggi mengidap kanker kolorektal dengan gen K-RAS wildtype apabila dibandingkan dengan pasien yang tidak pernah merokok sama sekali. Pasien dengan frekuensi merokok tertinggi (>20 batang/hari) dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal dengan gen K-RAS wildtype¹¹.

Mutasi pada gen RAS akan menyebabkan perubahan susunan protein yang dihasilkan sehingga menyebabkan protein RAS (GTPase) selalu aktif. Sehingga menyebabkan terganggunya transduksi sinyal ekstraseluler yang menyebabkan terganggunya proliferasi sel. Mutasi yang sering terjadi pada jaringan kanker kolorektal pada gen K-RAS. Sebanyak 50% pasien kanker kolorektal, ditemukan adanya mutasi RAS dan ditemukan mutasi K-RAS sebesar 40% pada kasus mutasi RAS¹². Kodon 12, 13, 59 dan 61 merupakan kodon yang biasanya terlibat pada kasus mutasi K-RAS. Sekitar 85-90% mutasi K-RAS terjadi dalam ekson 2 yaitu pada kodon 12 dan 13². Mutasi pada gen K-RAS ini menyebabkan penyandian protein K-RAS yang selalu aktif yang berarti sel kanker yang memiliki mutasi K-RAS akan tetap berproliferasi. Transisi yang paling sering terjadi adalah transisi GGT menjadi GAT yang biasanya ditemukan pada kodon 12 yaitu asam amino glisin menjadi aspartat sedangkan pada kodon 13, perubahan yang paling sering terjadi adalah perubahan glisin (GGT) menjadi aspartat (GAT). Jenis mutasi ini sering ditemukan pada mutasi K-RAS pada kodon 13. Selanjutnya, substitusi GGT menjadi TGT adalah perubahan paling besar kedua yang sering

terjadi pada kodon 13 (G13C). Terakhir, perubahan dari GGT menjadi CGT, merupakan perubahan yang paling jarang terjadi pada mutasi kodon 13 (G13R). (Dewi, 2021). Mutasi pada kodon 13 menunjukkan overall survival yang lebih buruk apabila dibandingkan dengan KRAS wildtype pada pasien kanker kolorektal, tetapi menunjukkan overall survival yang mirip dengan pasien yang memiliki mutasi pada codon 12¹³.

Secara khusus, mutasi nukleotida DNA yang melibatkan G → A atau G → T dapat menyebabkan perubahan glisin menjadi asam amino lain awal. Residu glisin pada kodon 12 dan 13 ini mempengaruhi fungsi normal protein RAS. Penggantian glisin menjadi asam amino yang berbeda dapat menghasilkan GTPase yang terkunci dalam posisi aktif³. Hal ini menyebabkan transduksi signal ekstraseluler terganggu sehingga akan mengganggu proliferasi sel yang terjadi⁷. Sehingga terapi anti-EGFR tidak akan memberi efek yang maksimal.

Pasien yang resisten terhadap anti-EGFR secara seluler dapat melibatkan beberapa mekanisme, contohnya seperti rendahnya angka *copy* gen EGFR, rendahnya ekspresi Amphiregulin dan Epiregulin, terjadinya perubahan pada gen EGFR (S492R), mutasi pada gen RAS, mutasi gen BRAF (V600E), mutasi gen PIK3CA pada ekson 20, hilangnya tumor supresor fosfat dan tensin homolog, fosforilasi dari STAT3, amplifikasi MET yang menyebabkan adanya gen MET lain yang dapat mengirimkan sinyal pertumbuhan sel berlebih, amplifikasi HER2 yang mekanismenya sama dengan amplifikasi MET, berubahnya VEGF/VEGFR ataupun EMT (epithelial-to-mesenchymal transition). Semua kegiatan ini dapat berjalan bersamaan atau dengan sendirinya yang berakibat terhambatnya aktivitas dari obat anti-EGFR.

Pada pasien dengan K-RAS wildtype, penanganan dengan cetuximab menunjukkan perbaikan yang signifikan secara keseluruhan dibanding dengan pasien dengan K-RAS yang bermutasi¹⁴.

Penelitian sebelumnya melibatkan pasien yang didiagnosis kanker kolorektal dengan status K-RAS sebanyak 427 orang yang dimana K-RAS yang bermutasi ditemukan pada 43% pasien. Respon terapi pada grup K-RAS wildtype menunjukkan respon baik yang lebih banyak dibandingkan dengan respon baik pada grup dengan gen K-RAS yang bermutasi. Respon terapi panitumumab pada pasien dengan wildtype K-RAS menunjukkan angka 17% sedangkan pada pasien dengan mutasi K-RAS adalah 0%. Oleh karena itu, status gen K-RAS harus dipertimbangkan dalam memberi terapi panitumumab kepada pasien kanker kolorektal¹⁵. Hal tersebut menunjukkan bahwa mutasi yang terjadi pada gen KRAS membuat pasien resisten terhadap terapi konvensional, sehingga dibutuhkan kombinasi terapi yang baru. Begitu pula terhadap respon terapi di mana pasien-pasien dengan mutasi gen KRAS memiliki respon

terapi yang lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien KRAS normal.

5. SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian diatas, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan respon terapi antara pasien dengan mutasi gen K-RAS dan pasien dengan gen K-RAS wildtype di RSUP Prof. Dr. IGNG. Ngoerah pada tahun 2017 - 2019. Dapat dilihat pada tabel 3, hasil uji chi square menunjukkan hubungan yang bermakna antara jenis mutasi gen KRAS dan respon terapi dimana $p=0,035$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa antara jenis mutasi gen KRAS memang ada hubungannya dengan respon terapi. Hal ini didukung oleh hasil penelitian-penelitian sebelumnya di mana ada studi klinis telah melaporkan perbedaan respon terhadap anti EGFR terapi pada pasien kanker kolorektal.

Hal tersebut menunjukkan bahwa mutasi yang terjadi pada gen KRAS membuat pasien resisten terhadap terapi konvensional, sehingga dibutuhkan kombinasi terapi yang baru. Begitu pula terhadap respon terapi di mana pasien-pasien dengan mutasi gen KRAS memiliki respon terapi yang lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien KRAS normal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada dokter pembimbing, orang tua, dan pihak-pihak lainnya yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA.

1. Habib, Hadiki. (2013). Skrining Kanker Kolorektal : Kapan, Bagaimana dan Untuk Siapa ? Medika. 39.
2. Suksmarini, N.M.P.W., Dewi, N.N.A., Sumadi, I.W.J. (2018). Metilasi DNA dalam Perkembangan Kanker Kolorektal. *Intisari Sains Medis* 9(2): 124-130.
3. Arrington, A.K., Heinrich, E.L., Lee, W., Duldulao, M., Patel, S., Sanchez, J., Garcia-Aguilar, J., dan Kim, J. 2012. Prognostic and predictive roles of K-RAS mutation in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 12153-12168.
4. Chetty, R. dan Govender, D. 2013. Gene of the month: K-RAS. *J Clin Pathol.* 0, 1-3.
5. Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., Yan, H., Gazdar, A., Powell, S., Riggins, G., Willson, J., Markowitz, S., Kinzler, K., Vogelstein, B. and Velculescu, V., (2004). High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers. *Science*, 304(5670), pp.554-554.
6. Cho S, Shin A, Park SK, Shin HR, Chang SH, Yoo KY. Alcohol Drinking, Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Cancer in the Korean Multi-

- center Cancer Cohort. *J Cancer Prev.* 2015;20(2):147-152.
doi:10.15430/JCP.2015.20.2.147
7. Nagara
 8. Raponi M, Winkler H, Dracopoli NC. KRAS mutations predict response to EGFR inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:413-8.
 9. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *British Journal of cancer* 2007; 96:1166-9.
 10. Acott, A.A. *et al.* (2008) "Association of Tobacco and alcohol use with earlier development of colorectal cancer: Should we modify screening guidelines?," *The American Journal of Surgery*, 196(6), pp. 915–919. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.033>.
 11. Weijenberg, M.P. *et al.* (2008) "Cigarette smoking and K-RAS oncogene mutations in sporadic colorectal cancer: Results from the Netherlands Cohort Study," *Mutation Research/Genetik Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 652(1), pp. 54–64. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.12.008>.
 12. Zhao B, Wang L, Qiu H, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(3):3980-4000. doi:10.18632/oncotarget.14012
 13. Kwak, M.S. *et al.* (2017) "Prognostic value of Kras codon 13 gene mutation for overall survival in colorectal cancer," *Medicine*, 96(35). Available at: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007882>.
 14. Karapetis, C.S. *et al.* (2008) "K-ras mutations and benefit from Cetuximab in advanced colorectal cancer," *New England Journal of Medicine*, 359(17), pp. 1757–1765. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804385>.
 15. Amado, R.G. *et al.* (2008) "Wild-type K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, 26(10), pp. 1626–1634. Available at: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.7116>.

