

SKRIPSI

**HUBUNGAN LETAK TUMOR DAN KLASIFIKASI TNM DENGAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER
KOLOREKTAL DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2018**



Diusulkan oleh:

Andi Bataritoja

C011 17 1577

Pembimbing:

dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA (K)

NIP. 19740330 200501 2 001

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**HUBUNGAN LETAK TUMOR DAN KLASIFIKASI TNM DENGAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER
KOLOREKTAL DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2018**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat

Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Diusulkan oleh:

Andi Bataritoja

C011 17 1577

Pembimbing:

dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA (K)

NIP. 19740330 200501 2 001

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di

**HUBUNGAN LETAK TUMOR DAN KLASIFIKASI TNM DENGAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER
KOLOREKTAL DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2018**

Hari, Tanggal : Rabu, 2 Desember 2020

Waktu : 13.00 WITA- Selesai

Tempat : ZOOM Meeting

Makassar, 3 Desember 2020

(dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA (K))

NIP. 19740330 200501 2 001

HALAMAN PENGESAHAN

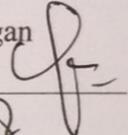
SKRIPSI

“HUBUNGAN LETAK TUMOR DAN KLASIFIKASI TNM DENGAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL
DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2018”

Disusun dan Diajukan Oleh

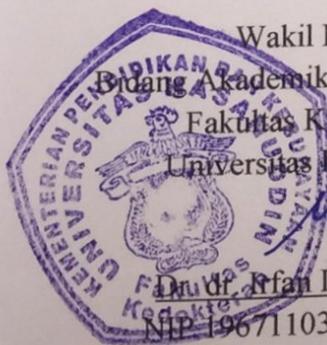
Andi Bataritoja
C011171577

Menyetujui

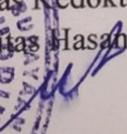
No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)	Pembimbing	1. 
2.	dr. Juanita, M.Kes, Sp.PA	Penguji I	2. 
3.	dr. Muh Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA,DFM	Penguji II	3. 

Panitia Penguji

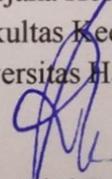
Mengetahui :



Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

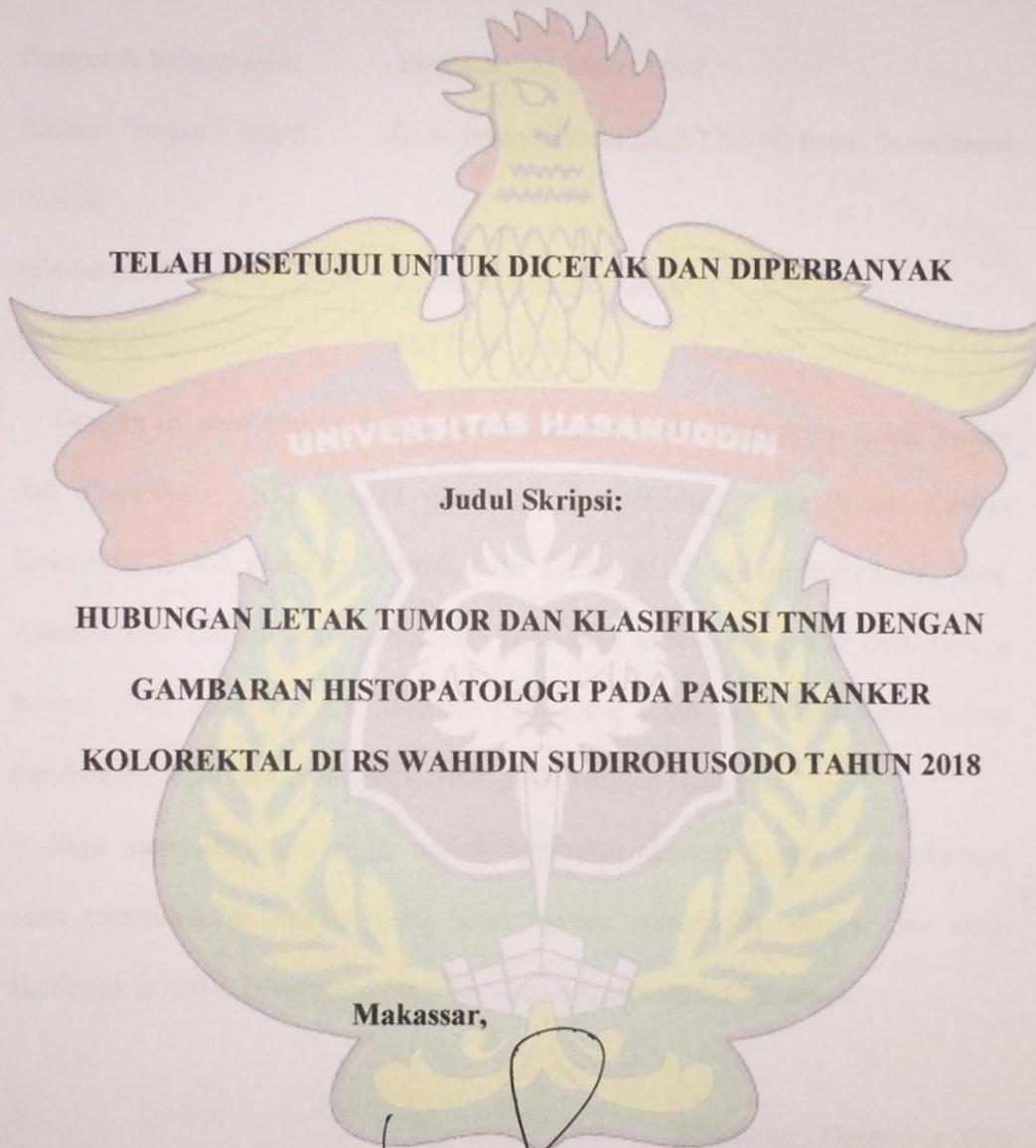

Dr. dr. Rfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Judul Skripsi:

**HUBUNGAN LETAK TUMOR DAN KLASIFIKASI TNM DENGAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER
KOLOREKTAL DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2018**

Makassar,

(dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA (K))

NIP. 19740330 200501 2 001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Andi Bataritoja
NIM : C011 17 1577
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 25 Maret 1998
Alamat Tempat Tinggal : JL Kejayaan Timur Blok I No 60 Bumi Tamalanrea Permai
Alamat email : dwibataritoja@gmail.com
Nomor HP : 087759918043

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Hubungan Letak Tumor dan Klasifikasi TNM dengan Gambaran histopatologi pada Pasien Kanker Kolorektal di RS Wahidin Sudirohusodo Tahun 2018” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan saksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 3 Desember 2020

Yang Menyatakan,



Andi Bataritoja

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya kepada saya sehingga dapat menyelesaikan proposal skripsi dengan judul “Hubungan Letak Tumor dan Klasifikasi TNM dengan Gambaran Histopatologi pada Pasien Kanker Kolorektal di RS Wahidin Sudirohusodo Tahun 2018” Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada sang pembimbing umat Nabi Muhammad SAW, Keluarga, sahabat, dan pengikut beliau hingga akhir zaman. Proposal ini dibuat sebagai salah syarat untuk mengerjakan skripsi pada program S1 di Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya proposal ini berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A selaku rektor Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. dr. Upik Anderiani Miskad., Ph.D., Sp.PA-K selaku dosen pembimbing akademik yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan pembimbingan terkait penelitian ini.
4. dr. Juanita., M.Kes., Sp.PA selaku penguji I yang telah bersedia menyediakan waktu untuk memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan penelitian.

5. dr. Muh. Husni Cangara., Ph.D., Sp.PA., DFM selaku penguji II yang telah bersedia menyediakan waktu untuk memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan penelitian.
6. Orang tua saya yang telah banyak memberi motivasi, semangat dan bantuan untuk menyelesaikan penelitian ini.
7. Sahabat-sahabat saya yang telah memberikan dorongan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari sebagai mahasiswa yang sedang dalam proses pembelajaran sehingga dalam penulisan skripsi ini terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik demi penyempurnaan dan perbaikannya sehingga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi bidang pendidikan dan penerapan dilapangan serta bisa dikembangkan lagi lebih lanjut.

Makassar, Desember 2020

Peneliti

HUBUNGAN LETAK TUMOR DAN KLASIFIKASI TNM DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2018

Andi Bataritoja

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Abstract: Background. Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide with a high mortality rate at the advanced stage. Determining the prognosis of patient become crucial in order to give the right treatment in the right time. Histopathology grades and TNM staging might play important roles in order to determine the prognosis of the patient, it is widely known that tumor histopathological grading support the prognosis of the patient although its rarely use for independent prognostic factor. The anatomical site of the tumor might also contribute in order to determine patients prognosis as the left and right colon are originating from different mutation pathways. TNM and tumor location might determine the prognostic of colorectal carcinoma because it contains histopathological, regional lymph nodes, metastases, and genetic differences between tumor sites. **Objectives.** to find if there is correlation between tumor location and TNM staging with histopathological grading of colorectal cancer patient in RS Wahidin Sudirohusodo in 2018. **Methods.** This study uses secondary data in the form of medical records from patient with colorectal cancer in RS Wahidin Sudirohusodo during 2018. The secondary data must fulfill some criteria which are histopathological diagnostic must contain tumor differentiation and the location or site of the tumor must be included. The correlation of variables is analyzed using chi-square. **Result.** From 75 samples analyzed in this study, it was found that the location of tumor and histopathology grades shows no

significant correlation ($p=0,555$) and the correlation of TNM staging and histopathology grades shows significant correlation ($p=0.019$). **Conclusion.** There was no significant correlation between tumor location and histopathology grades in colorectal cancer patients of RS Wahidin Sudirohusodo in 2018 and there was significant correlation between TNM staging and histopathology grades in colorectal cancer patients of RS Wahidin Sudirohusodo in 2018.

Keywords: *Colorectal Cancer, Tumor Location, TNM Staging, Histopathology Grades, Chi-square.*

Abstrak: Latar belakang. Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker terbanyak ketiga di dunia dengan angka kematian yang tinggi pada stadium lanjut. Penentuan prognosis pasien KKR menjadi penting agar dapat memberikan penanganan yang sesuai di waktu yang tepat. Gambaran histopatologi dan klasifikasi TNM dapat berperan penting untuk menentukan prognosis pasien, sebagaimana yang telah diketahui secara luas bahwa gambaran histopatologi mendukung prognosis pasien meskipun jarang digunakan untuk faktor prognosis secara independen. TNM maupun letak tumor mungkin dapat menjadi salah satu faktor independen dalam penentuan prognosis pasien karena mencakup gambaran tumor, keterlibatan nodus limfatik regional, metastasis, serta perbedaan genetic antara letak tumor, sehingga pasien dapat diberikan perawatan yang sesuai dengan tepat dan cepat dan diharapkan dapat menekan angka kematian KKR. **Tujuan.** Mengetahui hubungan antara letak tumor dan klasifikasi TNM dengan gambaran histopatologi pada pasien KKR di RS Wahidin Sudirohusodo Tahun 2018. **Metode.** Penelitian ini menggunakan data sekunder dalam bentuk rekam medis pasien KKR di RS Wahidin Sudirohusodo tahun 2018. Data sekunder tersebut harus memenuhi kriteria inklusi yaitu memiliki diagnosis histopatologi dengan diferensiasi tumor serta mencantumkan lokasi tumor secara anatomis, data yang terkumpul kemudian dianalisis menggunakan *chi square*. **Hasil.** Dari 75 sampel yang dianalisis dalam penelitian ini, ditemukan bahwa letak tumor dan gambaran histopatologi tidak memiliki hubungan yang signifikan ($p=0.555$) dan klasifikasi TNM dengan gambaran histopatologi memiliki hubungan yang signifikan ($p=0.019$). **Simpulan.** Tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara letak tumor dan gambaran histopatologi pada pasien KKR di RS Wahidin Sudirohusodo

tahun 2018 dan didapatkan hubungan yang signifikan antara klasifikasi TNM dengan gambaran histopatologi pada pasien KKR di RS Wahidin Sudirohusodo tahun 2018.

Kata kunci: Kanker kolorektal, Letak Tumor, Klasifikasi TNM, Gambaran Histopatologi, *Chi-square*.

Daftar Isi

JUDUL SKRIPSI	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
Abstract	ix
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Kolorektal	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Patofisiologi	8
2.1.4 Diagnosis	11
2.1.5 Lokasi KKR	13
2.2 Gambaran Histopatologi KKR	14
2.2.1 Jenis KKR	14
2.2.2 Derajat Diferensiasi Karsinoma/ Grading	16
2.3 Stadium KKR	17

2.4	Prognosis Keganasan KKR	19
BAB 3	20
KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN.....		20
3.1	Kerangka Teori	20
3.2	Kerangka Konsep	20
3.3	Hipotesis	20
BAB 4	22
METODE PENELITIAN.....		22
4.1	Desain Penelitian	22
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	22
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	22
4.4	Identifikasi Variabel Penelitian	23
4.5	Definisi Operasional Variabel	23
4.6	Teknik Pengumpulan Data dan Jenis Data	24
4.7	Teknik Pengolahan Data	24
4.8	Analisis Data	24
4.9	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	25
4.10	Alur Penelitian	25
BAB 5	26
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN.....		26
5.1	Hasil Penelitian	26
5.2	Analisis Hasil Penelitian	28
BAB 6	32
PEMBAHASAN		32
BAB 7	38
KESIMPULAN DAN SARAN.....		38
7.1	Kesimpulan	38
7.2	Saran	38
Daftar Pustaka	39

Daftar Tabel

Tabel 2. 1 Faktor Lingkungan yang Berperan pada Karsinogenesis KKR	8
Tabel 2. 2 Derajat diferensiasi Karsinoma	17
Tabel 2. 3 TNM Tumor Primer (T)	17
Tabel 2. 4 TNM Kelenjar Getah Bening (N)	18
Tabel 2. 5 TNM Metastasis (M)	18
Tabel 2. 6 TNM Stadium Kanker Kolorektal	18
Tabel 5. 1 Karakteristik Sampel	26
Tabel 5. 2 Hasil Analisis <i>Chi Square</i> Letak	28
Tabel 5. 3 Hasil Analisis <i>chi-square</i> TNM-Gambaran Histopatologi	29
Tabel 5. 4 Sebaran Letak Tumor Terhadap Gambaran Histopatologi	29
Tabel 5. 5 Sebaran TNM Terhadap Gambaran Histopatologi	30

Daftar Gambar

Gambar 2. 1 Proses Mutasi Genetik.....	9
Gambar 2. 2 Perubahan Genetik Evolusi KKR.....	11
Gambar 2. 3 Histopatologi Adenocarcinoma diferensiasi sedang	14
Gambar 2. 4 Histopatologi Adenocarcinoma Musinosum.....	15
Gambar 2. 5 Histopatologi Signet Ring Cell Carcinoma.....	15
Gambar 2. 6 Histopatologi Karsinoma Meduler	16

Daftar Lampiran

Lampiran 1. Biodata Peneliti	42
Lampiran 2. Data Responden	44
Lampiran 3. Hasil SPSS	49
Lampiran 4. Etik Penelitian.....	51

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus) (American Cancer Society, 2017). Menurut WHO beban penyakit kanker di dunia mengalami peningkatan hingga 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebanyak 9,6 juta jiwa pada 2018 (WHO, 2018).

Berdasarkan survei GLOBOCAN 2018, insidens KKR di seluruh dunia menempati urutan ketiga (1,8 juta kasus [10,2%] dari total keseluruhan insidens kanker baik laki-laki maupun perempuan) dan menduduki peringkat kedua sebagai penyebab kematian akibat kanker (881.000 kematian [9,2%]) (WHO, 2018). Di Amerika Serikat sendiri pada tahun 2016, diprediksi akan terdapat 95.270 kasus KKR baru, dan 49.190 kematian yang terjadi akibat KKR (Siegel, Miller, & Jemal, 2016). Di Indonesia, KKR menempati peringkat keempat dengan insidensi kasus baru sebanyak 30.017 [8,6%], lebih rinci didapatkan data laki-laki sebanyak 19.113 [11,3%] kasus dan perempuan sebanyak 10.904 [5,8%] kasus (International Agency For Research And Cancer, 2018)

Survei GLOBOCAN 2018 menunjukkan adanya peningkatan jika dibandingkan dengan survei tahun 2012. GLOBOCAN 2012 mencatat insidensi KKR di dunia hanya sebanyak 1,3 juta kasus dan menduduki

peringkat ke empat penyebab kematian akibat kanker (693.933 kematian [8%]) (International Agency For Research And Cancer, 2012).

Di Indonesia sendiri, jika dibandingkan dengan tahun 2014 data dari WHO menunjukkan bahwa terjadi peningkatan tahun 2018 dimana pada tahun 2014 KKR kasus laki-laki hanya sebanyak 15.985 dan perempuan 11.787 kasus (WHO, 2014).

Lokasi pertumbuhan KKR dimulai pada lapisan paling dalam (mukosa) dan dapat tumbuh keluar melalui beberapa atau semua lapisan usus besar. Saat sel kanker berada di dinding, sel ini kemudian bisa tumbuh menjadi pembuluh darah atau pembuluh getah bening . Dari sana, sel kanker bisa melakukan perjalanan ke kelenjar getah bening terdekat atau ke bagian tubuh yang jauh atau disebut metastasis jauh. Prognosis pasien KKR dengan metastasis jauh menjadi buruk. (American Cancer Society, 2017). Data dari FACS *Randomized Controlled Trial* menyebutkan bahwa pasien dengan kanker rektum dan KKR sebelah kiri memiliki tingkat rekurensi keseluruhan yang lebih tinggi setelah pembedahan kuratif bila dibandingkan dengan pasien KKR sebelah kanan (Pugh, Shinkins, & Fuller, 2015).

Jika dinilai berdasarkan lokasi, colon sebelah kanan dan sebelah kiri memiliki banyak perbedaan. Yang pertama berdasarkan embriologi, colon sebelah kanan berasal dari *midgut* sedangkan colon sebelah kiri berasal dari *hindgut* yang tidak ditutupi peritoneum melainkan berada tepat pada retroperitoneum dan sebagainya melekat pada peritoneum.

Secara histologi juga banyak perbedaan yang sering ditemukan dimana tumor sebelah kiri lebih banyak berbentuk vili atau adenomatous dan kanan banyak berbentuk Sessile serrated adenocarcinoma. Oleh sebab itu pula banyak peneliti yang mengungkapkan bahwa KKR adalah bukan satu penyakit melainkan dua penyakit pada satu organ yang sama. (Baran, Mert, Yerli, Acar, Bekcioglu, & Baskin, 2018)

Metode paling umum dan efisien yang dapat diterapkan dalam diagnosis KKR adalah endoskopi dengan sensitivitas dan spesifisitas 92-97% pada sigmoidoskopi, prosedur ini dapat menentukan lokasi tumor dan mengambil bagian usus besar untuk diperiksa di lab histopatologi (Świdarska, Choromańska, Dąbrowska, Konarzewska-Duchnowska, Choromańska, & Szczurko, 2014). Lebih dari 90% diagnosis histopatologi KKR menunjukkan adenokarsinoma yang berasal dari epitel mukosa kolorektal sedangkan jenis KKR yang lain seperti neuroendokrin, sel skuamosa, adenoskuamosa, sel spindel dan karsinoma yang tidak berdiferensiasi merupakan kasus langka (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012). Meskipun kontroversial, *grading* histopatologi tumor secara umum menjadi pertimbangan secara independen dalam menentukan prognostik pasien dan tumor dengan *grading poorly differentiated* diasosiasikan dengan tingkat keselamatan yang rendah bagi pasien. (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012)

Stadium patologi merupakan indikator prognostik terpenting saat ini. Sistem Tumor-Nodul-Metastasis (TNM) dan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) saat ini merupakan sistem *staging* yang

secara luas dipakai pada KKR dan meliputi stadium secara klinis dan patologis (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012). Meskipun tidak termasuk dalam salah satu faktor yang dapat menentukan prognosis pasien kanker kolorektal, namun beberapa variabel seperti *grading* histopatologi, tipe histopatologi, dan *lymphovascular invasion* memiliki kedekatan dengan TNM (American Joint Committee on Cancer, 2010).

Merujuk pada uraian di atas terutama pada peningkatan insidensi dan angka kematian KKR tiap tahunnya di Indonesia, peneliti sebagai mahasiswa fakultas kedokteran tertarik melakukan penelitian yang diharapkan kedepannya dapat membantu tenaga medis dalam melihat prognostik pasien KKR baik melalui letak maupun stadium TNM secara independen. Adapun RS Wahidin Sudirohusodo (RSWS) dipilih karena merupakan RS rujukan nasional dan salah satu dari empat RS UPT (Unit Pelayanan Teknis) se-Indonesia Timur sehingga merupakan rujukan utama pasien kanker dengan sistem rekam medis yang baik (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara letak tumor dan klasifikasi TNM dengan gambaran histopatologi pada pasien KKR di RSWS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara letak tumor dan klasifikasi TNM dengan gambaran histopatologi pada pasien KKR di RSWS Tahun 2018.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi sebaran letak tumor pada KKR terhadap derajat histopatologi pada pasien KKR di RSWS Tahun 2018.
- b. Mengetahui distribusi sebaran klasifikasi TNM pada KKR terhadap derajat histopatologi pada pasien KKR di RSWS Tahun 2018.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi bagi pelayanan kesehatan dalam menentukan kebijakan penanganan pasien KKR.

2. Manfaat Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan sebagai bahan bacaan dan sumber informasi bagi peneliti selanjutnya.

3. Manfaat Bagi Peneliti

Dapat memperluas wawasan keilmuan, khususnya mengenai KKR.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

2.1.1 Definisi

Kanker kolorektal (KKR) adalah pertumbuhan sel pada kolon dan rectum di luar kontrol yang penamaannya sesuai lokasi tumbuhnya yaitu dapat dimulai dari kolon dan atau rektum. Penamaan kanker kolon dan rektum biasanya disatukan karena keduanya mempunyai banyak ciri yang sama (American Cancer Society, 2017).

Pertumbuhan KKR biasanya dimulai dengan tumbuhnya polip pada mukosa usus, beberapa polip dapat berubah menjadi suatu kanker dalam jangka waktu yang panjang tapi tidak semua polip akan berubah menjadi suatu kanker. Menurut *American Cancer Society* polip pada kolon dan rektum dapat dibedakan menjadi 2 yang utama yaitu, tipe adenoma yang mana biasanya akan berubah menjadi kanker sehingga disebut *pre-cancerious condition* dan tipe polip hiperplastik dan polip inflamasi yang paling umum terjadi dan umumnya tidak berkembang menjadi kanker (American Cancer Society, 2017).

2.1.2 Epidemiologi

Insidensi dan angka kematian KKR sangat bervariasi di seluruh dunia. Secara global KKR menempati peringkat ketiga didiagnosis pada pria dan kedua pada wanita dengan total 1,8 juta kasus baru dan hampir 881.000 kematian pada 2018 dan KKR lebih banyak ditemukan pada pria (WHO, 2018). Di Amerika, pada 2016 terdapat 1.685.210

total pasien baru kanker dimana dapat diestimasikan sekitar 4000 kasus baru perharinya dan sekitar 44% kasus merupakan kanker kolorektal bagi pria (Siegel, Miller, & Jemal, 2016). Setiap tahun, sekitar 50.630 orang Amerika meninggal karena KKR, terhitung sekitar 8 persen dari semua kematian akibat kanker (Macrae & Goldberg, 2019)

Secara global, kejadian regional KKR bervariasi. Tingkat insiden tertinggi adalah di Australia dan Selandia Baru, Eropa, dan Amerika Utara, dan tingkat terendah ditemukan di Afrika dan Asia Tenggara (International Agency For Research And Cancer, 2012). Di Indonesia sendiri KKR menempati peringkat ketiga dengan insidens kasus baru sebanyak 30.017 [8,6%], lebih rinci didapatkan data laki-laki sebanyak 9.113 [11,3%] kasus dan perempuan sebanyak 10.904 [5,8%] kasus (International Agency For Research And Cancer, 2018).

Status sosial ekonomi rendah juga dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk KKR, salah satu studi memperkirakan risiko KKR sekitar 30 persen meningkat pada level sosial ekonomi rendah dibandingkan sosial ekonomi tinggi (Doubeni, Laiyemo, & Major, 2011). Gaya hidup seperti tidak aktif secara fisik, diet yang tidak sehat, merokok, dan obesitas juga dianggap bertanggung jawab atas meningkatnya risiko KKR pada golongan sosial ekonomi rendah (Doubeni, Laiyemo, & Major, 2012). Faktor lain seperti tingkat skrining KKR yang lebih rendah, juga berkontribusi secara substansial terhadap peningkatan

risiko KKR golongan socioekonomi rendah (Klabunde, Cronin, & Breen, 2011).

2.1.3 Patofisiologi

Kanker kolorektal timbul melalui interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Kanker kolorektal yang sporadik muncul setelah melewati rentang masa yang lebih panjang sebagai akibat faktor lingkungan yang menimbulkan berbagai perubahan genetik yang berkembang menjadi kanker. Kedua jenis kanker kolorektal (herediter dan sporadik) tidak muncul secara mendadak melainkan melalui proses yang diidentifikasi pada mukosa kolon (seperti pada displasia adenoma) (Murdani, 2006).

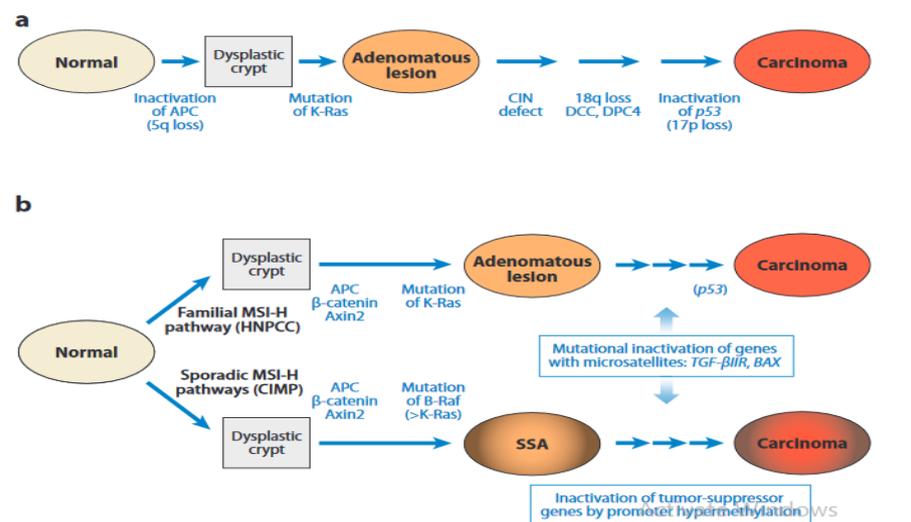
Faktor lingkungan yang berperan pada karsinogenesis kanker kolorektal dapat dilihat pada tabel di bawah ini (Murdani, 2006) :

Tabel 2. 1 Faktor Lingkungan yang Berperan pada Karsinogenesis KKR

1. Probably related
 - a. Konsumsi diet lemak tinggi
 - b. Konsumsi diet lemak rendah
2. Possibly related
 - a. Karsinogen dan mutagen
 - b. Heterocyclic amines
 - c. Hasil metabolisme bakteri
 - d. Bir dan konsumsi alkohol
 - e. Diet rendah selenium
3. Probably protektif
 - a. Konsumsi serat tinggi
 - b. Diet kalsium
 - c. Aspirin dan OAINS
 - d. Aktivitas fisik (BMI rendah)
4. Possibly protektif
 - a. Sayuran hijau dan kuning
 - b. Makanan dengan karoten tinggi
 - c. Vitamin C dan E
 - d. Selenium
 - e. Asam folat
5. *Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor*
6. *Hormone Replacement Therapy (estrogen)*

Kanker kolon terjadi sebagai akibat dari kerusakan genetik pada lokus yang mengontrol pertumbuhan sel. Perubahan dari kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa dan akhirnya karsinoma kolon menimbulkan sejumlah mutasi yang mempercepat pertumbuhan sel. Terdapat 2 mekanisme yang menimbulkan instabilitas genom dan berujung pada kanker kolorektal yaitu : instabilitas kromosom (Cromosomal Insyability atau CIN) dan instabilitas mikrosatelit (Microsatellite Instability atau MIN). Umumnya asal kanker kolon melalui mekanisme CIN yang melibatkan penyebaran materi genetik yang tak berimbang kepada sel anak sehingga timbulnya aneuploidi. Instabilitas mikrosatelit (MIN) disebabkan oleh hilangnya perbaikan ketidakcocokan atau mismatch repair (MMR) dan merupakan terbentuknya kanker pada sindrom Lynch (Murdani, 2006)

Gambar di bawah ini menunjukkan mutasi genetik yang terjadi pada perubahan dari adenoma kolon menjadi kanker kolon (Fearon, 2011)

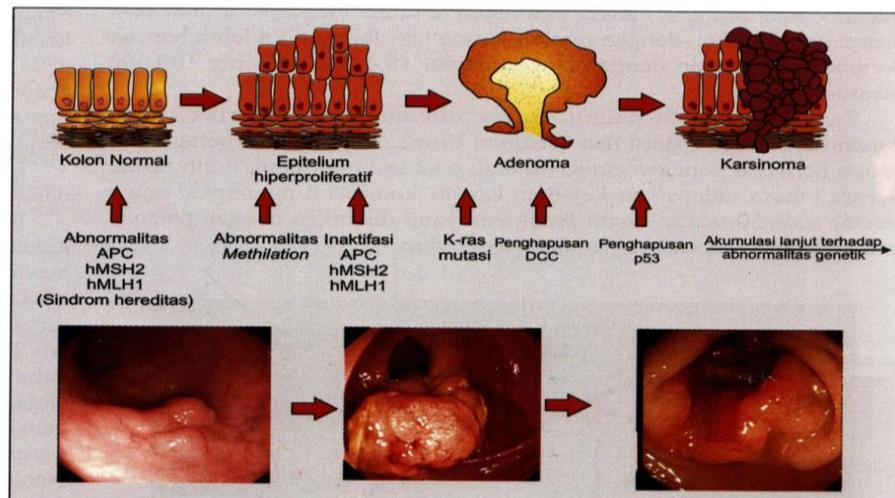


Gambar 2. 1 Proses Mutasi Genetik

Awal dari proses terjadinya kanker kolon yang melibatkan mutasi somatik terjadi pada gen Adenomatous Polyposis Coli (APC). Gen APC mengatur kematian sel dan mutasi pada gen ini menyebabkan peningkatan proliferasi yang selanjutnya berkembang menjadi adenoma. Mutasi pada onkogen K-RAS yang biasanya terjadi pada adenoma kolon yang berukuran besar akan menyebabkan gangguan pertumbuhan sel yang tidak normal (Murdani, 2006)

Transisi dari adenoma menjadi karsinoma merupakan akibat dari mutasi gen supresor tumor p53. Dalam keadaan normal protein dari gen p53 akan menghambat proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA, mutasi gen p53 menyebabkan sel dengan kerusakan DNA tetap dapat melakukan replikasi yang menghasilkan sel-sel dengan kerusakan DNA yang lebih parah. Replikasi sel-sel dengan kehilangan sejumlah segmen pada kromosom yang berisi beberapa alele (misal loss of heterizyosity), hal ini dapat menyebabkan kehilangan gen supresor tumor yang lain seperti DCC (Deleted in Colon Cancer) yang merupakan transformasi akhir menuju keganasan (Murdani, 2006).

Perubahan genetik yang terjadi selama evolusi kanker kolorektal dapat dilihat pada gambar di bawah ini (Murdani, 2006):



Gambar 2. 2 Perubahan Genetik Evolusi KKR

2.1.4 Diagnosis

Pada pasien dengan gejala keberadaan kanker kolorektal dapat dikenali dari beberapa tanda seperti : anemia mikrositik, hematozesia, nyeri perut, berat badan turun atau perubahan defekasi oleh sebab itu perlu segera dilakukan pemeriksaan endoskopi atau radiologi. Temuan darah samar di feses memperkuat dugaan neoplasma namun bila tidak ada darah samar tidak dapat menyingkirkan lesi neoplasma (Murdani, 2006).

1. Laboratorium

Umumnya pemeriksaan laboratorium pada pasien adenoma kolon memberikan hasil normal. Perdarahan intermitten dan polip yang besar dapat dideteksi melalui darah samar feses atau anemia defisiensi besi (Murdani, 2006).

2. Radiologi

Pemeriksaan enema barium kontras ganda hanya mampu mendeteksi 50% polip kolon dengan spesifitas 85%. Bagian

rektosigmoid sering untuk divisualisasi oleh karena itu pemeriksaan rektosigmoideskopi masih diperlukan. Bilamana ada lesi yang mencurigakan pemeriksaan kolonoskopi diperlukan untuk biopsi. Pemeriksaan lumen barium teknik kontras ganda merupakan alternatif lain untuk kolonoskopi namun pemeriksaan ini sering tak bisa mendeteksi lesi berukuran kecil. Enema barium cukup efektif untuk memeriksa memeriksa bagian kolon di balik striktur yang tak terjangkau dengan pemeriksaan kolonoskopi (Murdani, 2006).

3. Kolonoskopi

Kolonoskopi merupakan cara pemeriksaan mukosa kolon yang sangat akurat dan dapat sekaligus melakukan biopsi pada lesi yang mencurigakan. Pemeriksaan kolon yang lengkap dapat mencapai >95% pasien. Rasa tidak nyaman yang timbul dapat dikurangi dengan pemberian obat penenang intravena meskipun ada risiko perforasi dan perdarahan. Kolonoskopi dengan enema barium terutama untuk mendeteksi lesi kecil seperti adenoma. Kolonoskopi merupakan prosedur terbaik pada pasien yang diperkirakan menderita polip kolon. Kolonoskopi mempunyai sensitivitas 95% dan spesitivitas 99% paling tinggi untuk mendeteksi polip adenomatous, di samping itu dapat melakukan biopsi untuk menegakkan diagnosis secara histologis dan tindakan polipektomi penting untuk mengangkat polip (Murdani, 2006).

4. Evaluasi Histologis

Adenoma diklasifikasikan sesuai dengan gambaran histologi yang dominan, yang paling sering adalah adenoma tubular 85%, adenoma tubulovilosum 10% dan adenoma serrata 1%. Temuan sel atipik pada adenoma dikelompokkan menjadi ringan, sedang dan berat. Gambaran atipik berat menunjukkan adanya fokus karsinomatosis namun belum menyentuh membran basalis. Bilamana sel ganas menembus membran basalis tapi tidak melewati muskularis mukosa disebut karsinoma intramukosa. Secara umum displasi berat atau adenokarsinoma berhubungan dengan dengan ukuran polip dan dominasi jenis vilosum (Murdani, 2006).

Diagnosis kanker kolon melalui sigmoidoskopi, barium enema atau kolonoskopi dengan biopsi harus diikuti dengan prosedur penentuan stadium untuk menentukan luasnya tumor. Pemeriksaan CT scan abdomen dan radiografi dada harus dilakukan, adanya tumor yang terlokalisasi biasanya mengharuskan pembedahan radikal untuk mengeksisi tumor secara total dengan tepi minimal 6 cm dan dengan reseksi en bloc pada semua kelenjar getah bening di akar mesenterium (Murdani, 2006).

2.1.5 Lokasi KKR

Sesuai penamaanya, KKR dapat tumbuh di sepanjang kolon dan rectum, kolon sendiri terbagi atas kolon *ascendens*, *transversum*,

descendens, dan *sigmoid* dan bagian terkecil yang menjadi akhir dari kolon adalah rectum (American Cancer Society, 2017).

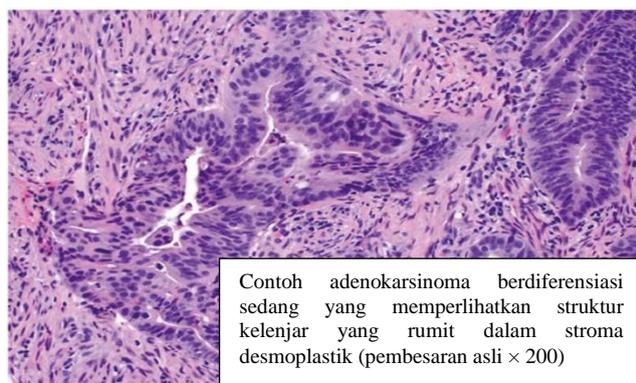
Keluhan pasien KKR tergantung pada ukuran dan letak tumor. KKR yang terletak di sebelah kanan (kolon ascenden) lebih sering menimbulkan gejala lemah karena adanya anemia mikrositik dan penurunan berat badan serta jarang menimbulkan obstruksi. Hal tersebut dikarenakan diameter lumen kolon sebelah kanan lebih besar dibandingkan kolon sebelah kiri. Sedangkan KKR pada kolon kiri akan lebih cepat menimbulkan gejala obstruksi, nyeri perut, serta tinja yang berdarah (Capple, 2005)

2.2 Gambaran Histopatologi KKR

2.2.1 Jenis KKR

1. Adenokarsinoma

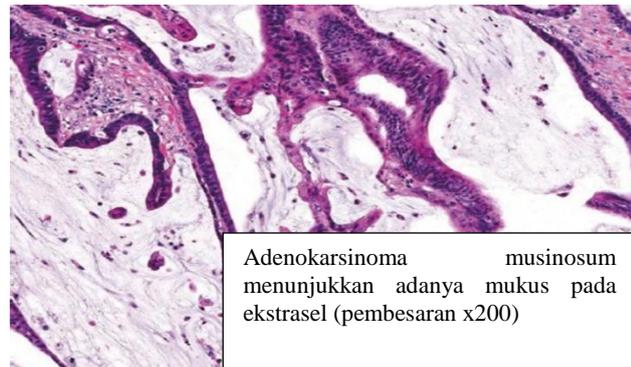
Lebih dari 90% KKR diketahui adalah tipe adenokarsinoma. Karsinoma ini dimulai dari sel yang memiliki glandula yang dapat mensekresi mucus untuk melubrikasi bagian dalam kolon dan rectum (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012)



Gambar 2. 3 Histopatologi Adenocarcinoma diferensiasi sedang

2. Adenokarsinoma Musinosum

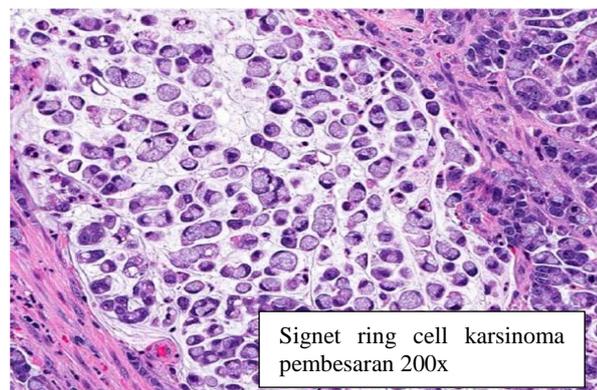
Jenis tumor ini terdiri atas lebih dari 50% volume tumor dengan mukus ekstraseluler (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012)



Gambar 2. 4 Histopatologi Adenocarcinoma Musinosum

3. *Signet Ring Cell* Karsinoma

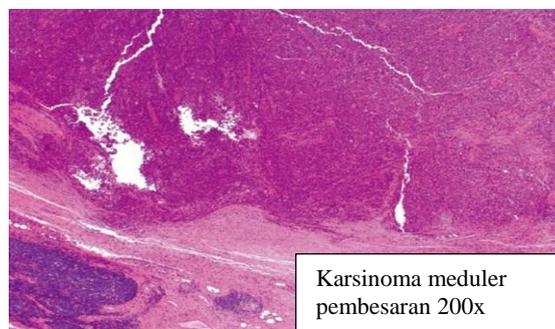
Signet ring cell adenokarsinoma merupakan tipe KKR yang jarang <1%, tipe ini terdiri >50% volume tumor dengan gambaran cincin dan ditandai oleh vakuola musin intracytoplasmic menonjol yang mendorong nukleus ke pinggiran (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012)



Gambar 2. 5 Histopatologi Signet Ring Cell Carcinoma

4. Karsinoma Meduler

Tipe ini adalah tipe yang paling jarang ditemukan sekitar 5-8 kasus dari 10.000 kasus KKR terdiagnosis, insidensinya 3.47 (0.75) per 10 juta populasi. Tumor ini ditandai dengan lembaran sel neoplastik epiteloid dengan nukleus vesikular besar, nukleolus yang menonjol, dan sitoplasma yang berlimpah. Ini biasanya memiliki batas yang mendesak pada spesimen reseksi dan secara khas ditandai dengan infiltrasi limfosit (Fleming, Ravula, Tatishchev, & Wang, 2012)



Gambar 2. 6 Histopatologi Karsinoma Meduler

2.2.2 Derajat Diferensiasi Karsinoma/ *Grading*

Grading menggambarkan perbandingan sel kanker dengan jaringan sekitarnya yang normal. Mengetahui grading suatu sel kanker memudahkan tenaga medis untuk memberi penanganan dan menentukan prognosis kanker tersebut (American Joint Committee on Cancer, 2010)

Grading yang disimbolkan G membagi diferensiasi sel karsinoma sebagai berikut (American Joint Committee on Cancer, 2010):

Tabel 2. 2 Derajat diferensiasi Karsinoma

GX	Tumor tidak dapat diidentifikasi. (<i>cannot be identified</i>)
G1	Sel-sel yang baik dibedakan. (<i>well differentiated</i>)
G2	Sel-sel yang cukup dibedakan. (<i>moderately differentiated</i>)
G3	Sel diferensiasi buruk. (<i>poorly differentiated</i>)
G4	Sel-sel yang tidak dapat dibedakan. (<i>undifferentiated</i>)

2.3 Stadium KKR

Stadium menggambarkan pengklasifikasian kanker berdasarkan berapa ukuran tumor, lokasinya dimana saat pertama kali terdeteksi, apakah ada penyebaran sel kanker ke organ lain atau tidak dan di mana lokasi penyebaran tersebut. Salah satu sistem staging yang umum digunakan saat ini adalah sistem TNM (*tumor-nodule-metastase*). Menurut *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* klasifikasi stadium KKR sistem TNM yaitu: (American Joint Committee on Cancer, 2010)

Tabel 2. 3 TNM Tumor Primer (T)

TX	Tumor primer tidak dapat ditentukan
T0	Tumor primer tidak ditemukan
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelial atau invasi ke lamina propria
T1	Tumor menginvasi ke submucosa
T2	Tumor menginvasi muscularis propria
T3	Tumor menginvasi dari muscularis propria hingga jaringan sekitar kolorektal
T4a	Tumor melekat pada permukaan visceral peritoneum
T4b	Tumor langsung menginvasi atau melekat pada organ atau struktur lain

Tabel 2. 4 TNM Kelenjar Getah Bening (N)

NX	KGB regional tidak dapat ditentukan
N0	Tidak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada 1-3 KGB regional
N1a	Metastasis pada 1 KGB regional
N1b	Metastasis pada 2-3 KGB regional
N1c	Tumor deposit pada subserosa, mesentery, atau nonperitoneum sekitar kolon atau jaringan sekitar rektum
N2	Metastasis pada ≥ 4 KGB regional
N2a	Metastasis pada 4-6 KGB regional
N2b	Metastasis pada ≥ 7 KGB regional

Tabel 2. 5 TNM Metastasis (M)

M0	Tidak ada metastasis
M1	Metastasis jauh
M1a	Metastasis pada 1 organ/ tempat (contoh: hati, paru, ovarium, KGB nonregional)
M1b	Metastasis pada >1 organ/ tempat atau peritoneum

Tabel 2. 6 TNM Stadium Kanker Kolorektal

stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVAB	Any T	Any N	M1ab	-	-

2.4 Prognosis Keganasan KKR

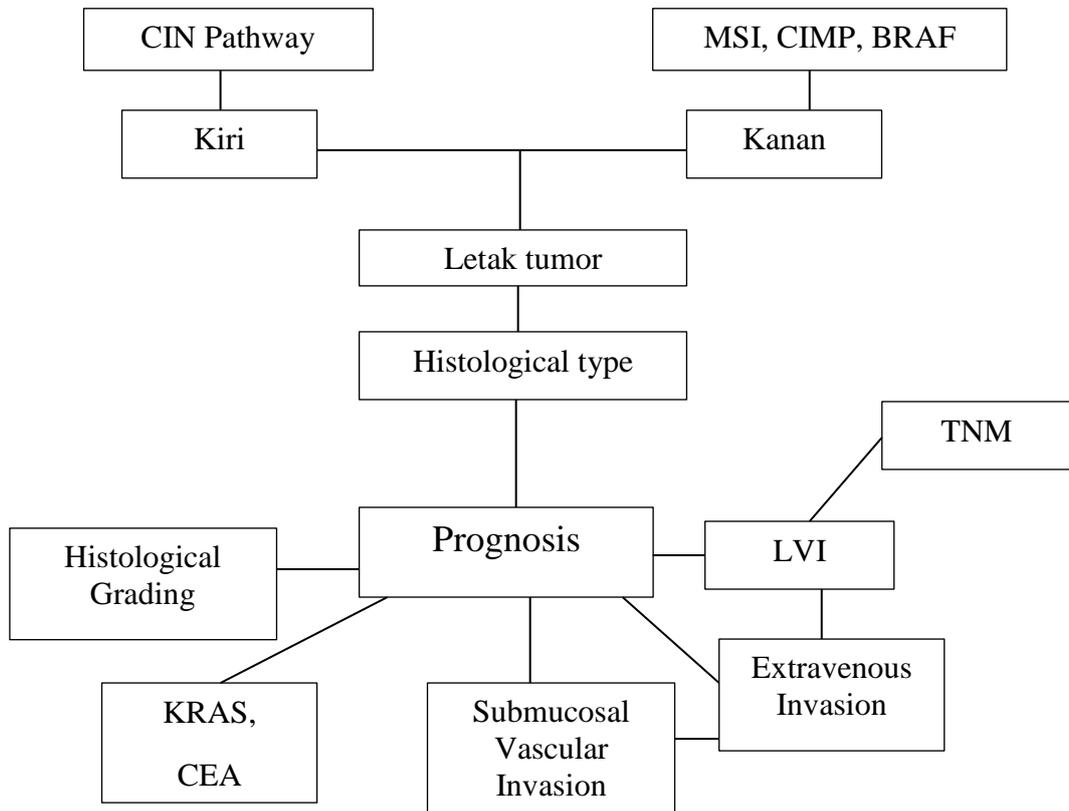
Banyak hal yang mempengaruhi prognosis KKR, selain dari sisi penyakit dapat dilihat pula dari aspek klinis pasien beberapa hal yang penting sehubungan dengan penyakitnya adalah lokasi, jenis, serta stadium KKR. Selain itu dari aspek klinis, beberapa hal yang mempengaruhi prognosis antara lain usia, kesehatan umum, dan respon terhadap terapi (Ratnasari, 2012)

Survival rate mengindikasikan orang-orang dengan tipe dan stadium tertentu karsinoma dapat bertahan hidup dalam periode tertentu, yang mana umumnya digunakan acuan selama 5 tahun sejak terdiagnosis karsinoma (Ratnasari, 2012). Menurut American Cancer Society, data dari SEER penentuan 5 year survival rate pasien KKR di Amerika berdasarkan kepada seberapa jauh penyebaran kanker tersebut yang didasari pada stadium kanker menurut lokal, regional, dan jauh tidaknya penyebaran kanker, yang mana dicakup dalam sistem AJCC (American Cancer Society, 2017)

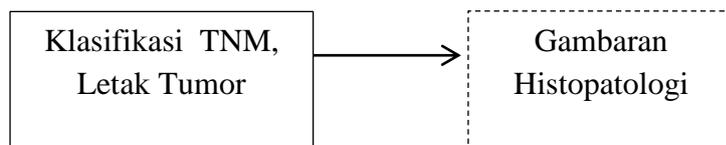
BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

□ : Variabel Independen

□ : Variabel Dependen

3.3 Hipotesis

1. Hipotesis satu (H1) : Terdapat hubungan antara letak tumor dan klasifikasi TNM dengan gambaran

histopatologi pada pasien kanker kolorektal di RSWS Tahun 2018.

2. Hipotesis Nol (H₀) : Tidak terdapat hubungan antara letak tumor dan klasifikasi TNM dengan gambaran histopatologi pada pasien kanker kolorektal di RSWS Tahun 2018.