

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA NILAI *CARCINOEMBRYOGENIC ANTIGEN (CEA)*
PREOPERATIF TERHADAP *DISEASE FREE SURVIVAL (DFS)* DAN *OVERALL
SURVIVAL (OS)* PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL DI RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

**RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE CARCINOEMBRYOGENIC
ANTIGEN (CEA), DISEASE FREE SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL IN
COLORECTAL CANCER PATIENTS IN WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL,
MAKASSAR**



Oleh

dr. Jacquels Mozes Tolanda

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2021

**HUBUNGAN ANTARA NILAI *CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN* (CEA)
PREOPERATIF TERHADAP *DISEASE FREE SURVIVAL* (DFS) DAN *OVERALL
SURVIVAL* (OS) PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL DI RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

dr. Jacquels Mozes Tolanda

C104216206

KARYA AKHIR

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)

PROGRAM ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA NILAI *CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN* (CEA) PREOPERATIF TERHADAP *DISEASE FREE SURVIVAL* (DFS) DAN *OVERALL SURVIVAL* (OS) PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

Jacquels Mozes Tolanda

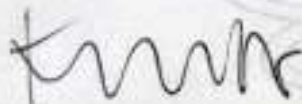
C104216206

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 Desember 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping




Dr. dr. Ibrahim Labeda, SpB-KBD
NIP. 19590912 198803 1 006




dr. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph.D
NIP. 19801127 200604 1 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Pihantong, Sp.B(K)Onk, M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.MedEd
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Jacquels Mozes Tolanda

NIM : C104216206

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis benarbenar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 Desember 2021

Yang Menyatakan,



dr. Jacquels Mozes Tolanda

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yaitu Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B-KBD, dr. Julianus A. Uwuratuw, Sp.B-KBD, dan dr. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph.D atas segala kesabaran, waktu, bantuan, bimbingan, nasihat, dan arahan yang diberikan selama ini kepada penulis.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada dosen-dosen penguji yang telah memberikan arahan, saran dan masukan demi perbaikan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran, Ketua Departemen Ilmu Bedah, Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Sekertaris Program Studi Ilmu Bedah, Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terimakasih penulis ucapkan untuk rekan angkatan “STKOD” Januari2017 atas segala saran, dukungan dan bantuannya selama pendidikan. Terimakasih juga kepada seluruh staf pegawai bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama kepada ibu Andi Esse Tenri Ulang, kak Marlina Rajab, mbak Nunung Mujiwiyanti, rekan-rekan sejawat dan perawat serta staf kamar operasi bedah yang telah banyak membantu selama proses pendidikan penulis.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Bedah atas segala bimbingan dan arahnya selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan ini dapat diamalkan dan dimanfaatkan sebaik baiknya untuk kepentingan masyarakat luas.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah terhadap saudara - saudara yang turut serta dalam penyusunan karya akhir ini, untuk itu penulis mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang turut berperan serta dalam penyelesaian karya akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan

namanya satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat, kesehatan, dan berkat yang melimpah serta semoga karya ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 30 Desember 2021

Yang Menyatakan,

dr. Jacquels Mozes Tolanda

ABSTRAK

JACQUELS MOZES TOLANDA. *Hubungan antara Nilai Carcynoembryogenic Antigen (CEA) Preoperatif terhadap Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS) pada Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Ibrahim Labeda, Julianus A. Uwuratuw, dan Joko Hendarto).*

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan antara nilai CEA preoperatif terhadap *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker kolorektal .

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif kohort yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Rekam medis diambil dari Januari 2015. Data mengenai usia, jenis kelamin, *grade histopatology*, nilai CEA, lokasi tumor, *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* *didapatkan*. Nilai CEA yang ditentukan adalah normal (<5ng/ml) atau meningkat (≥ 5 ng/mL).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 100 orang subjek yang direkrut kebanyakan laki-laki (n=55; 055%); usia 50—59 tahun (n=32; 32%); KKR intermediate (n=72; 72%) dan sel-sel malignan lokasi di rectum (n=37; 37%). Nilai CEA yang normal dimiliki oleh 51 orang (n=51; 51%); dan 49 orang memiliki peningkatan CEA (49%). Subjek dengan nilai CEA yang normal memiliki tingkat DFS yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki peningkatan nilai CEA ($26,53 \pm 2,86$ bulan vs $18,29 \pm 2,06$ bulan; $p=0,026$). Nilai rata-rata OS lebih tinggi pada orang dengan nilai CEA normal dibandingkan dengan yang memiliki peningkatan nilai CEA ($58,39 \pm 1,09$ bulan vs $58,30 \pm 1,03$ bulan; $p=0,953$).

Kata kunci: kanker kolorektal, *carcynoembryonic* antigen, *desease free survival*, *overall survival*



ABSTRACT

JACQUELS MOZES TOLANDA. *Correlation Between Preoperative Carcinoembryonic Antigen (CEA) Value and Disease-Free Survival and Overall Survival in Colorectal Cancer Patients in Wahidin Nudirohumodo Hospital, Makassar (supervised by Ibrahim Labeda, Julianus A. Uwuratuw, dan Joko Tlendario)*

The aim of this study is to evaluate the correlation between preoperative CEA and Disease-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS).

This study was a retrospective cohort study conducted in Wahidin Sudirohusodo Hospital. Medical records were taken in January 2015. Data on age, gender histopathology grade, CEA level, tumor location, disease-free survival, and overall survival were obtained. CEA was defined to be normal (5 ng/mL) or increased 5 ng/mL).

The results indicate that there are 100 subjects recruited. Most subjects are male (n 55. 55%), 50 - 59 years old (n 12, 32%), intermediate CRC (72, 72%), and malignant cells located at the rectum (n-37 37%). There are 51 subjects having normal CEA (51%) and 49 subjects having an increase in CEA (49%). Subjects with normal CEA has a higher DFS compared to subjects having an increase in CEA (26.531 2.86 months vs 18.29 2.06 months: p 0.026). Mean OS value is higher in normal CEA level compared to the one having an increase in CEA level (58.39 11 09 months vs 58.30 11.03 months. p = 0.953).

Keyword: colorectal cancer, carcinoembryonic antigen, disease-Free survival, overall survival



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat bagi pengetahuan	4
1.4.2 Manfaat bagi penelitian.....	4
1.4.2 Manfaat bagi pelayanan	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kolorektal	6

2.1.1 Defenisi	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Faktor Resiko	7
2.1.4 Biologi Molekuler Kanker Saluran Cerna	17
2.1.5 Manifestasi Klinik.....	22
2.1.6. Diagnosis.....	27
2.1.7 Stadium	27
2.1.8. Terapi	30
2.1.9 Prognosis.....	34
2.2. Carcinoembrionic Antigen.....	35
BAB 3 KERANGKA PENELITIAN.....	41
3.1 Kerangka Teori	41
3.2 Kerangka Konsep.....	42
3.3 Hipotesa Penelitian	42
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN.....	43
4.1 Rancangan Penelitian.....	43
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	43
4.3 Populasi dan Teknik Sampel.....	43
4.3.1 Populasi.....	43
4.3.2 Sampel.....	43
4.3.3 Besar Sampel	43
4.3.4 Pengambilan Sampel.....	44
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44

4.4.1 Kriteria Inklusi	44
4.4.2 Kriteria Ekslusi	44
4.5 Defenisi Operasional.....	45
4.6 Kerangka Obyektif.....	45
4.7 Cara Pengumpulan data dan metode pemeriksaan.....	46
4.8 Alur Penelitian	47
4.9 Analisa Data.....	48
BAB V HASIL PENELITIAN.....	49
5.1 Analisa Deskriptif.....	49
5.2 Analisis Disease Free Survival	50
5.3 Analisis Overall Survival	52
BAB VI PEMBAHASAN	55
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	55
6.2 Analisis Disease Free Survival	57
6.3 Analisis Overall Survival.....	58
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
7.1 Kesimpulan	59
7.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Insiden Kanker di Indonesia.....	8
Gambar 2. Ulseratif Colitis.....	12
Gambar 3. Penyakit Crohn's.....	12
Gambar 4. Urutan perkembangan Adenoma–Karsinoma.....	22
Gambar 5. Gambaran histopatologi KKR.....	24
Gambar 6. Letak Kanker Kolorektal.....	25

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pembagian stadium klinik berdasarkan TNM dan Dukes Modifikasi Astler Coller.....	29
Tabel 2.2 Standar Reseksi kolon.....	31
Tabel 2.3 Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon.....	32
Tabel 2.4 Rangkuman penatalaksanaan kanker rectum.....	32
Tabel 5.1 Karakteristik Pasien.....	49
Tabel 5.2. Statistik Diskriptif Umur, Lama DFS dan OS (n=172).....	49
Tabel 5.3. Mean Survival Time DFS.....	50
Tabel 5.4. Hasil Uji Statistik Mean Survival Time DFS.....	51
Tabel 5.6. Mean Survival Time OS.....	52
Tabel 5.7 Hasil Uji Mean Survival Time OS	53

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbandingan Proporsi DFS menurut Subtipe.....	52
Grafik 2. Perbandingan Proporsi OS menurut Subtipe.....	61

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kolon dan rektum merupakan tempat keganasan terbanyak pada saluran cerna. Karsinoma Kolorektal (KKR) dapat menyerang pria dan wanita serta telah menjadi masalah kesehatan di dunia (Ahmed et al, 2012).

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan keempat terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak di Amerika Serikat. Insidens kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100 000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker (Ahmed dkk., 2012; Tica Sedlar dkk, 2016).

Meskipun perkembangan pengobatan ajuvan akhir-akhir ini berkembang secara cepat dan sangat maju, akan tetapi hanya sedikit saja meningkatkan harapan hidup pasien karsinoma kolorektal bila sudah ditemukan dalam stadium lanjut (Valera dkk., 2005).

Kunci utama keberhasilan penanganan KKR adalah ditemukannya karsinoma dalam stadium dini sehingga terapi dapat dilaksanakan secara bedah kuratif, serta kemampuan klinisi dalam menentukan faktor prognostik yang membantu dalam menentukan rencana terapi selanjutnya. Petanda biologis tumor merupakan substansi yang dideteksi melalui pemeriksaan jaringan tubuh yang seringkali terdapat dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan normal pada kanker jenis tertentu. Penggunaan petanda tumor serum sangat bergantung kepada sensitivitas, spesifitas, serta

variabilitas uji klinis mencakup beberapa faktor yang berkaitan dengan penyakit dan kemanjuran terapi (*efficacy of therapy*) (Cai, Qi dkk., 2016; Guzinska-Ustymowicz dkk., 2009).

Skrining karsinoma kolorektal memegang peranan yang sangat penting. Pengalaman di berbagai negara memperlihatkan bahwa skrining yang adekuat terbukti menurunkan angka kematian akibat dari karsinoma kolorektal, karena dengan program skrining yang baik akan lebih banyak ditemukan kasus dini sehingga terapi dapat secara kuratif (Cai dkk., 2016).

Terapi bedah paling efektif bila dilakukan pada penyakit yang masih terlokalisir. Bila sudah terjadi metastasis, prognosis menjadi lebih buruk dan angka survival menurun drastis. Seperti pada berbagai jenis kanker lainnya, karsinoma kolorektal memerlukan penanganan multimodalitas dan belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi (Sakuma dan Fujimori, 1999).

Pemeriksaan tumor marker preoperatif merupakan suatu hal yang rutin dilakukan untuk mendeteksi tingkat keganasan dan adanya metastasis tersembunyi dari tumor. Tumor marker merupakan substansi yang dideteksi melalui darah, urine, dan jaringan tubuh (jaringan tumor) dari pasien kanker. Tumor marker disintesis dan diproduksi dalam jumlah yang tinggi pada pasien kanker dan dilepaskan ke dalam peredaran darah sehingga dapat di periksa secara laboratorium. Penggunaan tumor marker sangat bergantung pada sensitivitas, spesifitas serta variabilitas uji klinis yang mencakup beberapa faktor berkaitan dengan penyakit dan kemajuan terapi (Holdenreider dkk., 2016).

Tumor marker yang sering di penggunaan dan direkomendasikan oleh EGTM 2007, ASCO 2014 dan NCCN 2019 pada kanker kolorektal adalah CEA (*Carcinoembryonic Antigen*). CEA adalah onkofetal antigen berupa glikoprotein dengan berat molekul yang tinggi, diproduksi

oleh sel pada kolon dan berfungsi sebagai molekul adhesi intersel dan promosi agregasi sel kanker kolorektal. Konsentrasi CEA jarang meningkat pada stadium awal, tapi bila terdeteksi berarti prognosis yang buruk. CEA, non spesifik karena meningkat juga pada kanker gaster, kanker pankreas dan kanker paru. Tapi hanya CEA yang memiliki nilai prognosis, prediksi, *surveillance* dan monitoring pada kanker kolorektal (Topdagil dkk., 2018).

Angka rekurensi sebesar 60-80% pada dua tahun paska operasi kuratif dan meningkat menjadi 90% pada empat tahun (Longo dkk., 2002). CEA preoperatif memiliki hubungan dengan prognostik pasien KKR, dimana nilai preoperatif CEA yang tinggi memberikan prognosis yang lebih buruk, namun beberapa studi mengemukakan bahwa serum CEA preoperatif sebagai faktor prognostik independen masih kontroversial (Giovanni dkk., 2015).

Berdasarkan hal-hal di atas, maka peneliti mencoba melihat apakah seum CEA preoperatif memiliki hubungan dengan *Disease Free Survival* (DFS) dan *Overall survival* (OS) pada pasien KKR. Dimana dari hubungan itu diharapkan dapat menjadi dasar bagi para klinisi dalam membantu memprediksi angka harapan hidup pasien KKR khususnya di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah ada hubungan antara preoperatif CEA dengan *Disease Free Survival* (DFS) pasien kanker kolorektal (KKR) ?

1.2.2 Apakah ada hubungan antara preoperatif CEA dengan *Overall Survival* (OS) pasien kanker kolorektal (KKR) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara preoperatif CEA dengan *Disease Free Survival* dan *Overall survival* pada pasien kanker kolorektal (KKR).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan nilai CEA preoperatif (normal/tinggi) terhadap *Disease Free Survival* pada pasien kanker kolorektal (KKR) di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Menilai hubungan nilai CEA preoperatif (normal/tinggi) terhadap *Overall Survival* pasien kanker kolorektal (KKR) di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bagi Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara nilai preoperatif tumor marker CEA dengan *Disease Free Survival* (DFS) dan *Overall Survival* (OS) pada pasien kanker kolorektal.

1.4.2. Manfaat Bagi Penelitian

Sebagai informasi data yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya.

1.4.3. Manfaat Bagi Pelayanan

1. Menjadi pedoman dalam mengedukasi pasien tentang prognosis kanker kolorektal berdasarkan nilai tumor marker CEA sebelum menjalani operasi.
2. Meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan peningkatan tumor marker CEA pada pasien kanker kolorektal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Kolorektal

2.1.1. Defenisi

Kanker menurut WHO adalah pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak terkendali, sedangkan menurut NCI (*National Cancer Institute*) adalah penyakit di mana sel abnormal membelah tanpa kendali dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya. Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker ganas yang dijumpai pada kolon dan rectum (NCI, 2018).

Dipandang dari segi biologi molekuler, KKR merupakan kanker yang cukup unik yaitu mengalami transformasi sebagai akibat terjadinya akumulasi perubahan-perubahan baik genetik maupun epigenetik di mana dijumpai adanya perubahan sekuen epitel normal menjadi adenokarsinoma. Perkembangan tahapan tersebut berlangsung bertahun-tahun dan dapat pula dalam suatu dekade tertentu. Perkembangan ini juga dapat disertai dengan sejumlah perubahan dalam karakter atau tipe genetik (Effendi R. dkk., 2015).

2.1.2. Epidemiologi

Kanker kolon adalah kanker dengan insiden terbanyak keempat di dunia, sedangkan kanker rektum adalah terbanyak ke delapan. Bersama-sama, KKR adalah bentuk kanker ketiga

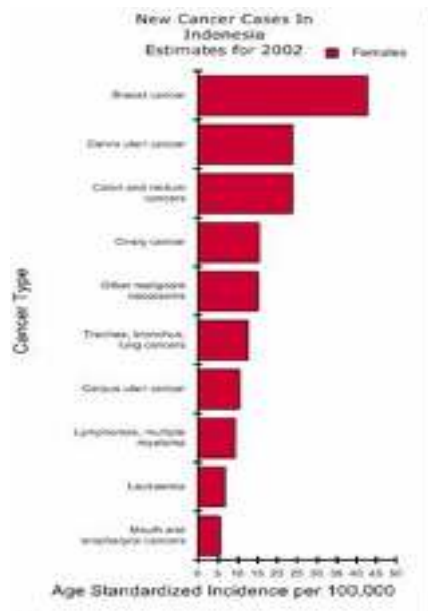
yang paling sering didiagnosis secara global, terdiri dari 11% dari semua diagnosis kanker (Bray dkk., 2018).

KKR lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dan 3-4 kali lebih sering terjadi di negara maju daripada di negara berkembang. Tingkat kejadian berdasarkan standar usia (per dunia) per 100.000 KKR pada kedua jenis kelamin adalah 19,7, pada laki-laki adalah 23,6, dan pada perempuan adalah 16,3.). Tingkat kematian berstandarkan usia adalah 12,8/ 100.000 di antara laki-laki di negara dengan *Human Development Index* (HDI) tinggi dan 5,7 / 100.000 di negara dengan HDI rendah. Angka yang sama adalah 8,5 dan 3,8 di antara perempuan (Bray dkk., 2018).

Beberapa studi epidemiologi kanker, menunjukkan peningkatan insidens dari tahun ke tahun di negara-negara barat maupun di negara Indonesia. Pencatatan mengenai kanker di negeri Belanda tahun 1992 mencatat kasus baru KKR, dengan 35% (2700) berlokasi di sigmoid dan rektum. Di Amerika Serikat pada tahun 1996 diperkirakan akan mencapai 94.500 kasus baru karsinoma kolon, yaitu 45.000 pada pria dan 49.000 pada wanita. Sedangkan kasus baru kanker rektum diperkirakan 39.000, pada pria 22.000 dan wanita 16.900. Penyebaran kanker menurut umur di kedua negara tersebut tinggi pada dekade keempat dan ketujuh (Scopa dkk., 2003).

Dari data berdasarkan 19 tahun follow up pada insiden kanker kolorektal di Swedia pada tahun 1960 pada 53.377 kasus yang ditemukan (28.003 pria dan 25.374 wanita), Didapatkan suatu hubungan yaitu 1) terdapat perbedaan insiden pada pria dan wanita yang berusia lanjut, yang meningkat seiring dengan usia; 2) meningkatnya insiden kanker kolorektal seiring dengan kepadatan penduduk; 3) rendahnya insiden pada pria yang belum pernah menikah dibandingkan dengan pria lainnya (Zlobec dan Lugli, 2008).

Dewasa ini kanker kolorektal telah menjadi salah satu dari kanker yang banyak terjadi di Indonesia, data yang dikumpulkan dari 13 pusat kanker menunjukkan bahwa kanker kolorektal merupakan salah satu dari lima kanker yang paling sering terdapat pada pria maupun wanita (Lukman dkk., 2012).



Gambar 1. Insiden Kanker di Indonesia (Lukman dkk., 2012).

Di Makassar berdasarkan data berbasis rumah sakit pada Sub-bagian Ilmu Bedah Digestif / Bagian Ilmu Bedah FK UNHAS Makassar, setiap tahun terjadi peningkatan kasus KKR. Pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 39 kasus, tahun 2006 sebanyak 59 kasus, tahun 2007 sebanyak 52 kasus, tahun 2008 sebanyak 151 kasus, tahun 2009 sebanyak 114 kasus dan tahun 2010 sebanyak 124 kasus (Bagian Ilmu Bedah Digestif FK UNHAS – Makassar, 2011). Berdasarkan data yang diperoleh dari bagian Patologi Anatomi FK UNHAS, Makassar pada tahun 2005 KKR menempati urutan keempat dari seluruh keganasan, tahun 2006 tercatat 107 kasus KKR dan menempati urutan ketiga, tahun 2008 ditemukan 272 kasus KKR dan menempati urutan kedua setelah kanker payudara (Lusikooy, 2013).

2.1.3. Faktor Risiko

2.1.3.1. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

1. Usia

Diagnosis KKR meningkat progresif sejak usia 40 tahun, meningkat tajam setelah usia 50 tahun lebih dari 90% kasus KKR terjadi di atas usia 50 tahun. Angka kejadian pada usia 60-79 tahun 50 kali lebih tinggi dibandingkan pada usia kurang dari 40 tahun (Boyle P dkk, 2005).

Seperti pada keganasan lainnya, usia merupakan faktor risiko dominan pada KKR. Risiko terjadinya KKR meningkat bersamaan dengan meningkatnya usia, terutama pada laki-laki dan perempuan berusia 50 tahun atau lebih dan hanya 3% dari KKR muncul pada orang dengan usia dibawah 40 tahun (Casciato DA, 2004).

Dari tahun 2000-2003, rata-rata usia saat terdiagnosis menderita KKR pada usia 71 tahun. Insidensi berdasarkan usia < 20 tahun sebesar 0,0%, 20-34 tahun sebesar 0,9%, 35-44 tahun sebesar 3,5%, 45-54 tahun sebesar 10,9%, 55-64 tahun sebesar 17,6%, 65-74 tahun sebesar 25,9%, 75-84 tahun sebesar 28,8%, dan > 85 tahun sebesar 12,3% (29) Di Amerika Serikat berdasarkan data SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) menunjukkan bahwa insidens KKR mulai meningkat dengan tajam pada dekade ke-5 dan lebih dari 90% kasus di diagnosis pada usia > 50 tahun namun bisa ditemukan juga pada usia yang lebih muda pada dekade ke-2 dan ke-3. Bila ditemukan pada usia yang lebih muda biasanya dalam keadaan lanjut dengan derajat diferensiasi yang buruk (Slateri dkk., 2003).

Di Amerika Serikat, median usia terdiagnosis kanker kolon adalah 73 tahun sedangkan pada kanker rektum adalah 67 tahun (SEER Program, 2008). Distribusi lokasi KKR juga bervariasi sesuai dengan usia. Pada suatu penelitian di Amerika Serikat yang melibatkan 75.000 subjek

ditemukan bahwa kanker pada kolon proksimal insidennya sangat tinggi pada usia lanjut (Cooper dkk., 1995)

2. Faktor Herediter

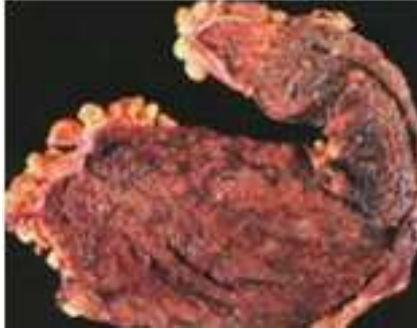
Riwayat familial berkontribusi pada sekitar 20% kasus KKR.^{6,10} Kondisi yang paling sering diwariskan adalah familial adenomatous polyposis (FAP) dan hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), dikenal sebagai sindrom Lynch. Gen-gen yang berperan dalam pewarisan KKR ini telah diidentifikasi. HNPCC berhubungan dengan mutasi gen-gen yang terlibat dalam jalur perbaikan DNA, disebut gen MLH1 dan MLH2.^{6,12} FAP disebabkan mutasi tumor supresor gen APC (Antigen Presenting Cell) (Deng G dkk., 2004).

HNPCC terjadi pada 2-6% KKR.^{6,8} Risiko KKR seumur hidup pada orang dengan mutasi HNPCC berkisar 70-80% dan rerata umur saat didiagnosis adalah pada pertengahan usia 40 tahun. Mutasi MLH1 dan MLH2 juga berhubungan dengan peningkatan risiko relatif kanker lain, termasuk beberapa keganasan ekstrakolon seperti kanker uterus, gaster, usus halus, pankreas, ginjal, dan ureter. FAP ditemukan pada <1% kasus KKR. Tidak seperti individu dengan HNPCC yang mengalami beberapa adenoma, individu dengan FAP mengalami pertumbuhan ratusan polip, biasanya di awal usia 20 tahun. Pada usia 40 tahun, hampir semua orang dengan kelainan ini didiagnosis kanker bila kolon tidak diangkat. APC yang berhubungan dengan kondisi poliposis diwariskan dengan pola autosomal dominan. Sekitar 75-80% individu dengan APC yang berhubungan dengan poliposis memiliki orang tua dengan kondisi sama. Uji prenatal dan diagnosis genetik preimplantasi dimungkinkan bila suatu penyakit yang menyebabkan mutasi teridentifikasi pada anggota keluarga. (Pollock PM dkk., 2003).

3. Riwayat Penyakit

a. Ulseratif Kolitis

Ulseratif kolitis (gambar 2) merupakan faktor risiko yang jelas untuk kanker kolon sekitar 1% dari pasien yang memiliki riwayat kronik ulseratif kolitis. Risiko perkembangan kanker pada pasien ini berbanding terbalik pada usia terkena kolitis dan berbanding lurus dengan keterlibatan dan keaktifan dari ulseratif kolitis. Risiko kumulatif adalah 2% pada 10 tahun, 8% pada 20 tahun, dan 18% pada 30 tahun. Pendekatan yang direkomendasikan untuk seseorang dengan risiko tinggi dari kanker kolorektal pada ulseratif kolitis dengan menggunakan kolonoskopi untuk menentukan kebutuhan akan total proktokolektomi pada pasien dengan kolitis yang durasinya lebih dari 8 tahun. Strategi yang digunakan berdasarkan asumsi bahwa lesi displasia bisa dideteksi sebelum terbentuknya invasif kanker. Sebuah studi prospektif menyimpulkan bahwa kolektomi yang dilakukan dengan segera sangat esensial untuk semua pasien yang didiagnosa dengan displasia yang berhubungan dengan massa atau lesi, yang paling penting dari analisa mendemonstrasikan bahwa diagnosis displasia tidak menyingkirkan adanya invasif kanker. Diagnosis dari displasia mempunyai masalah tersendiri pada pengumpulan sampling spesimen dan variasi perbedaan pendapat antara para ahli patologi anatomi (Sakuma dan Fujimori, 1999; Valera dkk., 2005).



Gambar 2. Ulseratif Colitis

b. Penyakit Crohn's

Pasien yang menderita penyakit crohn's (gambar 3) mempunyai risiko tinggi untuk menderita kanker kolorektal tetapi masih kurang jika dibandingkan dengan ulseratif kolitis. Keseluruhan insiden dari kanker yang muncul pada penyakit crohn's sekitar 20%. Pasien dengan striktur kolon mempunyai insiden yang tinggi dari adenokarsinoma pada tempat yang terjadi fibrosis. Adenokarsinoma meningkat pada tempat strikturoplasty menjadikan sebuah biopsy dari dinding intestinal harus dilakukan pada saat melakukan strikturoplasty. Telah dilaporkan juga bahwa squamous sel kanker dan adenokarsinoma meningkat pada fistula kronik pasien dengan crohn's disease (Rama dkk., 2015).



Gambar 3. Penyakit Crohn's

3. Faktor Lingkungan

KKR dipertimbangkan sebagai suatu penyakit yang dipengaruhi lingkungan; faktor pola hidup, sosial, dan kultural ikut berperan. KKR adalah suatu kanker dengan penyebab- penyebab yang dapat dimodifikasi, dan sebagian besar kasusnya secara teori dapat dicegah. Bukti risiko lingkungan diperoleh melalui studi para migran dan keturunannya. Di antara individu yang bermigrasi dari daerah risiko rendah ke risiko tinggi, angka insidens KKR cenderung meningkat menyerupai populasi di area tersebut. Sebagai contoh, di antara keturunan migran Eropa Selatan yang berpindah ke Australia dan migran Jepang yang berpindah ke Hawaii, risiko KKR meningkat dibandingkan populasi di negara asalnya. Insidens KKR pada keturunan imigran Jepang di Amerika Serikat melebihi insidens pada populasi kulit putih di tempat tersebut, dan lebih tinggi 3-4 kali dibandingkan populasi orang Jepang di negaranya. Selain faktor migrasi, terdapat beberapa faktor geografi yang mempengaruhi perbedaan insidens KKR, salah satunya adalah insidens KKR konsisten lebih tinggi pada penduduk perkotaan. Orang yang tinggal di area perkotaan memiliki prediktor risiko yang lebih kuat dibandingkan orang yang lahir di area perkotaan (Casciato DA dkk, 2004).

2.1.3.2. Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

1. Pola Diet dan Nutrisi

Diet berpengaruh kuat terhadap risiko KKR, dan perubahan pola makan dapat mengurangi risiko kanker ini hingga 70%. Beberapa studi, termasuk yang dilakukan oleh American Cancer Society, menemukan bahwa konsumsi tinggi daging merah dan atau daging yang telah diproses meningkatkan risiko kanker kolon dan rektum. Risiko tinggi KKR ditemukan pada individu yang mengkonsumsi daging merah yang sudah dimasak dengan temperatur yang tinggi dan waktu

masak yang lama. Selain itu individu yang kurang mengkonsumsi buah dan sayur juga mempunyai risiko KKR yang lebih tinggi (Chao A dkk., 2005).

Insidens KKR meningkat pada orang-orang yang mengonsumsi daging merah dan/atau daging yang telah diproses.²⁰⁻²² Konsumsi daging merah dilaporkan memiliki hubungan lebih erat dengan insidens kanker rektum, sedangkan konsumsi daging yang diproses dalam jumlah besar berhubungan dengan kanker kolon bagian distal. Implikasi lemak dihubungkan dengan konsep tipikal diet Barat, terjadi perkembangan flora bakterial yang mendegradasi garam empedu menjadi komponen N-nitroso yang berpotensi karsinogenik.²⁰ Mekanisme potensial asosiasi positif antara konsumsi daging merah dengan kanker kolorektal termasuk adanya heme besi pada daging merah.²³ Beberapa jenis daging yang dimasak pada temperatur tinggi memicu produksi amino heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik, keduanya dipercaya merupakan bahan karsinogenik.²³ Larson, dkk. melalui studi prospektif menyarankan pembatasan konsumsi daging merah dan daging yang diproses untuk mencegah KKR (Chao A dkk., 2005).

Penelitian juga membuktikan bahwa individu yang mengonsumsi buah, sayuran, dan sereal memiliki risiko KKR lebih kecil.^{5,24} Perbedaan asupan diet berserat serta perbedaan geografik berperan pada insidens KKR; diet berserat diperhitungkan sebagai faktor pembeda insidens KKR di Afrika dan negara-negara dengan gaya hidup Barat – peningkatan asupan diet serat mendilusi kandungan lemak, meningkatkan massa feses, dan mereduksi waktu transit (Chu KM dkk., 2011).

2. Aktivitas Fisik dan Obesitas

Dua faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan saling berhubungan, aktivitas fisik dan kelebihan berat badan, dilaporkan berpengaruh pada sepertiga kasus KKR. Aktivitas tinggi berhubungan dengan rendahnya insidens KKR. Aktivitas fisik reguler dan diet sehat membantu menurunkan

risiko KKR. Mekanisme biologi yang berperan dalam hubungan antara menurunnya aktivitas fisik dan KKR mulai dipahami. Aktivitas fisik meningkatkan angka metabolik dan meningkatkan ambilan oksigen maksimal. Dalam jangka panjang, aktivitas reguler serupa meningkatkan efisiensi dan kapasitas metabolik tubuh, juga menurunkan tekanan darah dan resistensi insulin. Selain itu, aktivitas fisik meningkatkan motilitas usus (Cordain L dkk., 2006).

Kurangnya aktivitas fisik harian juga meningkatkan insidens obesitas, faktor lain yang berhubungan dengan KKR. Kelebihan berat badan dan obesitas meningkatkan sirkulasi estrogen dan menurunkan sensitivitas insulin, juga dipercaya mempengaruhi risiko kanker, dan berhubungan dengan penimbunan adipositas abdomen. Namun, peningkatan risiko yang berhubungan dengan kelebihan berat badan dan obesitas tampaknya tidak hanya berhubungan dengan peningkatan asupan energi, hal ini juga dapat mencerminkan perbedaan efisiensi metabolisme. Studi menunjukkan bahwa individu yang menggunakan energi lebih efisien memiliki risiko KKR lebih rendah (Cordain L dkk., 2006).

Skala Indeks Massa Tubuh (IMT) memberikan pengukuran kelebihan berat badan yang lebih akurat dibandingkan berat badan saja. IMT dihitung dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter). Panduan IMT Asia Pasifik berbeda dengan klasifikasi IMT oleh National Institutes of Health (NIH) karena kandungan lemak tambahan dan perbedaan distribusi lemak pada orang Asia (Tabel 1). Orang Asia menunjukkan peningkatan akumulasi lemak walaupun IMT-nya rendah. Obesitas menyebabkan penimbunan hormon, peningkatan kadar insulin dan insulin-like growth factor-1 (IGF-1), pemicu regulator pertumbuhan tumor, gangguan respons imun dan stres oksidatif, sehingga memicu terjadinya karsinoma kolorektal (Rama D dkk., 2007).

3. Merokok

Sebesar 12% kematian KKR berhubungan dengan kebiasaan merokok. Karsinogen rokok meningkatkan pertumbuhan KKR, dan meningkatkan risiko terdiagnosis kanker. Merokok menyebabkan pembentukan dan pertumbuhan polip adenomatosa, lesi prekursor KKR. Terdapat hubungan statistik signifikan berdasarkan dosis merokok per tahun setelah merokok lebih dari 30 tahun; individu dengan riwayat merokok lama dan kemudian berhenti merokok tetap memiliki risiko KKR. Polip berukuran besar di kolon dan rektum dihubungkan dengan kebiasaan merokok jangka panjang. Onset KKR penderita pria dan wanita perokok lebih muda (Soeripto dkk., 2003).

4. Alkohol

Konsumsi alkohol reguler berhubungan dengan perkembangan KKR. Konsumsi alkohol merupakan faktor risiko KKR pada usia muda, juga meningkatnya insidens kanker kolon distal. Metabolit reaktif pada alkohol seperti asetaldehid bersifat karsinogenik. Terdapat korelasi antara alkohol dan merokok, rokok menginduksi mutasi spesifik DNA yang perbaikannya tidak efektif karena adanya alkohol. Alkohol berperan sebagai solven, meningkatkan penetrasi molekul karsinogen lain ke dalam sel mukosa. Efek alkohol dimediasi melalui produksi prostaglandin, peroksidase lipid, dan generasi ROS (Reactive Oxygen Species) bebas. Konsumsi tinggi alkohol biasanya berhubungan dengan nutrisi rendah, sehingga jaringan rentan terhadap karsinogenesis. Konsumsi alkohol 2-4 porsi per hari meningkatkan risiko hingga 23% dibandingkan individu yang mengonsumsi kurang dari 1 porsi per hari. Porsi yang dimaksud adalah satuan jumlah minuman yang dikeluarkan oleh National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1 porsi mengandung sekitar 14 gram alkohol murni, volumenya berbeda-beda untuk minuman beralkohol yang beredar di masyarakat – 1 porsi = 355 ml bir (kadar alkohol 5%), 148 ml wine (kadar alkohol 7%), 29,5 ml

brandy atau minuman keras lainnya (kadar alkohol 40%). Riwayat mengonsumsi alkohol juga memiliki resiko tinggi (Sottoriva A dkk., 2015).

2.1.4. Biologi Molekuler Kanker Saluran Cerna

Secara umum dinyatakan bahwa untuk perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan multipel beraksi terhadap predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi KKR. Terdapat 3 kelompok KKR berdasarkan perkembangannya yaitu kelompok yang diturunkan (inherited) yang mencakup kurang dari 10% dari kasus KKR; kelompok sporadik, yang mencakup sekitar 70%; dan kelompok familial, mencakup 20% (Puig- La Calle J, 2001).

Kelompok diturunkan adalah mereka yang dilahirkan sudah dengan mutasi germline (germline mutation) pada salah satu allele dan terjadi mutasi somatik pada allele yang lain. Contohnya adalah HNPCC dan FAP. HNPCC ditemukan pada sekitar 5% dari KKR. Kelompok sporadik membutuhkan dua mutasi somatik, satu pada masing masing allele-nya. Kelompok familial tidak sesuai kedalam salah satu dari dominantly inherited syndromes diatas (FAP & HNPCC) dan lebih dari 35% terjadi pada usia muda. Meskipun kelompok familial dari KKR dapat terjadi karena kebetulan saja, akan tetapi faktor lingkungan, penetrant mutations yang lemah atau currently germline mutations dapat berperan (Puig-La Calle J, 2001).

Dikenal ada tiga kelompok utama gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel yaitu proto-onkogen, gen supresi tumor (tumor suppresor gene = TSG), dan gen gatekeeper. Proto-onkogen akan menstimulasi serta meregulasi pertumbuhan dan pembelahan sel. TSG akan menghambat pertumbuhan sel atau menginduksi apoptosis (kematian sel yang terprogram).

Kelompok gen ini dikenal sebagai anti-onkogen, karena berfungsi melakukan kontrol negatif (penekanan) pada pertumbuhan sel. Gen p53 merupakan salah satu dari TSG yang menyandi protein dengan berat molekul 53 kDa. Gen p53 juga berfungsi mendeteksi kerusakan DNA, menginduksi reparasi DNA. Gen gatekeeper berfungsi untuk mempertahankan integritas genomik dengan mendeteksi kesalahan pada genom dan memperbaikinya. Mutasi pada gen-gen ini karena berbagai faktor membuka peluang terbentuknya kanker (Bullard KM, 2015).

Pada keadaan normal, pertumbuhan sel akan terjadi sesuai dengan kebutuhan melalui suatu siklus sel normal dan dikendalikan secara terpadu oleh proto-onkogen, TSG, dan gen gatekeeper secara seimbang. Jika terjadi ketidakseimbangan fungsi ketiga gen ini, atau salah satu tidak berfungsi dengan baik karena mutasi, maka akan terjadi penyimpangan siklus sel. Pertumbuhan sel tidak normal pada proses terbentuknya kanker dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu perpendekan waktu siklus sel sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel dalam satuan waktu, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan proses apoptosis, dan masuknya kembali populasi sel yang tidak aktif berproliferasi ke dalam siklus proliferasi. Gabungan mutasi dari ketiga kelompok gen ini akan menyebabkan kelainan siklus sel. Yang sering terjadi adalah mutasi gen yang berperan dalam mekanisme kontrol sehingga mekanisme pengontrol tidak berfungsi baik, akibatnya sel akan berkembang tanpa kontrol (yang sering terjadi pada manusia adalah mutasi gen p53). Akhirnya akan terjadi pertumbuhan sel yang tidak diperlukan, tanpa kendali dan karsinogenesis dimulai (Bullard KM, 2015).

Ada dua jalur utama inisiasi dan progresi tumor yaitu melalui LOH pathway dan replication error (RER). LOH pathway ditandai dengan adanya delesi kromosom dan aneuploid tumor. RER pathway ditandai dengan terjadi kesalahan pada proses replikasi DNA (errors in mismatch repair). Sejumlah gen sudah diketahui sangat krusial pada proses perbaikan replikasi DNA

(repairing DNA replication error). Gen- gen mismatch repair (MMR) tersebut yaitu hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 dan hMSH6/GTBP. Terjadinya mutasi pada salah satu gen-gen tersebut akan mempengaruhi sel untuk bermutasi. Akumulasi dari kesalahan-kesalahan replikasi tersebut akan menyebabkan terjadinya instabilitas genom (genomic instability) dan akhirnya memicu proses karsinogenesis. RER pathway biasanya disertai dengan terjadinya microsatellite instability (MSI). Microsatellite adalah daerah pada genom dimana terjadi pengulangan beberapa kali dari segmen pasangan basa pendek (short base-pair segment). Area tersebut biasanya akan mengalami kesalahan replikasi (replication error). Akibatnya pada mutasi gen mismatch repair (MMR) akan terbentuk sequent pengulangan (repetitive sequences) dengan panjang yang bervariasi, yang digambarkan sebagai microsatellite instability (MSI). Tumor-tumor yang disertai dengan MSI biasanya memiliki karakteristik biologi yang berbeda dari tumor-tumor yang terbentuk melalui jalur LOH. Tumor-tumor dengan MSI lebih sering berlokasi pada kolon bagian kanan, memiliki DNA diploid dan disertai dengan prognosis yang baik dibanding tumor-tumor yang berkembang dari jalur LOH atau microsatellite stable (MSS). Tumor-tumor yang berkembang dari jalur LOH cenderung pada kolon lebih distal disertai dengan prognosis yang buruk (Bullard KM, 2015).

KKR sporadis timbul akibat adanya instabilitas pada genom (genomic instability). Ada dua bentuk utama instabilitas genom yang berperan dalam proses karsinogenesis kolon chromosomal instability (CIN) dan microsatellite instability (MSI). CIN terjadi pada 85% KKR sporadis sedangkan MSI pada 15% KKR Sporadis. Instabilitas kromosom (chromosomal instability) ini terjadi karena pemisahan kromosom yang abnormal (abnormal segregation of chromosomes) dan content DNA yang abnormal (aneuploidy). Adanya instabilitas kromosom akan menyebabkan kromosom kehilangan material (loss of chromosomal material / loss of heterozigosity / LOH). Hal ini mengakibatkan gen-gen supresi tumor (tumor supressor genes) seperti gen “adenomatous

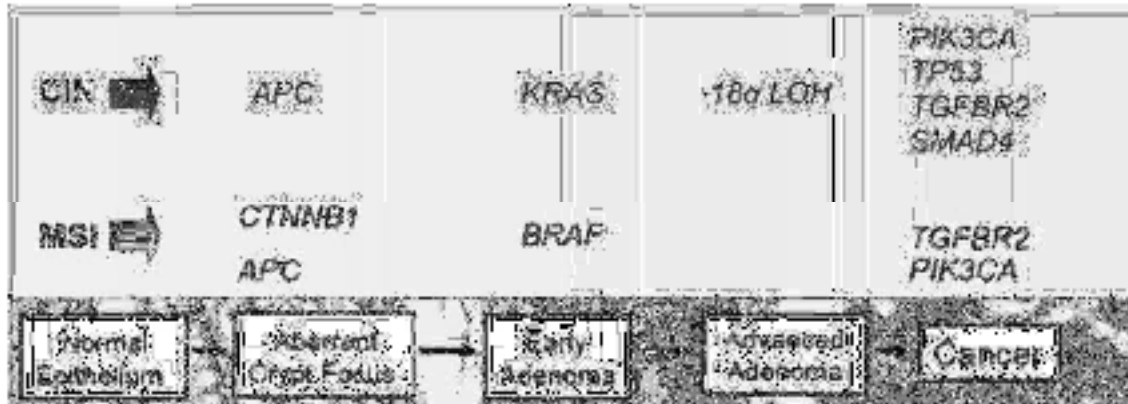
polyposis coli” (APC) atau gen p53 akan kehilangan fungsi supresinya. Selain itu gen-gen supresi tumor tersebut juga fungsinya akan berubah melalui suatu proses mutasi. Akibat adanya gangguan molekuler pada gen-gen supresi tumor maka akan terjadi perubahan progresif dari adenoma menjadi carcinoma. Jalur perubahan ini sering disebut juga sebagai “jalur supressor” (supressor pathway).

Hilangnya fungsi supresi pada gen APC secara tipikal terjadi pada stadium awal patogenesis terjadinya KKR sporadis, sehingga gen APC sering disebut juga sebagai “gate-keeper of the colon”. Banyak peneliti yang mengemukakan juga bahwa mutasi APC bukan saja merupakan kejadian inisiasi awal tetapi dapat juga terjadi pada progresi adenoma stadium lanjut. Progresi adenoma menjadi karsinoma ditandai dengan penambahan ukuran adenoma, peningkatan derajat displasi, dan peningkatan derajat histologi “villous”. Selain itu juga terjadi perubahan pada regulasi genetik seperti terjadi peningkatan induksi onkogen k-ras dan kehilangan fungsi gen-gen supresi tumor pada kromosom 18q di regio yang mengalami delesi pada gen kanker kolon (DCC, delated in colon cancer gene) dan gen kanker pancreas (DPC4, delated pancreatic cancer 4 gene). Hilangnya fungsi gen p53 pada stadium lanjut sekuens adenoma-karsinoma. KKR sporadis berkembang melalui jalur CIN/”tumor suppressor gene pathway” secara tipikal adalah “micosatellite stable” (MSS).

Kira-kira 15% KKR sporadis berkembang melalui jalur “microsatellite instability” (MSI), dimana jalur ini mayoritas dijumpai pada HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Pada jalur MSI biasanya gen akan mengalami kehilangan fungsi perbaikan pasangan basa DNA (DNA base-pair mismatches) dalam proses replikasi normal DNA saat pembelahan sel. Ada 2 gen yang paling sering terlibat dalam jalur ini yaitu human MutL homolog-1 (hMLH1) dan human MutL homolog-2 (hMLH2), selain itu dijumpai juga beberapa gen MMR (mismatch repair) lainnya

yang juga mengalami gangguan pada poses DNA base mismatches. Akibatnya akan terjadinya kesalahan replikasi DNA (DNA replication errors) pada genom. Kesalahan replikasi (replication error) ini akan menyebabkan gen-gen target seperti transforming growth factor (TGF) β RII, IGF2R dan BAX, mengalami replikasi nukleotida rantai pendek yang secara intrinsik bersifat tidak stabil dan karena itulah mudah digandakan tanpa terkoreksi selama proses replikasi DNA. Hasil dari microsatellite instability, maka gen-gen tersebut tidak mampu untuk melakukan homeostasis kolonosit (colonocyte) normal sehingga terjadi pertumbuhan maligna. Jalur karsinogenesis kolon seperti di atas tadi dikenal sebagai “jalur mutator” (mutator pathway) karena banyak terjadi mutasi pada gen-gen tersebut. Bila dibandingkan dengan MSS maka pada MSI, konten DNA tetap normal (diploid), tumor berlokasi pada kolon proksimal, tipe histologis musinous, derajat diferensiasi buruk, menunjukkan adanya infiltrasi limfositik dan biasanya memiliki prognosis yang lebih baik. MSI-positif dapat diklasifikasikan menjadi derajat MSI-tinggi (MSI-H) atau MSI-rendah (MSI-L) (Su LK, 2004).

Perubahan epigenetik juga akan menentukan perubahan ekspresi gen pada karsinogenesis kolon. Telah dikenal perubahan molekuler pada epigenetik yaitu CpG island methylator phenotype (CIMP) dan Global DNA hypomethylation. Mekanisme keduanya saat ini belum terlalu jelas. “CpG islands” merupakan sekuens dinukleotida cytosine-guanine dengan agregasi padat, yang biasanya terjadi pada regio promoter (promoter region) dari gen. Pada kanker kolon banyak gen yang terlibat dalam kontrol siklus sel, adhesi sel dan repair DNA dapat mengalami metilasi (methylation) (Itzkowitz SH, 2004).



Gambar 4. Urutan perkembangan Adenoma–Karsinoma (Fearon & Vogelstein, 1988)

2.1.5. Manifestasi Klinik

2.1.5.1. Histologi

Histologi merupakan suatu faktor penting dalam hal etiologi, penanganan dan prognosis dari kanker. Secara mikroskopis kanker kolorektal mempunyai derajat differensiasi yang berbeda-beda, tidak hanya dari tumor yang satu dengan tumor yang lain tetapi juga dari area ke area pada tumor yang sama, mereka cenderung mempunyai morfologi yang heterogen (Kahi dkk., 2016).

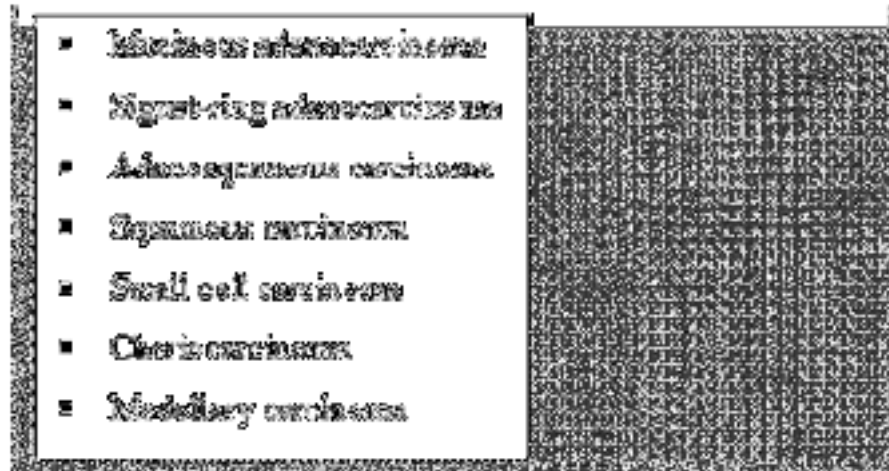
Pada penelitian mengenai gambaran histologi kanker kolorektal dari tahun 1998-2001 di Amerika Serikat yang melibatkan 522.630 kasus kanker kolorektal. Didapatkan gambaran histopatologis dari kanker kolorektal sebesar 96% berupa adenocarcinoma, 2% karsinoma lainnya (termasuk karsinoid tumor), 0,4% epidermoid carcinoma, dan 0,08% berupa sarcoma. Proporsi dari epidermoid carcinoma, mucinous carcinoma dan carcinoid tumor banyak ditemukan pada wanita. Secara keseluruhan, didapatkan suatu pola hubungan antara tipe histopatologis, derajat differensiasi dan stadium dari kanker kolorektal. Adenocarcinoma sering ditemukan dengan derajat differensiasi sedang dan belum bermetastase pada saat terdiagnosa, signet ring cell

carcinoma banyak ditemukan dengan derajat differensiasi buruk dan telah bermetastase jauh pada saat terdiagnosa, lain pula pada carcinoid tumor dan sarcoma yang sering dengan derajat differensiasi buruk dan belum bermetastase pada saat terdiagnosa, sedangkan small cell carcinoma tidak memiliki derajat differensiasi dan sering sudah bermetastase jauh pada saat terdiagnosa (Clèries dkk., 2016; Phipps dkk., 2016; Wancata, Banerjee dkk., 2016).

Dari 201 kasus kanker kolorektal periode 1994-2003 di RS Kanker Dharmais (RSKD) didapatkan bahwa tipe histopatologis yang paling sering dijumpai adalah adenocarcinoma [diferensiasi baik 48 (23,88%), sedang 78 (38,80%), buruk 45 (22,39%)], dan yang jarang adalah musinosum 19 (9,45%) dan signet ring cell carcinoma 11 (5,47%). Jika dari hasil penelitian di RSKD didapatkan bahwa frekuensi terbanyak adalah adenocarcinoma dengan derajat differensiasi sedang (38,80%), maka lain halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Soeripto et al di Jogjakarta pada tahun 2001 yang mendapati frekuensi derajat differensiasi kanker kolorektal banyak didominasi oleh derajat differensiasi baik. Perbedaan pola demografik dan klinis yang berhubungan dengan tipe histopatologis akan sangat membantu untuk studi epidemiologi, laboratorium dan klinis di masa yang akan datang (Lukman dkk., 2012).

Secara makroskopis terdapat empat tipe KKR yaitu : tipe ulseratif, terjadi karena nekrosis dibagian sentral. Tipe ini ada yang berbentuk sirkuler dan oval, kemudian tipe polipoid atau vegetatif, tumbuh menonjol ke dalam lumen usus dan berlobus-lobus, jarang menginfiltrasi dinding usus dan ditemukan terutama di kolon sekum dan kolon asenden, selanjutnya tipe annular yang mengakibatkan penyempitan sehingga terjadi stenosis dan gejala obstruksi, kemudian tipe difus infiltratif yang merupakan tipe yang mengifiltrasi dinding usus, tipe ini sangat jarang ditemukan. Secara histologi KKR dikategorikan sebagai adenokarsinoma insidensinya 90 – 95%, mucinous adenokarsinoma 10 – 15 %, signet ring karsinoma 0,1 %, leiomyosarcoma <2%, adeno squamous

karsinoma 4%, karsinoma kolon yang tidak diferensiasi <1% (Hilska dkk., 2005; Rama dkk., 2015; Sali dkk., 2016).



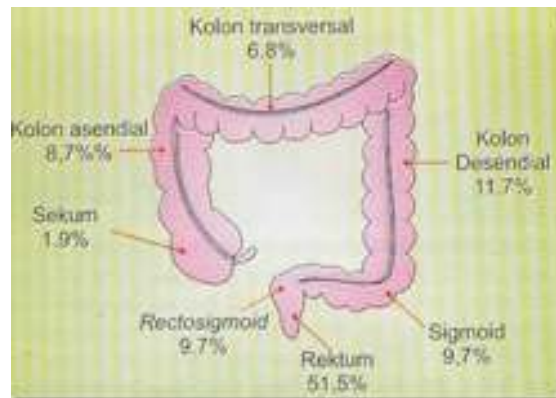
Gambar 5. Gambaran histopatologi KKR

2.1.5.2. Lokasi Kanker

Dua pertiga dari kanker kolorektal muncul pada kolon kiri dan sepertiga muncul pada kolon kanan. Sebagian besar terdapat di rektum (51,6%), diikuti oleh kolon sigmoid (18,8%), kolon descendens (8,6%), kolon transversum (8,06%), kolon ascendens (7,8%), dan multifokal (0,28%). Data dari kanker statistik di Amerika Serikat terlihat bahwa sekitar 60% dari kanker kolorektal ditemukan pada rektum, hal ini juga terlihat di China yaitu sekitar 80% dari kanker kolorektal ditemukan di rektum, dengan > 60% kanker kolorektal hanya terdapat pada rectum (Arnold dkk., 2016).

Pada penelitian selama 14 tahun (1982-1995) di Australia yang melibatkan 9673 kasus kanker kolorektal, didapatkan suatu pola hubungan antara lokasi kanker dengan jenis kelamin, yaitu kanker yang terdapat pada rektum frekuensinya lebih banyak terdapat pada pria dibandingkan wanita (4:1). Pola seperti ini juga didapatkan di Indonesia, data yang dikumpulkan

dari 13 pusat kanker menunjukkan bahwa kanker yang terdapat pada rektum frekuensinya lebih banyak terdapat pada pria dibandingkan wanita, dengan perbandingan sebesar 2:1 (Beckmann dkk., 2015; Brooke dkk., 2016).



Gambar 6. Letak Kanker Kolorektal.

2.1.5.3 Gejala

Usus besar secara klinis dibagi menjadi belahan kiri dan kanan sejalan dengan suplai darah yang diterima. Arteri mesenterika superior memperdarahi belahan bagian kanan (caecum, kolon ascendens dan dua pertiga proksimal kolon transversum), dan arteri mesenterika inferior yang memperdarahi belahan kiri (sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens dan sigmoid, dan bagian proksimal rektum). Tanda dan gejala dari kanker kolon sangat bervariasi dan tidak spesifik. Keluhan utama pasien dengan kanker kolorektal berhubungan dengan besar dan lokasi dari tumor. Tumor yang berada pada kolon kanan, dimana isi kolon berupa cairan, cenderung tetap tersamar hingga lanjut sekali. Sedikit kecenderungan menyebabkan obstruksi karena lumen usus lebih besar dan feses masih encer. Gejala klinis sering berupa rasa penuh, nyeri abdomen, perdarahan dan symptomatic anemia (menyebabkan kelemahan, pusing dan penurunan berat badan). Tumor yang berada pada kolon kiri cenderung mengakibatkan perubahan pola defekasi

sebagai akibat iritasi dan respon refleks, perdarahan, mengecilnya ukuran feses, dan konstipasi karena lesi kolon kiri yang cenderung melingkar mengakibatkan obstruksi (Clarke dkk., 2016; Glynne-Jones, 2015; Wancata dkk., 2016).

2.1.5.3.1 Gejala Subakut

Tumor yang berada di kolon kanan seringkali tidak menyebabkan perubahan pada pola buang air besar (meskipun besar). Tumor yang memproduksi mukus dapat menyebabkan diare. Pasien mungkin memperhatikan perubahan warna feses menjadi gelap, tetapi tumor seringkali menyebabkan perdarahan samar yang tidak disadari oleh pasien. Kehilangan darah dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan anemia defisiensi besi. Ketika seorang wanita post menopause atau seorang pria dewasa mengalami anemia defisiensi besi, maka kemungkinan kanker kolon harus dipikirkan dan pemeriksaan yang tepat harus dilakukan. Karena perdarahan yang disebabkan oleh tumor biasanya bersifat intermitten, hasil negatif dari tes occult blood tidak dapat menyingkirkan kemungkinan adanya kanker kolon. Sakit perut bagian bawah biasanya berhubungan dengan tumor yang berada pada kolon kiri, yang mereda setelah buang air besar. Pasien ini biasanya menyadari adanya perubahan pada pola buang air besar serta adanya darah yang berwarna merah keluar bersamaan dengan buang air besar. Gejala lain yang jarang adalah penurunan berat badan dan demam. Meskipun kemungkinannya kecil tetapi kanker kolon dapat menjadi tempat utama intususepsi, sehingga jika ditemukan orang dewasa yang mempunyai gejala obstruksi total atau parsial dengan intususepsi, kolonoskopi dan double kontras barium enema harus dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan kanker kolon (Beckmann dkk., 2015; Brooke dkk., 2016; Hilska dkk., 2005).

2.1.5.3.2 Gejala akut

Gejala akut dari pasien biasanya adalah obstruksi atau perforasi, sehingga jika ditemukan pasien usia lanjut dengan gejala obstruksi, maka kemungkinan besar penyebabnya adalah kanker. Obstruksi total muncul pada < 10% pasien dengan kanker kolon, tetapi hal ini adalah sebuah keadaan darurat yang membutuhkan penegakan diagnosis secara cepat dan penanganan bedah. Pasien dengan total obstruksi mungkin mengeluh tidak bisa flatus atau buang air besar, kram perut dan perut yang menegang. Jika obstruksi tersebut tidak mendapat terapi maka akan terjadi iskemia dan nekrosis kolon, lebih jauh lagi nekrosis akan menyebabkan peritonitis dan sepsis. Perforasi juga dapat terjadi pada tumor primer, dan hal ini dapat disalah artikan sebagai akut divertikulosis. Perforasi juga bisa terjadi pada vesika urinaria atau vagina dan dapat menunjukkan tanda tanda pneumaturia dan fecaluria. Metastasis ke hepar dapat menyebabkan pruritus dan jaundice, dan yang sangat disayangkan hal ini biasanya merupakan gejala pertama kali yang muncul dari kanker kolon (Li Ka Shing Faculty of Medicine , 2016; Redwood dkk., 2016).

2.1.6. Diagnosis

Diagnosis dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis termasuk colok dubur, dan pemeriksaan menunjang seperti : laboratorium, barium enema, rigid sigmoidoskopi atau proktoskopi dan ultrasound endorektal dan radiologi. Diagnosis pasti dengan pemeriksaan histopatologi (Kahi dkk., 2016).

2.1.7. Stadium

Sistem klasifikasi yang kemudian digunakan adalah sistem Dukes yang dimodifikasi oleh Astler-Coller pada tahun 1954 dan kemudian direvisi pada tahun 1978 berdasarkan atas kedalaman invasi tumor, keterlibatan kelenjar getah bening dan adanya metastasis jauh yaitu :

Stadium A : Tumor terbatas pada mukosa.

Stadium B : Tumor menginvasi sampai ke lapisan muskularis propria (B1), tumor menginvasi ke lapisan subserosa (B2) dan tumor menginvasi sampai ke struktur-struktur yang berdekatan (B3)

Stadium C : bila sudah ada keterlibatan kelenjar getah bening (C1 – C3)

Stadium D : Tumor metastasis jauh.

Stadium berdasarkan sistem TNM (American Joint Committee of Cancer) tahun 2016

Tumor Primer (T)

Tx : tumor primer tidak dapat dinilai

To : tidak ada tumor primer yang dapat ditemukan

Tis : karsinoma in situ (mukosa), intra epitel atau ditemukan sebatas lapisan mukosa saja.

T1 : tumor menginvasi submukosa.

T2 : tumor menginvasi lapisan muskularis propria.

T3 : tumor menembus muskularis propria hingga lapisan serosa atau jaringan perikolika/perirektal belum mencapai peritoneum.

T4 : tumor menginvasi organ atau struktur di sekitarnya atau menginvasi sampai peritoneum visceral.

Kelenjar limfe regional (N)

Nx : kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai.

No : tidak ada metastasis ke kelenjar regional.

N1 : ditemukan metastasis ke 1 – 3 kelenjar getah bening regional.

N2 : ditemukan metastasis ke 4 atau lebih kelenjar getah bening.

N3 : metastasis ke kelenjar limfe sepanjang percabangan vaskuler.

Metastasis jauh (M)

Mx : metastasis tidak dapat dinilai.

M0 : tidak ada metastasis jauh.

M1 : ditemukan metastasis jauh.

Tabel 1. Pembagian stadium klinik berdasarkan TNM dan Dukes Modifikasi Astler Coller

Stadium AJCC (TNM)		Stadium Dukes Modifikasi Astler Coller
Stadium 0	Tis N0 M0	A
Stadium IA	T1 N0 M0	A
Stadium IB	T2 N0 M0	B1
Stadium IIA	T3 N0 M0	B2
Stadium IIB	T4 N0 M0	B2
Stadium IIIA	T1-2 N1 M0	C1
Stadium IIIB	T3-4 N1 M0	C2
Stadium IIIC	semua T, N2 M0	C2
Stadium IV	semua T, semua N, M1	D

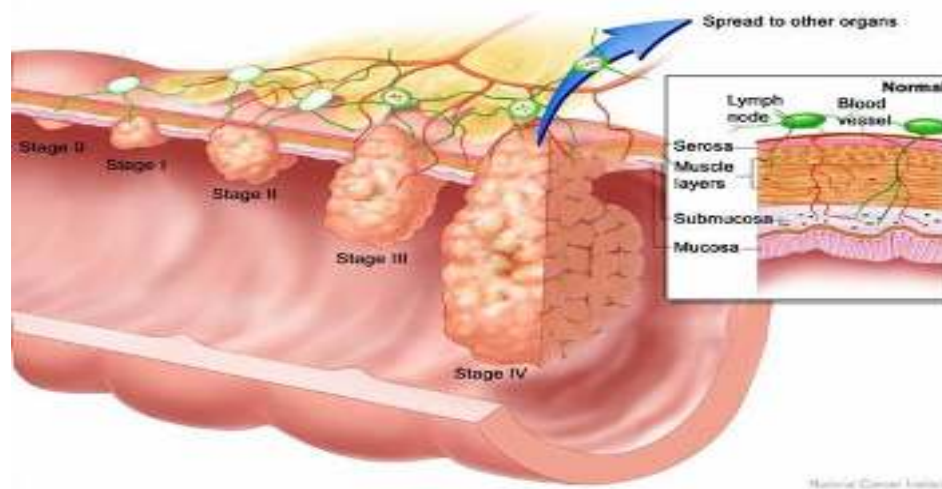
Pembagian derajat keganasan berdasarkan kriteria yang dianjurkan WHO

Grade I : tumor berdiferensiasi baik, mengandung komponen glandular > 95%

Grade II : tumor berdiferensiasi sedang, mengandung komponen glandular 50 – 95 %

Grade III : tumor berdiferensiasi buruk, mengandung komponen glandular 5 – 50 %

Grade IV : tumor tidak berdeferensiasi, kandungan komponen glandular < 5 %.



Gambar 7. Staging kanker kolorektal

2.1.8. Terapi

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi/subspesialisasi antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor, seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien dan preferensi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi juga merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rektum. Saat ini, terapi biologis (*targeted therapy*) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya (PPKK, 2017).

2.1.8.1. Terapi endoskopi

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal, yaitu lesi mukosa kolorektal yang menonjol ke dalam lumen. Polip merupakan istilah nonspesifik yang makna klinisnya ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi yang dibedakan menjadi polip neoplastic (adenoma dan kanker) serta polip non-neoplastik (PPKK, 2017)

2.1.8.2. Terapi bedah

2.1.8.2.1. Kolektomi dan reseksi (KGB) regional *en-bloc*

Teknik ini diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat direseksi (*resectable*) dan tidak ada metastasis jauh. Luas kolektomi sesuai lokasi tumor, jalan arteri yang berisi kelenjar getah bening, serta kelenjar lainnya yang berasal dari pembuluh darah yang ke arah tumor dengan batas sayatan yang bebas tumor (R0). Pada reseksi KGB minimal harus ada 12 KGB yang diperiksa untuk menegakkan stadium N (PPKK, 2017)

Tabel 2. Standar Reseksi kolon (Michael J dkk., 2019)

Tumor Location	Resection	Description of Extent	Major Blood Vessel	Safety Margin (cm)
Cecum	Right hemicolectomy	Terminal ileum to midtransverse colon, right flexure included	Hepatic artery, right colic artery, right branch of midcolic artery	5
Ascending colon	Right hemicolectomy	Terminal ileum to midtransverse colon, right flexure included	Hepatic artery, right colic artery, right branch of midcolic artery	5
Hepatic flexure	Extended right hemicolectomy	Terminal ileum to descending colon (distal to left flexure)	Hepatic artery, right colic artery, midcolic artery	5
Transverse colon	Extended right hemicolectomy (Transverse colon resection)	Terminal ileum to descending colon (distal to left flexure) Transverse colon (including both flexures)	Hepatic artery, right colic artery, midcolic artery	5
Splenic flexure	Extended left hemicolectomy	Right flexure to rectosigmoid colon (sigmoid, beginning of rectum)	Midcolic artery, left colic artery, inferior mesenteric artery	5
Descending colon	Left hemicolectomy	Left flexure to sigmoid colon (beginning of rectum)	Inferior mesenteric artery, left branch of midcolic artery	5
Sigmoid colon	Rectosigmoid resection	Descending colon to rectum	Superior hemocolic artery, inferior mesenteric artery	5

Tabel 3. Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon (PPKK, 2017).

Stadium	Terapi
Stadium 0 (T _{is} N ₀ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> Eksisi lokal atau polipektomi sederhana Reseksi <i>en-bloc</i> segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium I (T ₁₋₂ N ₀ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi ajuvan
Stadium II (T ₃ N ₀ M ₀ , T _{4a-b} N ₀ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis Terapi ajuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
Stadium III (T apapun N ₁₋₂ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis
Stadium IV (T apapun, N apapun M ₁)	<ul style="list-style-type: none"> Terapi ajuvan setelah pembedahan Reseksi tumor primer pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang dapat direseksi Kemoterapi sistemik pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang tidak dapat direseksi dan tanpa gejala

Tabel 4. Rangkuman penatalaksanaan kanker rectum (PPKK, 2017).

Stadium	Terapi
Stadium I	Eksisi transanal (TEM) atau Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-IIIC	Kemoradioterapi neoajuvan (5-FU/RT jangka pendek atau <i>capecitabine</i> /RT jangka pendek), Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi ajuvan (5-FU ± <i>leucovorin</i> atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIIC dan/atau locally unresectable	Neoajuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi transabdominal + teknik TME bila memungkinkan dan Ajuvan pada T apapun (5-FU ± <i>leucovorin</i> or FOLFOX or CapeOx)
Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi)	Kombinasi kemoterapi atau

	Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis+ lesi rektum atau 5-FU/RT pelvis. Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis <i>borderline resectable</i>)	Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/pelvic RT. Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis <i>synchronous</i> tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi)	Bila simptomatik, terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau kolon <i>stenting</i> . Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. Bila asimtomatik berikan terapi non-bedah lalu kaji ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi.

2.1.8.2.1. Reseksi transabdominal

Reseksi abdominoperineal dan reseksi *sphincter-saving* anterior atau anterior rendah merupakan tindakan bedah untuk kanker rektum. Batas reseksi distal telah beberapa kali mengalami revisi, dari 5 sampai 2 cm. Bila dihubungkan dengan kekambuhan lokal dan ketahanan hidup, tidak ada perbedaan mulai batas reseksi distal 2 cm atau lebih (PPKK, 2017)

2.1.8.2.2. Bedah laparoskopik

Bukti - bukti yang diperoleh dari beberapa uji acak terkontrol dan penelitian kohort memperlihatkan bahwa bedah laparoskopik untuk kanker kolorektal dapat dilakukan secara onkologis dan memiliki kelebihan dibandingkan dengan bedah konvensional seperti berkurangnya nyeri pasca operasi, penggunaan analgetika, lama rawat di rumah sakit, dan perdarahan (PPKK, 2017).

2.1.8.3. Kemoterapi

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, risiko kekambuhan dan *performance status (PS)*. Berdasarkan pertimbangan tersebut kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvan, neoadjuvan atau paliatif. Terapi adjuvan direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi. Yang termasuk risiko tinggi adalah: jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural; tumor dengan obstruksi atau perforasi; dan pT4. Contoh regimen kemoterapi : CapeOX, mFOLFOX6, dan FOLFIRI (PPKK, 2017)

2.1.8.4 Terapi radiasi

Modalitas radioterapi hanya berlaku untuk kanker rektum. Kekambuhan lokoregional pada kasus keganasan rektum terutama dipengaruhi oleh keterlibatan tumor pada batas reseksi sirkumferensial, kelenjar getah bening positif, dan invasi pembuluh darah ektramural. Secara umum, radiasi pada kanker rekti dapat diberikan baik pada tumor yang *resectable* maupun yang *non-resectable*, dengan tujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk; meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi *sfincter*; meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal jauh atau tidak *resectable*; dan mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi (PPKK, 2017)

2.1.9. Prognosis

Stadium KKR merupakan faktor penentu prognosis sekaligus dasar pengambilan keputusan penanganan yang paling penting . Komponen T pada sistem stadium menurut TNM sangat

penting menentukan prognosis karena penelitian mendapatkan tumor T4N0 memiliki angka survival yang lebih rendah daripada tumor T1-2,N1-2. Penelitian lain juga mendapatkan tumor T4aN0 memiliki *5-year survival rate* yang lebih tinggi (79,6%) dibandingkan tumor T4bN0 (58,4%). Pada masing-masing stadium T, angka survival berbanding terbalik dengan stadium N. Tumor dengan metastasis peritoneum memiliki *progression free survival (PFS)* dan *overall survival (OS)* yang lebih pendek dibandingkan yang tidak (NCCN, 2018).

Biomarker molekular seperti *Kirsten Ras (KRAS)*, mutasi *BRAF V600E*, mutasi *phosphatidylinositol 3-kinase catalytic alpha (PIK3CA)*, *Loss of phosphatase and tensin homologue deleted in chromosome 10 (PTEN loss)*, *18q deletion* atau *loss of heterozygosity (LOH)*, dan ekspresi *thymidylate synthase (TS)* dihubungkan dengan prognosis jelek pada KKR sebaliknya *Microsatellite instability High (MSI-H)* memberikan prognosis yang lebih baik dan *overall survival* yang lebih lama terhadap KKR (Ryan, 2017).

Angka rekurensi sebesar 60-80% pada dua tahun paska operasi kuratif dan meningkat menjadi 90% pada empat tahun (Longo et al, 2002). Angka rekurensi pada 2 tahun pertama adalah 71,2%, rekurensi pada 2-5 tahun sebesar 28,8% dan di atas lima tahun sebesar 1,8%. (jong dkk, 2013). Pasien dengan nilai CEA preoperative tinggi memiliki angka survival 5 tahun lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan nilai CEA preoperative yang normal (62,8%:79,1%) (Zhenqiang dkk., 2017).

2.2. Carcinoembrionic Antigen

CEA pertama kali dikemukakan oleh Gold dan Freedman pada tahun 1965 pada saat diidentifikasi adanya antigen yang dijumpai pada kolon janin dan adenocarcinoma kolon tetapi tidak didapati pada kolon dewasa yang sehat (Michael JD, 2001).

Oleh karena protein hanya dideteksi pada jaringan kanker dan embrio maka diberi nama CEA (Carcinoembryonic Antigen). Beberapa tahun kemudian CEA ditemukan pada jaringan tubuh normal dan mukosa kolon yang normal. Beberapa studi menunjukkan bahwa CEA juga terdapat pada jaringan sehat namun kadar CEA pada tumor rata-rata 60 kali lipat lebih tinggi dari jaringan tidak ganas dengan nilai ambang CEA normal < 5 ng/ml . Menurut laporan pertama mengenai CEA dalam serum oleh Thomson dkk. menemukan peningkatan kadar CEA 35 dari 36 penderita dengan KKR (Michael JD, 2001; Thomson AJ dkk., 2001; Paul LG, 1974).

Carcinoembryonic Antigen merupakan glikoprotein yang seharusnya tidak ditemukan pada mukosa colon yang normal. Thompson *et al* (1991), menemukan bahwa pada *Carcinoembryonic Antigen* pada orang sehat akan mengikat beberapa strain E.Coli, sedangkan Hammarstrom S (1999), mengemukakan bahwa *Carcinoembryonic Antigen* berperan penting dalam melindungi colon dari infeksi, mungkin dengan jalan *binding* dan *trapping* mikroorganisme. *Carcinoembryonic Antigen* juga seringkali meningkat pada penyakit yang bermetastasis ke hati atau tumor yang berukuran besar. Pada pasien yang penyakitnya terbatas pada mukosa atau submukosa usus kadarnya *Carcinoembryonic Antigen* ditemukan meningkat sekitar 30 – 40% kasus. Hal ini yang mendasari, bahwasanya marker ini tidak biasa digunakan untuk skrining kanker colon, tetapi pada pasien dengan karsinoma *localized* resektabel yang pre-operatif mengalami peningkatan *Carcinoembryonic Antigen* seharusnya mengalami penurunan kadar *Carcinoembryonic Antigen* pasca operasi. Jika kadar *Carcinoembryonic Antigen* tersebut tidak menurun mungkin merupakan indikasi untuk melakukan terapi adjuvant (Michael JD, 2001).

CEA (*Carcinoembryonic Antigen*) merupakan produk dari sel kelenjar kolorektal yang merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul besar. Besarnya kadar *Carcinoembryonic Antigen* yang masuk kedalam sirkulasi sistemik tergantung dari berapa besar kerusakan membran

basalis. Semakin besar kerusakan membran basalis maka akan semakin besar kadar *Carcinoembryonic Antigen* dalam darah. Beberapa keadaan atau perlakuan yang dapat meningkatkan level *Carcinoembryonic Antigen* dalam darah, antara lain keganasan saluran cerna atas maupun bawah, hepato-bilier, gestasi, karsinoma paru, embrional dan mammae (Ying dkk., 2010).

Manfaat pengukuran kadar *Carcinoembryonic Antigen* yang paling penting untuk menentukan progresivitas dan respon setelah tindakan operasi, kemoterapi, radiasi atau imunoterapi (Hammarstrom S, 1999).

Serum CEA preoperative merupakan factor prognostic independen setelah operasi kuratif tumor kolorektal pada pasien stadium I-III dan juga berhubungan dengan disease free survival (Winesh dkk., 2019). Peningkatan CEA pre-operative dihubungkan dengan *outcome* yang jelek post operasi, disamping tentunya prognosis dipengaruhi oleh tumor staging dan grading histopatologi (Wei C, 2013).

Serum CEA tidak hanya meningkat pada suatu keganasan kolorektal, tetapi juga didapatkan pada keganasan payudara, paru-paru, dan pancreas. Peningkatan serum CEA juga dideteksi pada pasien dengan gagal ginjal kronik, colitis, diverticulitis, dan pneumonia (Winesh dkk., 2019).

Hati merupakan tempat utama metabolisme CEA. Awalnya pengambilan CEA terjadi disel Kupffer yang memodifikasi CEA dengan membuang sisa asam sialat kemudian oleh parenkim hati didegradasi. Beberapa penyakit hati jinak dapat mengganggu fungsi hati, konsekuensinya kadar CEA juga meningkat pada penyakit hati non malignant (Michael JD, 2001).

Booth dkk (1976), menyimpulkan bahwa kadar CEA preoperative yang tinggi biasanya mengindikasikan *cancer* dengan *advance stage* yang tingkat rekurensinya tinggi. Walaupun hal ini terbukti pada sebagian besar pasien, ada faktor lain selain stage dan ekstensi tumor yang mempengaruhi kadar CEA. Tidak diragukan lagi ukuran tumor yang memberi gejala obstruksi menyebabkan peninggian kadar CEA yang dihubungkan dengan dilatasi kolon. Sehingga, dalam hubungan antara kadar CEA dan ukuran tumor, kadar CEA pada pasien dengan obstruksi kolon lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang non-obstruksi. Faktor-faktor lain selain massa tumor termasuk tingkat penyerapan CEA dari massa tumor dan kemungkinan bahwa reabsorpsi oleh mukosa kolon yang inflamasi di bagian proximal tumor juga mempengaruhi kadar CEA (Sugarbaker PH, 1976).

Gen yang mengkode *Carcinoembryonic Antigen* sekarang telah diklasifikasikan sebagai bagian dari gen yang turut men-*coding* Intracellular adhesion molecule 1 (ICAM 1) juga Human Lymphosit Associated 1, demikian pula pada pada MHC. Adanya kemiripan struktur antara *Carcinoembryonic Antigen* dan beberapa immunoglobulin – related protein seperti ICAM 1 dan 2, menunjukkan bahwa *Carcinoembryonic Antigen* mungkin berfungsi sebagai molekul adhesi. Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan kemampuan ikatan homofilik dan heterofilik *Carcinoembryonic Antigen* yang berperan dalam metastasis dan invasi kanker (Polat E, 2014; Gangopadhyay A, 1998).

CEA berkontribusi pada tumorigenesis dengan cara menghambat diferensiasi sel dan anoikis. CEA menghambat anoikis melalui integrin dan mensignal DR5. CEA juga terikat pada TBR I sehingga menghambat TGF β *pathway*.⁽²⁰⁾

Beberapa faktor yang mempengaruhi konsentrasi CEA pada penderita KKR :

- Stadium Tumor

Kadar CEA meningkat sesuai dengan meningkatnya stadium KKR. Sesuai studi awal peningkatan konsentrasi CEA (>2,5 ng/ml) sebagai berikut : Dukes A 28%, Dukes B 45%, Dukes C 75%, dan Dukes D 84%. Untuk nilai ambang CEA 5 ng/ml, peningkatan kadar CEA pada Dukes A 3%, Dukes B 25%, Dukes C 45%, dan Dukes D 65% (Michael JD, 2001)

- Derajat Histopatologi Tumor

Beberapa studi memperlihatkan bahwa KKR dengan diferensiasi yang baik (*"well differentiated colorectal cancers"*) menghasilkan lebih tinggi kadar CEA per gram dari total protein dibandingkan spesimen KKR yang berdiferensiasi buruk (*"poorly differentiated colorectal cancer"*). Sebagai contoh dalam satu laporan kadar rata-rata CEA pada tumor diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk adalah 18,0-5,5 dan 2,2 µg/L (Michael JD, 2001). Ini mendukung temuan Martin *et al* (1976), yang menunjukkan bahwa kandungan CEA terendah pada tumor berdiferensiasi buruk baik melalui procedure ekstraksi dan prosedur imunofluoresensi (Sugarbaker PH, 1976).

- Fungsi Hati

Hati merupakan tempat utama metabolisme CEA. Awalnya pengambilan CEA terjadi di sel Kupffer yang memodifikasi CEA dengan membuang sisa asam sialat kemudian oleh parenkim hati di degradasi. Beberapa penyakit hati jinak dapat mengurangi fungsi hati dengan kadar CEA juga ikut menurun (Michael JD, 2001)

- Letak Tumor

Pasien tumor kolon kiri umumnya mengalami peningkatan CEA dibandingkan dengan tumor kolon kanan dengan nilai normal CEA < 5 ng/ml dan abnormal >5 ng/ml didapatkan hasil bahwa kadar CEA abnormal pre operasi secara bermakna berhubungan dengan letak tumor di kolon, kedalaman invasi tumor dan status KGB yang terlibat (Michael JD, 2001). Dalam study tentang kadar CEA pada pasien KKR oleh Livingstone *et al* (1976), menunjukkan bahwa kadar CEA pada KKR di kolon kiri lebih tinggi dibandingkan kadar CEA pada KKR di kolon kanan (Sugarbaker PH, 1976).

- **Obstruksi Usus**

Sugarbaker menunjukkan bahwa obstruksi usus memberikan kadar CEA lebih tinggi pada kasus KKR dibandingkan dengan kasus non obstruksi usus (Michael JD, 2001)

- **Riwayat Merokok**

Melalui suatu studi dengan sampel >700 sukarelawan sehat didapati kadar CEA meningkat 2 kali lipat pada penderita yang merokok dibanding penderita yang tidak merokok baik laki-laki maupun perempuan. Kadar rata-rata CEA wanita perokok dan tidak merokok adalah 4,9 dan 2,2 ng/ml. sedangkan pada pria 6,2 dan 3,4 ng/ml (Michael JD, 2001)

- **Status Ploidi dari Tumor**

Penderita dengan aneuploid KKR menghasilkan kadar CEA lebih tinggi dibandingkan penderita dengan pola tumor diploid (Michael JD, 2001)