

Artikel Review

Profil Molekuler dan Gambaran Klinis Karsinoma Kolorektal pada Pasien Geriatri: Tinjauan Komprehensif

Molecular Profile and Clinical Features of Colorectal Carcinoma in Geriatric Patients: A Comprehensive Review

Bayu Perkasa Rosari^{1,6*}, Dyonesia Ary Harjanti^{1,6}, Riki Tenggara^{2,6}, Sem Samuel Surja³, Ferbian Milas Siswanto⁴, Chris Kusuma⁵, Eveline Lee⁵, Joseph Nicholas Limanto⁵

¹ Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

³ Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

⁴ Departemen Biokimia dan Kimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

⁵ Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

⁶ Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

* Email korespondensi: bayu.rosari@atmajaya.ac.id

Abstrak

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu keganasan pada kolon dan rektum dengan tingkat insidensi serta mortalitas yang tinggi. Pasien geriatri merupakan populasi yang rentan dan memiliki prevalensi kejadian karsinoma kolorektal yang lebih tinggi dibanding usia yang lebih muda. Perubahan profil molekuler berperan penting dan menjadi dasar karsinogenesis karsinoma kolorektal, serta menjadi landasan untuk pengembangan terapi berbasis target. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menyajikan data epidemiologi terkini, gambaran klinis, serta pendekatan tatalaksana karsinoma kolorektal pada populasi geriatri. Berdasarkan penelusuran dan tinjauan literatur, ditemukan beberapa variasi profil molekuler pada pasien geriatri dengan prevalensi karsinoma kolorektal yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia muda, dengan distribusi yang bervariasi berdasarkan jenis kelamin. Perubahan profil molekuler tersebut berkontribusi terhadap proses perkembangan dan patologi karsinoma kolorektal. Secara klinis, manifestasi yang muncul pada pasien geriatri umumnya bersifat tidak spesifik dan serupa dengan gambaran klinis pada populasi umum. Metode skrining dan diagnostik dipilih sesuai dengan indikasi klinis dan ketersediaan fasilitas, dengan beberapa modalitas yang masih dalam tahap pengembangan. Pendekatan tatalaksana berbasis profil molekuler telah mulai diterapkan pada beberapa kasus karsinoma kolorektal, meskipun sebagian besar strategi terapi target dan identifikasi variasi genetik masih terus dikembangkan untuk meningkatkan luaran klinis dan prognosis pasien.

Kata kunci: karsinoma kolorektal, geriatri, profil molekuler, mutasi gen, terapi

Diterima: 16 Maret 2026

Disetujui: 22 Mei 2026

Publikasi : 29 Mei 2026

Sitasi : B. P. Rosari, D. A. Harjanti, R. Tenggara, S. S. Surja, F. M. Siswanto, C. Kusuma, E. Lee, J. N. Limanto, "Profil Molekuler dan Gambaran Klinis Karsinoma Kolorektal pada Pasien Geriatri: Tinjauan Komprehensif", *J. Sains. Kes.*, vol. 7, no. 2, pp.150-159, Mei 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i2.1049

Copyright : © 2026, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License

target



Abstract

Colorectal carcinoma is a malignancy of the colon and rectum with high incidence and mortality rates. The geriatric population represents a vulnerable group with a higher prevalence of colorectal carcinoma compared with younger individuals. Molecular profile alterations play an important role in colorectal carcinogenesis and serve as the basis for the development of targeted therapies. This literature review aims to present current epidemiological data, clinical features, and management approaches for colorectal carcinoma in the geriatric population. Based on a systematic literature search and analysis, several molecular profile variations have been identified in geriatric patients, who show a higher prevalence of colorectal carcinoma than younger populations, with distribution varying by sex. These molecular alterations contribute to the development and pathological processes of colorectal carcinoma. Clinically, manifestations in geriatric patients are generally nonspecific and similar to those in the general population. Screening and diagnostic methods are selected according to clinical indications and the availability of healthcare resources, with several diagnostic modalities still being developed. Management strategies based on molecular profiling have been applied in some cases, although most targeted therapy strategies and genetic variation identification are still being developed to improve clinical outcomes and patient prognosis.

Keywords: colorectal carcinoma, geriatric, molecular profile, gene mutation, targeted therapy

1 Pendahuluan

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan kasus keganasan ketiga tersering di dunia dan penyebab kematian kedua akibat keganasan secara global [1]. Beban penyakit ini semakin meningkat seiring bertambahnya populasi lanjut usia (lansia), yang merupakan kelompok dengan risiko tertinggi. Di banyak negara berpenghasilan menengah ke bawah, peningkatan insidensi KKR terutama terlihat pada kelompok usia di atas 60 tahun [2].

Sejalan dengan peningkatan populasi geriatri, American Society of Clinical Oncology (ASCO) mendefinisikan pasien geriatri dengan KKR sebagai individu berusia ≥ 65 tahun. [3]. American Cancer Society juga memperkirakan bahwa sekitar 56% kasus KKR terjadi pada usia ≥ 65 tahun [4]. Secara umum, KKR lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan. Data klinikopatologis di Indonesia menunjukkan bahwa sebagian besar pasien lansia terdiagnosis pada rentang usia 56–70 tahun, dengan kecenderungan peningkatan kasus dari waktu ke waktu [5].

KKR pada usia lanjut menunjukkan profil molekuler yang berbeda dibandingkan pasien usia lebih muda (≤ 60 tahun). Salah satu temuan utama adalah meningkatnya proporsi tumor dengan defisiensi *mismatch repair* (dMMR), terutama pada perempuan dan pasien usia > 60 tahun, bahkan lebih signifikan pada usia > 80 tahun. Pada kelompok usia ≥ 80 tahun, hampir setengah pasien perempuan ($\pm 48\%$) menunjukkan tipe dMMR, sedangkan pada laki-laki hanya sekitar 10% [6]. Kehilangan ekspresi protein MMR terutama *MLH1* dan *PMS2* lebih sering ditemukan pada tumor dengan diameter ≥ 5 cm. Selain itu, pada KKR usia lanjut dengan status dMMR, mutasi *BRAF p.V600E* ditemukan dalam proporsi yang tinggi ($\pm 67\%$). Temuan ini menunjukkan bahwa jalur serrated pathway berperan dominan dalam patogenesis KKR pada populasi geriatri [7].

Mutasi *BRAF p.V600E* lebih banyak dijumpai pada perempuan dan pasien usia lanjut. Secara molekuler, kelompok usia lanjut lebih sering menunjukkan kombinasi dMMR/*BRAF* positif/*APC* negatif, dMMR/*BRAF* negatif/*APC* negatif, dan pMMR/*BRAF* positif/*APC* negatif. Pola ini mencerminkan dominasi jalur *serrated pathway* pada KKR usia lanjut, dengan keterlibatan mutasi *BRAF* yang lebih menonjol dibandingkan kelompok usia muda [6]. Dari sisi mutasi gen lain, *KRAS*

merupakan mutasi yang paling sering ditemukan pada pasien usia lanjut dibandingkan *NRAS*, *BRAF*, dan *PIK3CA*. Namun, mutasi *BRAF* memiliki korelasi klinikopatologis yang khas, termasuk lokasi tumor dan status imunohistokimia tertentu [7].

Pada KKR metastatik, karakteristik molekuler menunjukkan kecenderungan yang khas pada kelompok usia lanjut. Ekspresi *HER2* positif lebih sering ditemukan pada laki-laki ($\pm 72\%$) dan pada pasien usia >50 tahun ($\pm 92\%$), menunjukkan dominasi pada kelompok usia lebih tua dan jenis kelamin laki-laki. Sementara itu, ekspresi *PD-L1* positif juga sedikit lebih banyak pada laki-laki ($\pm 58-59\%$) dibandingkan perempuan ($\pm 41-42\%$), meskipun perbedaannya tidak terlalu mencolok. Ekspresi *PD-L1* diketahui berkaitan dengan mutasi *BRAF* dan lebih sering ditemukan pada tumor yang berlokasi di kolon kanan [8].

2 Metodologi Review

Tinjauan literatur ini dilakukan melalui pencarian pada berbagai sumber ilmiah yang tepercaya. Penelusuran literatur dilakukan pada basis data terindeks global dan nasional, seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dengan rentang tahun publikasi dari 2016 hingga 2026 untuk menyediakan konteks historis dan memastikan perkembangan studi terkini yang relevan secara klinis. Pilihan kata kunci yang digunakan dalam pencarian ini meliputi: "*colorectal neoplasms*", "*colorectal carcinoma*", "*elderly*", "*geriatric*", "*older adults*", "*molecular*", "*KRAS*", "*BRAF*", "*MSI*", "*dMMR*", "*mutation*", "*biomarkers*", "*pathogenesis*", "*carcinogenesis*", "*mechanism*", "*clinical features*", "*symptoms*", "*presentation*", "*diagnosis*", "*screening*", "*colonoscopy*", "*biopsy*", "*imaging*", "*treatment*", "*therapy*", "*targeted therapy*", dan "*surgery*". Literatur yang dianalisis meliputi artikel review, studi penelitian asli (kohort dan klinis), tinjauan sistematis, serta meta-analisis yang relevan dengan topik ini. Kriteria inklusi mencakup publikasi berbahasa Inggris dan Indonesia yang membahas profil molekuler, gambaran klinis, faktor usia lanjut, diagnosis, dan aspek terapi dari KKR pada pasien geriatri. Kriteria eksklusi mencakup artikel yang tidak tersedia dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, Data dari literatur yang terkumpul kemudian diolah dan dianalisis secara kualitatif untuk mengidentifikasi pola tren, hambatan diagnosis, serta implikasi klinisnya. Pendekatan metodologi ini menjamin bahwa tinjauan yang disajikan didukung landasan ilmiah yang kuat serta relevan dengan praktik onkologi geriatri.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Profil Molekuler

Pemahaman terhadap patogenesis karsinoma kolorektal telah berkembang hingga perubahan kompleks molekuler, khususnya secara genetik dan epigenetik, dengan pendorong utama meliputi mutasi pada proto-onkogen, seperti *KRAS*, *BRAF*, dan gen supresor tumor, seperti *MMR* yang menghasilkan MSI [9]-[11]. Secara umum, KKR melibatkan tiga jalur molekuler utama yang terdiri dari ketidakstabilan kromosom (CIN), fenotip metilasi pulau CpG (CIMP), dan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) [12]. Perubahan-perubahan secara molekuler ini berkontribusi pada proses karsinogenesis dengan menimbulkan fungsi seluler abnormal, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, menghindari apoptosis, dan meningkatkan potensi metastasis [13].

Perkembangan KKR meliputi proses inisiasi, promosi, dan progresi [12], [14]-[16]. Inisiasi melibatkan kerusakan genetik yang ireversibel sehingga epitel mukosa intestinal mengalami kerentanan terhadap transformasi neoplastik [14]-[16]. Tahap ini umumnya disebabkan oleh mutasi awal pada gen suppressor tumor atau proto-onkogen. Sel neoplastik yang terinisiasi akan dipromosikan untuk berproliferasi sehingga terjadi karsinogenesis, yakni pertumbuhan abnormal [12], [15], [16]. Sementara itu, progresi adalah proses transisi sel neoplastik jinak menjadi ganas melalui perubahan epigenetik dan genetik tambahan, memperoleh sifat agresif serta potensi metastasis [12], [15]. Pada kolon dan rektum, sel neoplastik jinak umumnya disebut sebagai adenoma, sedangkan sel neoplastik ganas dikenal sebagai karsinoma [12], [17].

Patogenesis molekuler KKR melibatkan jalur utama CIN, yang bertanggung jawab atas 65-70% kasus, serta jalur MSI dan CIMP [12], [15]. Jalur CIN paling sering memengaruhi gen *APC*, *TP53*, dan *KRAS*, memicu inisiasi perkembangan adenoma-karsinoma melalui aktivasi onkogen atau inaktivasi gen supresor tumor yang menyebabkan transformasi ganas. Aktivasi onkogenik mutasi *KRAS* merupakan salah satu alterasi genetik paling prevalen pada KKR, dengan insidensi mencapai 30-50% dari keseluruhan kasus [18]. Mutasi ini menghambat diferensiasi sel, serta mempromosikan proliferasi dan kelangsungan hidup sel melalui aktivasi konstitutif jalur sinyal RAS-RAF-MAPK [19].

Jalur CIMP mewakili mekanisme epigenetik yang memiliki prevalensi sebesar 15% pada kasus KKR, ditandai oleh hipermetilasi pulau CpG promoter gen seperti *MLH1* yang merupakan gen supresor tumor. Hipermetilasi tersebut mengganggu sistem *MMR* sehingga memicu MSI [19]. Jalur ini juga seringkali terlibat dengan mutasi *BRAF*, khususnya V600E, terutama pada KKR dengan lesi serrata [20]. Mutasi *BRAF V600E* menghasilkan kinase *BRAF* yang aktif secara konstitutif, sehingga menyebabkan aktivasi jalur *MAPK* secara berlebihan dan mempromosikan pertumbuhan serta kelangsungan hidup sel [21].

Jalur MSI ditimbulkan oleh kerusakan pada *MMR*, yang bertanggung jawab memperbaiki kesalahan selama replikasi DNA. Ketika sistem *MMR* mengalami defisiensi, atau disebut d*MMR*, terjadi akumulasi kesalahan pada sekuens DNA repetitif pendek yang disebut mikrosatelit, sehingga menyebabkan mutasi frameshift pada gen kritis. Ketidakstabilan genomik ini, yang disebut *MSI-high* (*MSI-H*), menyumbang sekitar 10-15% KKR sporadis [19]. Studi juga menunjukkan insidens *MSI-H* yang lebih tinggi pada pasien KKR lanjut usia [22].

3.2 Gambaran Klinis

Perkembangan progresif dari KKR dapat menimbulkan manifestasi klinis yang beragam. Pada populasi geriatri, keluhan yang paling sering dilaporkan meliputi nyeri perut, anemia, perdarahan rektum, perubahan pola defekasi, serta penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan [23]. Gejala saluran pencernaan lainnya, seperti diare, tenesmus, dan benjolan abdomen, relatif lebih jarang ditemukan. Perdarahan rektum dapat berkontribusi terhadap anemia, khususnya anemia defisiensi besi, karena kehilangan darah yang kronis [15], [23], [24]. Pasien dengan KKR sisi kiri relatif lebih sering mengalami perdarahan rektum serta perubahan pola defekasi, terutama yang berkaitan dengan obstruksi saluran cerna [25], [26]. Selain itu, gejala non spesifik, seperti penurunan nafsu makan, dapat menjadi indikator klinis yang perlu diperhatikan dalam proses diagnostik. Gejala-gejala KKR geriatri yang samar ini berbeda dengan gejala pada pasien yang lebih muda, yang umumnya mengalami BAB berdarah maupun nyeri/kram perut [15], [23], [24].

Diagnosis KKR diawali dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang komprehensif, terutama terkait keluhan utama, faktor risiko, dan riwayat kanker dengan kolorektal keluarga [15]. Skrining awal pada individu dengan kecurigaan KKR dapat dilakukan *Fecal Occult Blood Test* (FOBT). Pemeriksaan ini dapat dibagi menjadi metode berbasis guaiak (*guaiac-based FOBT/gFOBT*) dan metode imunokimia (*fecal immunochemical test/FIT*). *gFOBT* mendeteksi aktivitas peroksidase hemoglobin melalui perubahan kromogenik dan *FIT* menggunakan antibodi yang spesifik terhadap hemoglobin manusia [15], [27]. Sebagai alternatif, pemeriksaan DNA dan RNA feses untuk mendeteksi perubahan molekuler mempunyai tingkat deteksi yang tinggi. Namun, konsistensi hasil masih bervariasi dan dapat menghasilkan positif palsu yang lebih banyak dibanding *FIT*. [28].

FIT dilaporkan memiliki sensitivitas sekitar 92% dan spesifisitas 87%, sehingga dinilai lebih unggul dibandingkan dengan *gFOBT* [27]. Keunggulan tersebut berkaitan dengan sifat *FIT* yang spesifik terhadap hemoglobin manusia, sehingga tidak memerlukan pembatasan diet sebelum pemeriksaan. Kondisi tersebut meningkatkan partisipasi dan akurasi deteksi, sehingga menghasilkan hasil positif palsu dan negatif palsu yang relatif lebih rendah, serta menurunkan kebutuhan tindak lanjut berupa kolonoskopi yang tidak diperlukan. Namun, metode imunokimia pada *FIT* menyebabkan biaya pemeriksaan relatif lebih tinggi, sehingga perlu pertimbangan dalam program skrining dengan sumber daya terbatas [29].

Kolonoskopi merupakan standar emas dalam diagnosis KKR [15], [27]. Selain modalitas diagnosis, kolonoskopi dapat digunakan sebagai metode skrining yang direkomendasikan mulai dari usia 45 tahun [30]. Kolonoskopi mempunyai sensitivitas 93-94% dan spesifitas hingga 99%, serta kemampuan untuk mengambil sampel biopsi untuk konfirmasi secara histopatologi [15], [27].

Sebuah studi skrining di Indonesia menemukan 16,7% individu yang menunjukkan FIT positif, dan dari 26 individu yang menjalani skrining kolonoskopi lanjutan, lima individu terdiagnosis KKR. Hasil skrining tersebut menunjukkan tingkat deteksi polip (PDR) sebesar 30,8% dan tingkat deteksi adenoma (ADR) sebesar 26,9% [31].

Pada kasus dengan dugaan metastasis, diagnosis harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi, disertai penentuan stadium dengan pencitraan radiologi. Pemeriksaan histopatologi dan profil molekuler direkomendasikan untuk menentukan terapi lini pertama yang sesuai. Penentuan stadium kanker dilakukan dengan *computed tomography* (CT) kontras toraks–abdomen–pelvis, *magnetic resonance imaging* (MRI), dan *fluorodeoxyglucose positron emission tomography* (FDG-PET) scan pada indikasi tertentu [32].

Modalitas lain, seperti CT kolonografi (CTC), endoskopi kapsul kolon (CCE), dan kadar serum *carcinoembryonic antigen* (CEA), dapat dipertimbangkan sebagai alternatif dalam skrining atau evaluasi tambahan. CTC bersifat cepat dan mudah untuk dilakukan, serta memiliki sensitivitas dan spesifitas yang mendekati kolonoskopi. Namun, tes tersebut memiliki keterbatasan dalam mendeteksi polip < 8 mm [15], [27]. CCE mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang cukup baik dan relatif aman, meskipun bukti kualitas untuk deteksi dini masih terbatas [15]. Pemeriksaan kadar serum CEA tidak direkomendasikan sebagai alat diagnostik utama karena sensitivitas dan spesifitas yang bervariasi, tetapi berperan dalam alat pemantauan respons terapi dan prognosis dari pasien yang menjalani kemoterapi [15], [27].

CTC dengan kontras dapat memiliki sensitivitas 85-91% dan spesifitas 88-98% dalam mendeteksi KKR, terutama pada lesi berukuran >10 mm. Meskipun akurasi yang terbatas dalam mendeteksi metastasis nodus limfatik, CTC dapat menjadi alternatif yang relatif cepat dengan ketepatan deteksi yang mirip dibandingkan kolonoskopi [33]. CCE juga dilaporkan untuk memiliki akurasi yang mendekati CTC dan kolonoskopi, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai modalitas deteksi lainnya. Pada ukuran polip 6-10 mm, CCE menunjukkan sensitivitas dan spesifitas yang relatif baik (79-96% dan 84-97%). Tingkat deteksi polip pada CCE bervariasi (24-74%), dengan keterbatasan kebutuhan persiapan usus yang optimal serta risiko perekaman yang tidak lengkap karena daya baterai kapsul yang tidak mencukupi [34].

Berbagai biomarker lainnya seperti *circulating tumor DNA* (ctDNA), mikroRNA, protein dalam eksosom sel KKR, biomarker terkait mikrobiota usus, serta status gen tumor masih dalam tahap pengembangan sebagai alat deteksi dini dan penanda prognostik. Perkembangan teknologi berbasis nanoteknologi dan mikrofluida juga masih dalam pengembangan dalam peningkatan akurasi deteksi dini KKR [15], [27].

3.3 Tatalaksana dan Prognosis

Tatalaksana KKR didasarkan pada stadium diagnosis menurut klasifikasi TNM. Di Indonesia, stadium I-III umumnya ditangani dengan pembedahan yang dapat dikombinasikan dengan terapi neoadjuvan dan/atau terapi adjuvan. Regimen kemoterapi yang biasa dilakukan berupa 5-FU, capecitabine, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX), atau *capecitabine* + oxaliplatin (CapeOX). Teknik pembedahan yang dilakukan dapat berupa eksisi lokal, seperti total mesorectal excision, maupun *wide surgical resection*, bergantung pada lokasi dan stadium tumor [35].

Suatu studi menemukan bahwa pasien berusia lebih dari 80 tahun, memiliki angka median harapan hidup 26,3 bulan, lebih rendah dibandingkan pasien berusia 65–75 tahun yang mencapai 39,7 bulan. Perbedaan ini diduga berkaitan dengan keterbatasan pasien usia lanjut dalam menoleransi regimen terapi yang lebih agresif, termasuk kemoterapi maupun radioterapi. Selain itu, penerapan

skrining kolonoskopi yang lebih selektif pada populasi berusia di atas 75 tahun juga berpotensi berkontribusi terhadap keterlambatan diagnosis [36].

Tatalaksana dan prognosis KKR saat ini semakin ditentukan oleh karakteristik molekuler tumor, bukan hanya stadium klinis. Secara umum, pada stadium II–III terapi standar masih berupa kemoterapi adjuvan berbasis fluoropirimidin seperti FOLFOX atau FOLFIRI, sedangkan pada stadium metastatik digunakan kombinasi kemoterapi dengan terapi target (anti-EGFR atau anti-VEGF). Namun, efektivitas terapi dan luaran klinis sangat dipengaruhi oleh sub tipe molekuler, terutama berdasarkan klasifikasi intrinsic subtype dan Consensus Molecular Subtypes (CMS) [37].

Pada sub tipe intrinsik, tipe A (epitel *dMMR/MSI-H*) ditandai oleh instabilitas mikrosatelit tinggi, sering disertai mutasi *BRAF* dan fenotipe CIMP positif. Sub tipe ini umumnya memiliki prognosis lebih baik pada stadium awal dibandingkan tumor dengan mikrosatelit stabil (MSS), dengan *disease-free survival* (DFS) yang lebih baik, tetapi tidak selalu memperoleh manfaat signifikan dari kemoterapi berbasis 5-FU pada kasus sporadik. Sebaliknya, tipe B (epitel proliferasif, umumnya MSS dan *BRAF wild-type*) merupakan sub tipe tersering dengan aktivitas proliferasif tinggi dan instabilitas kromosom (CIN), memiliki prognosis sedang hingga kurang baik, namun masih merespons kemoterapi konvensional. Tipe C (mesenkimal) menunjukkan aktivasi epithelial-mesenchymal transition (EMT), komponen stroma tinggi, dan resistensi terhadap kemoterapi adjuvan, sehingga dikaitkan dengan prognosis paling buruk [37].

Berdasarkan penelitian Guo (2023), prognosis KKR metastatik (mCRC) sangat dipengaruhi oleh profil molekuler tumor. Mutasi somatik tunggal pada gen *BRAF* atau *RBM10* berkaitan dengan *progression-free survival* (PFS) yang lebih pendek, sehingga menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Ko-mutasi *KRAS/AMER1* atau *KRAS/APC* juga lebih sering ditemukan pada kasus metastatik dan berhubungan dengan PFS yang tidak menguntungkan serta tidak memberikan manfaat terhadap terapi bevacizumab. Selain itu, sebagian kecil pasien memiliki alterasi germline pada jalur *DNA damage repair* (DDR), dan beberapa di antaranya mengalami *secondary-hit events*, yang dapat meningkatkan ketidakstabilan genetik tumor dan memperburuk perjalanan penyakit [13].

Dari sisi imunologi, tumor dengan MSI-H dan beban insersi/delesi yang tinggi cenderung lebih imunogenik dan berpotensi merespons imunoterapi dengan lebih baik. Sebaliknya, mutasi *polymerase epsilon* dengan *tumor mutation burden* (TMB) sangat tinggi justru menunjukkan respons imun yang relatif lebih rendah. Secara keseluruhan, variasi genetik dan interaksi dengan sistem imun ini menjelaskan perbedaan prognosis pada mCRC dan menegaskan pentingnya pemeriksaan molekuler dalam stratifikasi risiko pasien [13].

4 Kesimpulan

KKR merupakan salah satu keganasan dengan insidensi dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia dengan prevalensi yang meningkat pada populasi geriatri. Pasien usia lanjut memiliki karakteristik biologis dan klinis yang khas dibandingkan kelompok usia yang lebih muda. Secara molekuler, KKR pada populasi geriatri lebih sering berkaitan dengan perubahan molekuler pada jalur MSI, CIMP serta mutasi gen tertentu seperti *KRAS* dan *BRAF* yang berperan dalam proses karsinogenesis melalui aktivasi jalur proliferasi sel dan gangguan mekanisme perbaikan DNA. Variasi profil molekuler tersebut juga berkontribusi terhadap heterogenitas karakteristik tumor serta perbedaan respons terhadap terapi.

Secara klinis, manifestasi KKR pada pasien geriatri umumnya bersifat tidak spesifik dan serupa dengan populasi umum, seperti nyeri perut, perdarahan rektum, anemia, perubahan pola defekasi, dan penurunan berat badan. Diagnosis ditegakkan melalui pendekatan bertahap yang meliputi skrining awal, seperti *fecal immunochemical test* (FIT) atau *fecal occult blood test* (FOBT), diikuti pemeriksaan definitif dengan kolonoskopi dan konfirmasi histopatologi. Modalitas pencitraan dan pemeriksaan biomarker tambahan juga berperan dalam penentuan stadium serta evaluasi metastasis.

Tatalaksana KKR pada pasien geriatri umumnya didasarkan pada stadium penyakit menurut klasifikasi TNM dengan pembedahan sebagai terapi utama pada stadium awal hingga lokal lanjut, serta

kombinasi kemoterapi dan terapi target pada stadium lanjut atau metastatik. Perkembangan pendekatan terapi berbasis profil molekuler semakin berperan dalam menentukan strategi pengobatan yang lebih individual dan efektif. Namun, prognosis pada pasien geriatri sering kali dipengaruhi oleh faktor usia, komorbiditas, toleransi terhadap terapi serta karakteristik molekuler tumor.

Tabel 1 Perbandingan Profil Molekuler, Gambaran Klinis, serta Tatalaksana dan Prognosis Karsinoma Kolorektal pada Kelompok Geriatri dan Non-Geriatri

Karakteristik	KKR geriatri	KKR non-geriatri
Profil Molekuler	Insidensi <i>MSI-high</i> / dMMR yang lebih tinggi.	Umumnya memiliki status MSS (<i>microsatellite stable</i>) / pMMR
Gambaran Klinis	Gejala lebih samar, seperti lelah/lesu karena anemia atau penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan.	Gejala lebih nyata, berupa BAB berdarah atau nyeri/kram perut.
Tatalaksana dan Prognosis	Toleransi yang lebih rendah pada regimen yang agresif, termasuk kemoterapi maupun radioterapi, berakibat pada prognosis (angka kesintasan) yang lebih buruk.	Tatalaksana yang agresif yaitu berupa pembedahan dan kemoterapi neoadjuvan. Prognosis (angka kesintasan) lebih baik ketimbang pasien berusia lanjut.

Dengan demikian, pemahaman yang lebih mendalam mengenai profil molekuler dan karakteristik klinis KKR pada populasi geriatri sangat penting untuk meningkatkan akurasi diagnosis, optimalisasi strategi terapi, serta perbaikan luaran klinis dan prognosis pasien. Di masa depan, penelitian harus berfokus kepada:

- 1) Pemeriksaan profil/status molekuler KKR pada pasien Indonesia untuk data epidemiologi genetik, untuk memandu kebijakan kesehatan dalam penyediaan obat kemoterapi berbasis target.
- 2) Pengembangan model prediktif mutasi/profil molekuler berdasarkan karakteristik klinikopatologik, untuk memandu klinisi membuat keputusan klinis.
- 3) Pelaksanaan uji klinis pada pasien KKR berusia geriatri, dengan mempertimbangkan profil genetik individu pasien.

5 Deklarasi/Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan dukungan dalam proses penyusunan artikel ini, baik melalui diskusi ilmiah, saran konseptual, maupun bantuan teknis selama proses penulisan dan penelaahan literatur. Penulis juga mengapresiasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia yang telah menyediakan lingkungan akademik yang mendukung sehingga penulisan artikel ini dapat diselesaikan dengan baik.

5.2 Penyandang Dana

Penelitian dan penulisan artikel ini tidak menerima pendanaan dari sumber manapun.

5.3 Kontribusi Penulis

Semua penulis turut berkontribusi secara signifikan dalam menyusun artikel ini. Seluruh penulis utama bertanggung jawab atas konseptualisasi penelitian, penelusuran dan analisis literatur, hingga penulisan artikel. Seluruh penulis menyetujui versi akhir naskah yang akan dipublikasi dan bertanggung jawab atas isi artikel ini.

5.4 Etik

Artikel ini merupakan artikel tinjauan yang disusun berdasarkan literatur yang telah dipublikasikan, sehingga tidak melibatkan subjek manusia maupun hewan secara langsung. Oleh karena itu, persetujuan etik tidak dibutuhkan untuk penulisan artikel ini.

5.5 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, dan I. Soerjomataram, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 74(3), 229–263, 2024.
- [2] S. Pilleron, F. Gnanon, V. Noronha, dan E. Soto-Perez-de-Celis, Cancer incidence estimates in adults aged 60 years and older living in low-and-middle-income countries for the years 2020 and 2040, *Ecancermedicalscience*, 17, 1594, 2023.
- [3] C. D. Bergerot, S. Temin, H. C. Verduzco-Aguirre, M. S. Aapro, S. M. H. Alibhai, dan Z. Aziz, Geriatric assessment: ASCO global guideline, *JCO Global Oncology*, (11), e2500276, 2025.
- [4] R. L. Siegel, N. S. Wagle, A. Cercek, R. A. Smith, dan A. Jemal, Colorectal cancer statistics, 2023, *CA Cancer J Clin*, 73(3), 233–254, 2023.
- [5] N. Rahadiani, M. Habiburrahman, M. Abdullah, W. S. Jeo, M. Stephanie, dan D. R. Handjari, Analysing 11 years of incidence trends, clinicopathological characteristics, and forecasts of colorectal cancer in young and old patients: a retrospective cross-sectional study in an Indonesian national referral hospital, *BMJ Open*, 12(9), e060839, 2022.
- [6] E. S. Christenson, H. L. Tsai, D. T. Le, E. M. Jaffee, J. Dudley, dan R. R. Xian, Colorectal cancer in patients of advanced age is associated with increased incidence of BRAF p.V600E mutation and mismatch repair deficiency, *Frontiers in Oncology*, 13, 1193259, 2023.
- [7] J. Z. Fan, G. F. Wang, X. B. Cheng, Z. H. Dong, X. Chen, dan Y. J. Deng, Relationship between mismatch repair protein, RAS, BRAF, PIK3CA gene expression and clinicopathological characteristics in elderly colorectal cancer patients, *World Journal of Clinical Cases*, 9(11), 2458–2468, 2021.
- [8] B. Krsteska, V. Filipovski, K. Kubelka-Sabit, D. Jasar, M. Bogdanovska-Todorovska, dan N. Velickova, Expression of HER2 and PDL-1 in colorectal carcinoma: single center analysis, *Knowledge – International Journal*, 68(4), 373–378, 2025.
- [9] R. Luo, X. Shi, Z. Zhao, X. Lai, Z. Zhang, dan J. Wang, Clinicopathologic and molecular characterization of colorectal cancer in patients aged ≥ 80 years, *Clinical Interventions in Aging*, 20, 2409–2421, 2025.
- [10] J. Taieb, F. A. Sinicrope, L. Pederson, S. Lonardi, S. R. Alberts, dan T. J. George, Different prognostic values of KRAS exon 2 submutations and BRAF V600E mutation in microsatellite stable (MSS) and unstable (MSI) stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of seven trials, *Annals of Oncology*, 34(11), 1025–1034, 2023.
- [11] E. P. Weledji, The etiology and pathogenesis of colorectal cancer, *Clinical Oncology*, 9, 2046, 2024.
- [12] Q. Li, S. Geng, H. Luo, W. Wang, Y. Q. Mo, dan Q. Luo, Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 266, 2024.
- [13] L. Guo, Y. Wang, W. Yang, C. Wang, T. Guo, dan J. Yang, Molecular profiling provides clinical insights into targeted and immunotherapies as well as colorectal cancer prognosis, *Gastroenterology*, 165(2), 414–428, 2023.

- [14] K. Ramya, A. Jayaraman, H. Gond, dan V. Patel, Unravelling colorectal cancer: from origin to treatment, *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(3), 91–106, 2024.
- [15] T. Sawicki, M. Ruszkowska, A. Danielewicz, E. Niedźwiedzka, T. Arłukowicz, dan K. E. Przybyłowicz, A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis, *Cancers*, 13(9), 2025, 2021.
- [16] A. K. Pandurangan, T. Divya, K. Kumar, V. Dineshbabu, B. Velavan, dan G. Sudhandiran, Colorectal carcinogenesis: insights into the cell death and signal transduction pathways: a review, *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 10(9), 244–259, 2018.
- [17] Y. Jiang, F. Song, X. Hu, D. Guo, Y. Liu, dan J. Wang, Analysis of dynamic molecular networks: the progression from colorectal adenoma to cancer, *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(6), 2823–2837, 2021.
- [18] M. Alghamdi, N. Alabdullatif, A. Al-Rashoud, J. Alotaibi, N. Alhussaini, dan S. Elsirawani, KRAS mutations in colorectal cancer: relationship with clinicopathological characteristics and impact on clinical outcomes in Saudi Arabia, *Cureus*, 14(3), e23656, 2022.
- [19] Z. Yang, X. Wang, H. Zhou, M. Jiang, J. Wang, dan B. Sui, Molecular complexity of colorectal cancer: pathways, biomarkers, and therapeutic strategies, *Cancer Management and Research*, 16, 1389–1403, 2024.
- [20] L. El Bouazzaoui, J. M. Bugter, E. Küçükköse, A. Verheem, J. B. Post, dan N. Fenderico, BRAFV600E maintains the CpG island methylator phenotype and DNA methylation of PRC2 targets genes in colon cancer, *iScience*, 28(7), 112905, 2025.
- [21] C. N. Clarke dan E. S. Kopetz, BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies, *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 6(6), 660–667, 2015.
- [22] D. Jakob, V. Orth, D. Gödde, H. Zirngibl, dan P. C. Ambe, Microsatellite instability is highly prevalent in older patients with colorectal cancer, *Frontiers in Surgery*, 11, 1288061, 2024.
- [23] W. Shalata, A. Gluzman, S. Man, A. Y. Cohen, A. Abu Jama, dan I. Gothelf, Colorectal cancer in elderly patients: insights into presentations, prognosis, and patient outcomes, *Medicina*, 60(12), 1951, 2024.
- [24] S. Khatti, R. A. Memon, A. S. Memon, F. Hashmi, S. Kumar, dan S. Khatoon, Frequency and clinical presentation of colorectal carcinoma among patients with lower gastrointestinal symptoms, *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(31B), 136–142, 2021.
- [25] M. Bourakkadi Idrissi, H. El Bouhaddouti, O. Mouaqit, A. Ousadden, K. Ait Taleb, dan E. B. Benjelloun, Left-sided colon cancer and right-sided colon cancer: are they the same cancer or two different entities?, *Cureus*, 2023.
- [26] K. K. Arora, Colorectal cancer in India: a comprehensive analysis from a tertiary care center, *Zenodo*, 2025.
- [27] S. Beniwal, P. Lamo, A. Kaushik, D. Lorenzo-Villegas, Y. Liu, dan A. MohanaSundaram, Current status and emerging trends in colorectal cancer screening and diagnostics, *Biosensors*, 13(10), 926, 2023.
- [28] N. H. Malibary, Advancements in the colorectal cancer screening: a Euro-Asian perspective, *Asian Journal of Surgery*, 48(6), 3487–3494, 2025.
- [29] M. Mousavinezhad, R. Majdzadeh, A. Akbari Sari, A. Delavari, dan F. Mohtasham, The effectiveness of FOBT vs. FIT: a meta-analysis on colorectal cancer screening test, *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 30, 366, 2016.
- [30] S. G. Patel, F. P. May, J. C. Anderson, C. A. Burke, J. A. Dominitz, dan S. A. Gross, Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, *Gastroenterology*, 162(1), 285–299, 2022.
- [31] H. D. Purnomo, C. O. Permatadewi, A. Prasetyo, D. Indiarso, H. T. Hutami, dan D. Puspasari, Colorectal cancer screening in Semarang, Indonesia: a multicenter primary health care based study, *PLOS ONE*, 18(1), e0279570, 2023.

- [32] A. Cervantes, R. Adam, S. Roselló, D. Arnold, N. Normanno, dan J. Taïeb, Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 34(1), 10–32, 2023.
- [33] C. Liu, C. Yuan, dan S. Huang, Diagnostic sensitivity and specificity of enhanced computed tomography in colorectal tumors: a meta-analysis and systematic review, *Diagnostic and Interventional Radiology*, 32(1), 1–7, 2026.
- [34] F. E. R. Vuik, S. A. V. Nieuwenburg, S. Moen, C. Spada, C. Senore, dan C. Hassan, Colon capsule endoscopy in colorectal cancer screening: a systematic review, *Endoscopy*, 53(8), 815–824, 2021.
- [35] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Kanker Kolorektal*, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018.
- [36] M. R. Yeo dan I. A. Voutsadakis, Characteristics, treatment and outcomes of stage I to III colorectal cancer in patients aged over 80 years old, *Cancers*, 17(2), 247, 2025.
- [37] M. P. Singh, S. Rai, A. Pandey, N. K. Singh, dan S. Srivastava, Molecular subtypes of colorectal cancer: an emerging therapeutic opportunity for personalized medicine, *Genes & Diseases*, 8(2), 133–145, 2021.