

## **KARYA AKHIR**

### **ANALISIS PERBEDAAN DERAJAT KELANGSUNGAN HIDUP (*SURVIVAL RATE*) ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL DI RSUP. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*Analysis of Colorectal Cancer Survival Rate in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar, Indonesia*

**Aditya B. Dharmaji**  
**C 104 214 208**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**Karya Akhir**

**ANALISIS PERBEDAAN DERAJAT KELANGSUNGAN HIDUP (*SURVIVAL RATE*) ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL DI RSUP. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*Analysis of Colorectal Cancer Survival Rate in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar, Indonesia*

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1  
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

**ADITYA BERNARD DHARMAJI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**

**KARYA AKHIR**  
**ANALISIS PERBEDAAN DERAJAT KELANGSUNGAN HIDUP**  
**(SURVIVAL RATE) ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL DI RSUP.**  
**WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

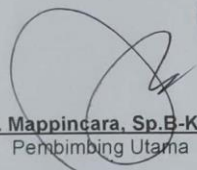
**ADITYA BERNARD DHARMAJI**  
Nomor Pokok : C 104 214 208


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir  
Pada tanggal 11 Maret 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

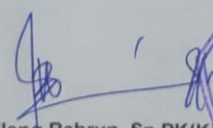
**Komisi Penasihat**

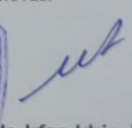
  
**dr. Mappinçara, Sp.B-KBD**  
Pembimbing Utama

  
**dr. Joko Hendarto, M.Biomed. Ph.D**  
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

An. Dekan, Fakultas Kedokteran  
Wakil Dekan Bid. Akademik, Riset  
Dan Inovasi

  
**dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D**  
NIP. 19680518 199802 2 001

  
**Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes**  
NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Aditya Bernard Dharmaji  
Nomor Mahasiswa : C104214208  
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Maret 2020

Yang Menyatakan,



Aditya Bernard Dharmaji

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat dan kemurahan-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dasar Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kami menyadari banyak hambatan dan tantangan yang kami hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan pembimbing kami, **dr.Mappincara, Sp.B-KBD, dr.Joko Hendaro, M.Biomed,Ph.D** sehingga penulisan karya ini dapat selesai.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta **Prof. dr. Budu, PhD, SP.M (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas ; **Dr. dr Irfan Idris, M.Kes.**, sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada **Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD, Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk** sebagai Ketua Bagian Ilmu Bedah, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri kami.

Para Guru kami dan Staf Dosen Bagian Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus kami ucapkan terima kasih kepada teman dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Januari 2015, terima kasih untuk bantuan tanpa pamrih yang telah diberikan.

Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Ayahanda Johannes Djide dan Ibunda tercinta Merly Thioritz yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian kami ini.

”Takut akan Tuhan adalah permulaan pengetahuan, tetapi orang bodoh menghina hikmat dan didikan.” (Amsal 1:7). Semoga Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan membantu kami selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini akan memberkati kita semua.

Makassar, 11 Maret 2020

**Aditya Bernard Dharmaji**

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Saat ini prevalensi Kanker kolorektal (KKR) menempati urutan empat besar di dunia. Indonesia menempati urutan ketiga KKR dengan angka kelangsungan hidup yang buruk. Tingginya prevalensi penyakit kanker kolorektal memerlukan diagnosis dan intervensi secara dini. Hal ini diperkirakan akan memperbaiki angka harapan hidup dari pasien dengan kanker kolorektal. Tujuan dari penelitian ini untuk membandingkan angka harapan hidup pasien berdasarkan kategori usia saat pasien terdiagnosis kanker kolorektal.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analistik observasional dengan pendekatan cross sectional yang terdiri dari 470 pasien terdiagnosis adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.. Data dianalisis secara univariat, bivariate, multivariate,serta analisis survival dengan bantuan software SPSS

**Hasil:**Dari 470 pasien kanker kolorektal terbagi terdiri 235 (50%) untuk kategori < 50 tahun, dan 235 (50%) Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memperoleh survival rate antara 1-5 tahun (65.1%) dengan rata-rata sekitar 2,5tahun. Kebanyakan kanker kolorektal berada di daerah rektum (41.3%). Pasien yang mengalami metastasis (25.8%) yang kebanyakan pada paru dan hepar, kebanyakan berada stadium 3 (67.2%) dengan derajat differensiasi sedang 82.8%. Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara survival rate untuk kategori usia di mana usia >50 tahun cenderung dengan survival rate yang lebih rendah (HR 1,6 p <0.05). Selain itu survival rate juga dipengaruhi oleh perbedaan stadium kanker kolorektal (HR ; 4,6 ; P < 0.05).

**Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa survival rate pasien kanker kolorektal di RS Wahidin Sudirohusodo kebanyakan <5 tahun. Usia dan patologi merupakan faktor penentu dalam menunjang angka harapan hidup.

**Kata Kunci :**Kankerkolorektal, Survival Rate, Usia

## ABSTRACT

**Background** : Currently, the prevalence of colorectal cancer (CRC) ranks in the top four in the world. Indonesia ranks third in the CRC with poor survival rates. The high prevalence of CRC requires early diagnosis and intervention. This is expected to improve the survival rate of patients with colorectal cancer. Aim of this study was to compare the life survival rate of patients based on age and pathological categories.

**Method** : This study was an observational analytic study with a cross-sectional approach consisting of 470 patients diagnosed with colorectal cancer in 2013-2015 at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar, Indonesia. Data obtained from medical records and analyzed univariate, bivariate, multivariate data analysis, and survival analysis using SPSS

**Results** : Most colorectal cancers are in the rectal area (41.3%). Patients who experienced metastasis (25.8%) were mostly liver, mostly in stage 3 (67.2%) with moderate differentiation rate of 82.8%. This study proves that there is a significant difference between survival rates for age categories where age  $\geq 50$  years tends to be with a lower survival rate (HR 1.6 p <0.05). Besides survival rate is also influenced by differences in colorectal cancer stadium (HR; 4.6; P <0.05).

**Conclusion** : This study shows that the survival rate of colorectal cancer patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar, Indonesia is mostly <5 years. Age and pathology are the deciding factors in supporting survival rates. Early diagnosis and immediate therapy are important steps in reducing mortality and morbidity.

**Keywords**: Colorectal Cancer, Survival Rate, Age



## DAFTAR PUSTAKA

<b>ABSTRAK</b> .....	7
<b>ABSTRACT</b> .....	8
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	9
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	11
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	12
<b>BAB I</b> .....	14
<b>PENDAHULUAN</b> .....	14
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	14
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	16
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	16
<b>1.4 Manfaat Penelitian Manfaat</b> .....	17
<b>BAB II</b> .....	18
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	18
<b>2.1 Anatomi dan Histologi Colon</b> .....	18
<b>2.2. Prevalensi Kanker Kolorektal</b> .....	22
<b>2.3 Etiologi dan Patogenesis</b> .....	27
<b>2.4 Faktor yang mempengaruhi</b> .....	30
<b>2.5. Klasifikasi Stadium Karsinoma Kolorektal</b> .....	37
<b>2.5.1 Stadium menurut Dukes</b> .....	37
<b>2.5.2 Stadium berdasarkan sistem TNM</b> .....	37
<b>2.7 Diagnosis Kanker Kolorektal</b> .....	40
<b>2.8 Terapi Kanker Kolorektal</b> .....	45
<b>2.9 Prognosis dan <i>Survival Rate</i></b> .....	47
<b>2.9.1 Prognosis Kanker Kolorektal</b> .....	47
<b>2.9.2 Tingkat Kelangsungan hidup (<i>Survival Rate</i>)</b> .....	48
<b>BAB III</b> .....	51

<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1 Kerangka Teori .....</b>	<b>51</b>
<b>3.2 Kerangka Konsep .....</b>	<b>52</b>
<b>3.3 Hipotesis Penelitian .....</b>	<b>52</b>
<b>BAB IV .....</b>	<b>53</b>
<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 Desain Penelitian .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3.1 Populasi Penelitian.....</b>	<b>53</b>
<b>4.3.2Sampel Penelitian.....</b>	<b>53</b>
<b>4.3.3Kriteria Inklusi .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3.3Kriteria Eklusi .....</b>	<b>54</b>
<b>4.6.1 Pengolahan Data .....</b>	<b>57</b>
<b>4.6.2 Analisis Data.....</b>	<b>58</b>
<b>4.6.3 Penyajian Data.....</b>	<b>59</b>
<b>BAB V.....</b>	<b>60</b>
<b>5.1 Hasil Penelitian.....</b>	<b>60</b>
<b>BAB VI.....</b>	<b>76</b>
<b>6.1 Kesimpulan.....</b>	<b>76</b>
<b>6.2 Saran.....</b>	<b>76</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>77</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Karakteristik pasien kanker kolorektal.....	60
<b>Tabel 2.</b> Analisis karakteristik pasien kanker kolorektal berdasarkan perbedaan kelompok usia pasien.....	62
<b>Tabel 3.</b> Faktor survival rate pasien kanker kolorektal.....	64
<b>Tabel 4.</b> Asosiasi survival rate pasien antara usia dan stadium pasien kanker kolorektal.....	67

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1.** Trend insidens kanker kolorektal 1975-2015 di Amerika berdasarkan usia dan jenis kelamin.....22
- Gambar 2.** Staging Kanker kolorektal berdasarkan Dukes.....37
- Gambar 3.** Gambaran double –contrasr barium enema kanker kolorektal.....41

## DAFTAR GRAFIK

<b>Grafik 1.</b> Analisis Survival berdasarkan curva Kaplan-meier.....	65
<b>Grafik 2.</b> Analisis Survival berdasarkan stadium berdasarkan curva Kaplan-meier.....	<b>Error!</b>
<b>Grafik 3.</b> Analisis Hazard berdasarkan stadium berdasarkan curva Kaplan-meier.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Perubahan pola hidup masyarakat menyebabkan pola penyakit pun mengalami perubahan. Masalah kesehatan utama masyarakat telah bergeser dari penyakit infeksi ke penyakit degeneratif dan keganasan (Hamdi M., et al, 2015). Kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi di usus besar (kolon) dan bagian rectum. Kanker dimulai ketika sel-sel dalam tubuh mulai tumbuh di luar kendali (abnormal). Pertumbuhan sel yang abnormal di dalam lapisan usus halus dan rectum disebut juga dengan polip yang kemudian dapat berubah menjadi kanker. (Hanifah A.M., Ismet M.N, Fajar A.Y., 2017)

Prevalensi Kanker kolorektal (KKR) menempati urutan empat besar di dunia. Sejak tahun 1975 telah ditemukan 783.000 kasus baru. *American Cancer Society* memperkirakan pada tahun 2017 sebanyak 95.520 kasus baru kanker kolon dan 39.910 orang terdiagnosa kanker rectum dan diperkirakan 50.260 meninggal akibat KKR di amerika. (American Cancer Society, 2017).

Indonesia menempati urutan ketiga KKR, hal ini disebabkan oleh karena perubahan pola makan masyarakat Indonesia yang mengikuti pola makan orang Barat (westernisasi) yaitu mengkonsumsi makanan yang lebih tinggi lemak serta rendah serat. (Rivia P.P, Bradley J. W., Bisuk P.S., 2017). KKR menempati urutan ketiga penyebab kematian pada semua kasus-kasus keganasan pada pria maupun wanita. Pada tahun 2011 diperkirakan bahwa penderita kanker

kolorektal mencapai 141.210 orang dan yang mengalami kematian disebabkan karena kanker kolorektal mencapai 49.380 orang. Data dari GLOBOCAN 2012 menyatakan bahwa insidensi kanker kolorektal di Indonesia sekitar 12,8 per 100.000 penduduk yang terjadi pada usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker dan pada tahun 2013 penderita kanker kolorektal mengalami peningkatan 327.792. (Hanifah A.M., Ismet M.N., Fajar A.Y., 2017)

Risiko terjadinya KKR mulai meningkat setelah umur 40 tahun dan meningkat tajam pada umur 50 sampai 55 tahun, risiko meningkat dua kali lipat setiap dekade berikutnya. Namun, saat ini mulai terjadi pergeseran usia, banyak KKR ditemukan pada usia yang lebih muda. Data dari GLOBOCAN dikatakan bahwa insiden kanker kolorektal di Amerika Serikat menurun pada usia di atas 50 tahun dan pada usia 20-49 tahun insiden nya meningkat. Nilai insiden kanker kolorektal pada usia 20-49 tahun tahun 1975 adalah 9,3 / 100.000 dan sekarang meningkat menjadi 13,7 / 100.000 pada tahun 2015, terjadi peningkatan sekitar 47,31% sedangkan insiden pada grup usia di atas 50 tahun menurun. Indonesia memiliki perbedaan persentase pasien KKR usia muda yang lebih besar dibanding negara lainnya. Data Departemen Kesehatan (Depkes) tahun 2006 menunjukkan insiden KKR dengan usia kurang dari 45 tahun pada 4 kota besar di Indonesia sebagai berikut, 47,85% di Jakarta, 54,5% di Bandung, 44,3% di Makassar, dan 48,2% di Padang. Dari segi usia dan kelangsungan hidup penderita KKR, disebutkan bahwa secara pasti KKR dalam usia yang sangat

muda merupakan penyakit yang lebih buruk dibandingkan usia tua. (Rawla P. 2019)

Prognosis KKR dipengaruhi oleh beberapa faktor, hal ini dikaitkan dengan perbedaan histopatologi, karakteristik pasien dan kecepatan dalam mendiagnosis dan memperoleh pengobatan, serta keadaan sosiodemografik dari pasien itu sendiri. Pada uraian diatas telah diketahui bahwa usia berpengaruh memberikan pengaruh terhadap survival rate dari penyakit ini. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan pengaruh usia dan karakteristik tumor lainnya dalam memprediksi survival rate KKR.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan derajat survival rate adenokarsinoma kolorektal pada golongan usia muda, baya, dan tua di RS Wahidin Sudirohusodo.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

- **Tujuan Umum**

Untuk mengetahui karekteristik dan *survival rate* pasien adenokarsinoma kolorektal pada golongan usia muda, baya dan tua di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2013 – 2015.

- **Tujuan khusus**

- a. Mengetahui perbedaan *survival rate* adenokarsinoma kolorektal pada golongan usia muda, baya dan tua di RS Wahidin Sudirohusodo
- b. Mengetahui faktor- faktor dan yang berpengaruh terhadap *survival rate* adenokarsinoma kolorektal.



#### **1.4 Manfaat Penelitian Manfaat**

- a) Pendidikan: memberikan informasi mengenai perbedaan karakteristik adenokarsinoma kolorektal pada golongan usia muda, baya, dan tua.
- b) Penelitian : memberikan informasi dan data yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya mengenai KKR khususnya adenokarsinoma kolorektal.
- c) Pelayanan: meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada golongan pasien yang telah diterapi dengan kecenderungan memiliki adenokarsinoma kolorektal dengan derajat diferensiasi yang buruk sehubungan dengan prognosis KKR.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Anatomi dan Histologi Colon**

Usus besar terdiri dari caecum, appendix, kolon ascendens, kolon transversum, kolon descendens, kolon sigmoideum dan rektum serta anus. Mukosa usus besar terdiri dari epitel selapis silindris dengan sel goblet dan kelenjar dengan banyak sel goblet, pada lapisan submukosa tidak mempunyai kelenjar. Otot bagian sebelah dalam sirkuler dan sebelah luar longitudinal yang terkumpul pada tiga tempat membentuk taenia coli. Lapisan serosa membentuk tonjolan tonjolan kecil yang sering terisi lemak yang disebut appendices epiploicae. (Moore *et al.*, 2013).

Vaskularisasi kolon dipelihara oleh cabang-cabang arteri mesenterica superior dan arteri mesenterica inferior, membentuk marginal arteri seperti periacaden, yang memberi cabang-cabang vasa recta pada dinding usus. Yang membentuk marginal arteri adalah arteri ileocolica, arteri colica dextra, arteri colica media, arteri colica sinistra dan arteri sigmoidea. Hanya arteri colica sinistra dan arteri sigmoideum yang merupakan cabang dari arteri mesenterica inferior, sedangkan yang lain dari arteri mesenterica superior. Pada umumnya pembuluh darah berjalan retro peritoneal kecuali arteri colica media dan arteri sigmoidea yang terdapat didalam mesocolon transversum dan mesosigmoid. Seringkali arteri colica dextra membentuk pangkal yang sama dengan arteri colica media atau dengan arteri ileocolica. Pembuluh darah vena mengikuti pembuluh darah arteri untuk menuju ke

vena mesenterica superior dan arteri mesenterica inferior yang bermuara ke dalam vena porta.(Moore *et al.*, 2013).

Colon ascendens panjangnya sekitar 13 cm, dimulai dari caecum pada fossa iliaca dextra sampai flexura coli dextra pada dinding dorsal abdomen sebelah kanan, terletak di sebelah ventral ren dextra, hanya bagian ventral ditutup peritoneum visceral. Jadi letak colon ascendens ini retroperitoneal, kadang kadang dinding dorsalnya langsung melekat pada dinding dorsal abdomen yang ditempati muskulus quadratus lumborum dan ren dextra. Arterialisasi colon ascendens dari cabang arteri ileocolic dan arteri colic dextra yang berasal dari arteri mesentrica superior.(Moore & Agur,2014)

Colon transversum panjangnya sekitar 38 cm, berjalan dari flexura coli dextra sampai flexura coli sinistra. Bagian kanan mempunyai hubungan dengan duodenum dan pankreas di sebelah dorsal, sedangkan bagian kiri lebih bebas. Flexura coli sinistra letaknya lebih tinggi daripada yang kanan yaitu pada polus cranialis ren sinistra, juga lebih tajam sudutnya dan kurang mobile. Flexura coli dextra erat hubunganya dengan facies visceralis hepar (lobus dextra bagian caudal) yang terletak di sebelah ventralnya. Arterialisasi didapat dari cabang cabang arteri colica media.Arterialisasi colon transversum didapat dari arteri colica media yang berasal dari arteri mesenterica superior pada 2/3 proksimal (gambar 2.1), sedangkan 1/3 distal dari colon transversum mendapat arterialisasi dari arteri colica sinistra yang berasal dari arteri mesenterica inferior.(Moore & Agur,2014)

Mesokolon transversum adalah duplikatur peritoneum yang memfiksasi colon transversum sehingga letak alat ini intraperitoneal. Pangkal mesokolon transversa disebut radix mesokolon transversa, yang berjalan dari flexura coli sinistra sampai flexura coli dextra. Lapisan cranial mesokolon transversa ini melekat pada omentum majus dan disebut ligamentum gastro (meso) colica, sedangkan lapisan caudal melekat pada pankreas dan duodenum, didalamnya berisi pembuluh darah, limfa dan syaraf. Karena panjang dari mesokolon transversum inilah yang menyebabkan letak dari colon transversum sangat bervariasi, dan kadangkala mencapai pelvis. (Moore & Agur, 2014)

Colon descendens panjangnya sekitar 25 cm, dimulai dari flexura coli sinistra sampai fossa iliaca sinistra dimana dimulai colon sigmoideum. Terletak retroperitoneal karena hanya dinding ventral saja yang diliputi peritoneum, terletak pada muskulus quadratus lumborum dan erat hubungannya dengan ren sinistra. Arterialisasi didapat dari cabang-cabang arteri colica sinistra dan cabang arteri sigmoid yang merupakan cabang dari arteri mesenterica inferior. Colon sigmoideum mempunyai mesosigmoideum sehingga letaknya intraperitoneal, dan terletak didalam fossa iliaca sinistra. Radix mesosigmoid mempunyai perlekatan yang variabel pada fossa iliaca sinistra. Colon sigmoid membentuk lipatan-lipatan yang tergantung isinya didalam lumen, bila terisi penuh dapat memanjang dan masuk ke dalam cavum pelvis melalui aditus pelvis, bila kosong lebih pendek dan lipatannya ke arah ventral dan ke kanan dan akhirnya ke dorsal lagi. Colon sigmoid melanjutkan

diri kedalam rectum pada dinding mediodorsal pada aditus pelvis di sebelah depan os sacrum. Arterialisasi didapat dari cabang- cabang arteri sigmoidae dan arteri haemorrhoidalis superior cabang arteri mesenterica inferior. Aliran vena yang terpenting adalah adanya anastomosis antara vena haemorrhoidalis superior dengan vena haemorrhoidalis medius dan inferior, dari ketiga vena ini yang bermuara kedalam vena porta melalui vena mesenterica inferior hanya vena haemorrhoidalis superior, sedangkan yang lain menuju vena iliaca interna. Jadi terdapat hubungan antara vena parietal (vena iliaca interna) dan vena visceral (vena porta) yang penting bila terjadi pembendungan pada aliran vena porta misalnya pada penyakit hepar sehingga mengganggu aliran darah portal. Mesosigmoideum mempunyai radix yang berbentuk huruf V dan ujungnya letaknya terbalik pada ureter kiri dan percabangan arteri iliaca communis sinistra menjadi cabang-cabangnya, dan diantara kaki-kaki huruf V ini terdapat recessus intersigmoideus.(Brenner BM, 2005)

Rektum terletak di anterior sakrum dan coccygeus, panjangnya kira-kira 12 - 15 cm. *Rectosigmoid junction* terletak pada bagian akhir mesocolon sigmoid. Bagian sepertiga atasnya hampir seluruhnya dibungkus oleh peritoneum. Di setengah bagian bawah rektum keseluruhannya adalah ekstraperitoneal. Dinding rektum terdiri dari 5 lapisan, yaitu mukosa yang tersusun oleh epitel kolumnar, mukosa muskularis, submukosa, muscularis propria dan serosa. (Brenner BM, 2005)

Perdarahan arteri daerah anorektum berasal dari arteri hemoroidalis superior, media, dan inferior. Arteri hemoroidalis superior yang merupakan kelanjutan dari arteri mesenterica inferior, arteri ini bercabang dua, kiri dan kanan.

Arteri hemoroidalis media merupakan cabang arteri iliaka interna, arteri hemoroidalis inferior cabang dari arteri pudenda interna. Vena hemoroidalis superior berasal dari plexus hemoroidalis internus dan berjalan ke arah kranial ke dalam v.mesenterika inferior dan seterusnya melalui v.lienalis menuju v.porta. Vena ini tidak berkatup sehingga tekanan dalam rongga perut menentukan tekanan di dalamnya. Kanker rektum dapat menyebar sebagai embolus vena ke dalam hati. Vena hemoroidalis inferior mengalirkan darah ke vena pudenda interna, vena iliaka interna dan sistem vena kava.(Brenner BM, 2005)

Pembuluh limfe daerah anorektum membentuk pleksus halus yang mengalirkan isinya menuju kelenjar limfe inguinal yang selanjutnya mengalir ke kelenjar limfe iliaka. Infeksi dan tumor ganas pada daerah anorektal dapat mengakibatkan limfadenopati inguinal. Pembuluh limfe rektum di atas garis anorektum berjalan seiring dengan vena hemoroidalis superior dan berlanjut ke kelenjar limfe mesenterika inferior dan aorta.(Zinner,2018)

Persarafan rektum terdiri atas sistem simpatik dan parasimpatik. Serabut simpatik berasal dari pleksus mesenterikus inferior yang berasal dari lumbal 2, 3, dan 4. Serabut ini mengatur fungsi emisi sperma dan ejakulasi.(Zinner,2018)

## **2.2. Prevalensi Kanker Colorektal**

Kanker kolorektal merupakan salah satu kanker saluran cerna yang tersering ditemukan, memiliki variasi distribusi geografis yang menonjol, daerah insiden tinggi

seperti Amerika Utara, Eropa Barat, Australia dan Selandia Baru. Daerah insiden sedang seperti Eropa Timur, Eropa Selatan, Amerika Latin. Daerah insiden rendah seperti Afrika, Asia, dan Amerika Selatan. Perbedaan insiden dan mortalitas antara daerah insiden tinggi dan rendah mencapai 10-20 kali lipat lebih. (America Cancer Society, 2017)

Menurut data GLOBOCAN 2018, kanker kolon adalah kanker dengan insiden terbanyak keempat di dunia, sedangkan kanker rectum adalah terbanyak kedelapan. Bersama-sama, KKR adalah bentuk kanker ketiga yang paling sering didiagnosis secara global, terdiri dari 11% dari semua diagnosis kanker. (Ferlay et al, 2018).

Sekitar 1.096.000 kasus baru kanker kolon diperkirakan didiagnosis pada tahun 2018, sementara diperkirakan 704.000 kasus baru pada kanker rectum. Bersama-sama, terdiri dari 1,8 juta kasus baru KKR. KKR adalah kanker yang paling banyak didiagnosis di antara pria dari 191 negara di seluruh dunia. (bray et al, 2018). Risiko untuk mendapatkan KKR mulai meningkat setelah umur 40 tahun dan meningkat tajam pada umur 50 sampai 55 tahun, risiko meningkat dua kali lipat setiap dekade berikutnya. (DelainiG.G., 2006)

KKR lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dan 3-4 kali lebih sering terjadi di negara maju dari pada di negara berkembang. Tingkat kejadian berdasarkan standar usia (per dunia) per 100.000 KKR adalah 19,7, pada laki-laki adalah 23,6 dan pada perempuan adalah 16,3. Sementara tingkat kejadian berdasarkan standar usia di

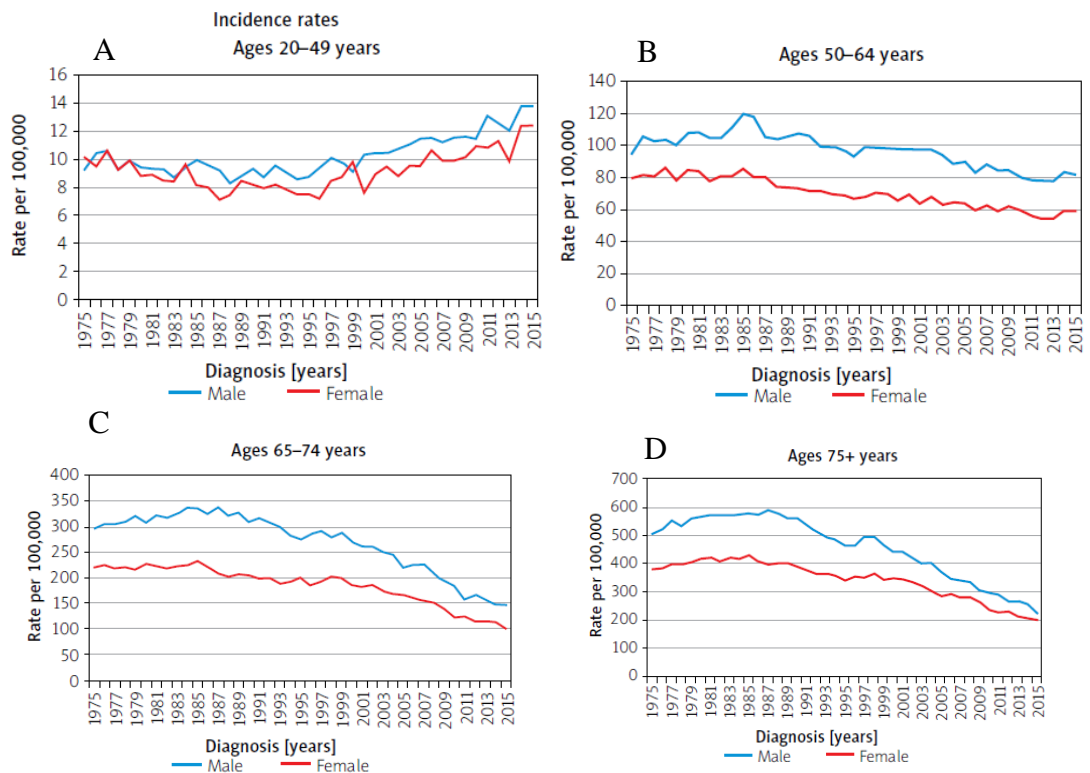
antara laki-laki adalah 30,1/100.000 pada negara-negara HDI tinggi (indeks pembangunan manusia), dan 8,4 di negara-negara HDI rendah. (Bray et al,2018)

KKR adalah kanker paling mematikan di dunia, dengan sekitar 881.000 kematian diperkirakan untuk 2018. Kanker kolon adalah kanker paling mematikan kelima dengan 551.000 kematian diproyeksikan untuk 2018, terdiri dari 5,8% dari semua kematian akibat kanker. Sementara itu, kanker rektum adalah yang kesepuluh paling mematikan, dengan 310.000 kematian yang merupakan 3,2% dari semua kematian akibat kanker. Resiko kumulatif, pada usia 0-74 tahun, meninggal akibat kanker kolon adalah 0,66% di antara pria dan 0,44% di antara wanita. Resiko yang sama untuk kanker rektum adalah 0,46% di antara pria dan 0,26% di antara wanita. Angka kematian standar dunia (per dunia) per 100.000 KKR pada kedua jenis kelamin adalah 8,9. Kematian akibat KKR bervariasi dengan status perkembangan suatu negara, tetapi pada tingkat yang lebih rendah dari kejadian (sekitar perbedaan 2-3 kali lipat antara HDI rendah dan tinggi). Tingkat kematian berdasarkan usia adalah 12,8/100.000 di negara dengan HDI rendah. (Bray et al, 2018).

Insiden KKR di Indonesia menurut data GLOBOCAN 2018 adalah 30.017 dari 348.809 (8,6%) kasus kanker di Indonesia pada tahun 2018. Dengan tingkat mortalitas pada urutan ke-5 (7,7%) dari seluruh kasus kanker. Kenaikan tajam diakibatkan oleh perubahan pola diet orang Indonesia baik sebagai konsekuensi peningkatan kemakmuran serta pergeseran ke arah cara makan orang barat (westernisasi) yang lebih tinggi lemak serta rendah serat (GLOBOCAN,2018)



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 2006 tercatat 107 kasus



**Gambar 1.** Trend insidens kanker kolorektal 1975 -2015 di Amerika berdasarkan usia dan jenis kelamin (Rawla P., Sunkara T., Barsouk A., 2019)

KKR dan menempati urutan ketiga, tahun 2008 ditemukan 272 kasus KKR dan menempati urutan kedua setelah kanker payudara. (Lusikooy, 2013)

Pada Seminar Nasional I Makassar Colorectal Cancer tanggal 3 Juni 2011, dikumpulkan data dari 14 Pusat Pendidikan Ilmu Bedah Indonesia dari tahun 2005 – 2010, didapatkan jumlah KKR sebanyak 4214 kasus dengan jenis kelamin laki-laki 55%, perempuan 45%, paling banyak dijumpai pada kelompok usia 41-60 tahun (48%), lokasi terbanyak pada rektum (61%), jenis histopatologi terbanyak adalah adenokarsinoma (88%), dan paling banyak dijumpai sudah berada pada stadium Dukes' C (63%) (Lusikooy, 2013)

Pada kebanyakan kasus kanker, terdapat variasi geografik pada insiden yang ditemukan, yang mencerminkan perbedaan sosial ekonomi dan kepadatan penduduk, terutama antara negara maju dan berkembang. Demikian pula antara Negara Barat dan Indonesia, terdapat perbedaan pada frekuensi kanker kolorektal yang ditemukan. Di Indonesia frekuensi kanker kolorektal yang ditemukan sebanding antara pria dan wanita, banyak terdapat pada seseorang yang berusia muda dan sekitar 75% dari kanker ditemukan pada kolon rektosigmoid, sedangkan di Negara Barat frekuensi kanker kolorektal yang ditemukan pada pria lebih besar daripada wanita dimana banyak terdapat pada seseorang yang berusia lanjut, dan dari kanker yang ditemukan hanya sekitar 50% yang berada pada kolon rektosigmoid. (Brenner BM, 2005)

### 2.3 Etiologi dan Patogenesis

Etiologi kanker kolorektal tidak diketahui dengan pasti tetapi mungkin multifaktorial. 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:(Puig-La Calle J, 2001)

1. Kelompok yang diturunkan (inherited) yang mencakup kurang dari 10% dari kasus KKR;
2. Kelompok sporadik, yang mencakup sekitar 70%;
3. Kelompok familial, mencakup 20%.

Kelompok yang diturunkan adalah mereka yang dilahirkan sudah dengan mutasi sel-sel germinativum (*germline mutation*) pada salah satu alel dan terjadi mutasi somatik pada alel yang lain. Contohnya adalah FAP (*Familial Adenomatous Polyposis*) dan HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Kolorektal Cancer*). HNPCC terdapat pada sekitar 5% dari KKR. Kelompok sporadik membutuhkan dua mutasi somatik, satu pada masing-masing alelnya. Kelompok familial tidak sesuai ke dalam salah satu dari *dominantly inherited syndromes* diatas (FAP& HNPCC) dan lebih dari 35% terjadi pada umur muda. Meskipun kelompok familial dari kanker kolorektal dapat terjadi karena kebetulan saja, ada kemungkinan peran dari faktor lingkungan,

penetrasi mutasi yang lemah atau mutasi-mutasi germinativum yang sedang berlangsung.(Puig-La Calle J, 2001)

Dikenal ada tiga kelompok utama gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel yaitu proto-onkogen, gensupresi tumor (tumors suppressor gen =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 genomik dengan mendeteksi kesalahan pada genom dan memperbaikinya. Mutasi pada gen-gen ini karena berbagai faktor membuka peluang terbentuknya kanker (Welton ML,2002; Bullard KM, 2010)

Terdapat dua model utama perjalanan perkembangan kanker kolorektal (karsinogenesis) yaitu LOH (*Loss of Heterozygosity*) dan RER (*Replication Error*). Model LOH mencakup mutasi tumor gen supresor meliputi gen APC, DCC dan p53 serta aktivasi onkogen yaitu K-ras. Model ini contohnya adalah perkembangan polip adenoma menjadi kanker. Sementara model RER karena adanya mutasi gen hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2. Model terakhir ini contohnya adalah perkembangan

HNPCC. Pada bentuk sporadik, 80% berkembang lewat model LOH dan 20% berkembang lewat Model RER. (Welton ML,2002; Brauwald E,2004)

Setelah hampir seperempat abad mengalami kemajuan yang pesat, penelitian menyangkut kanker telah menjadi suatu pengetahuan kompleks yang mengungkapkan bahwa kanker merupakan penyakit yang melibatkan perubahan-perubahan dinamis dalam genom. Pondasi penyakit ini telah dirancang dalam penyelidikan mutasi-mutasi yang menyebabkan timbulnya onkogen dengan dominasi pada fungsi dan gen supresor tumor. Penelitian ini kemungkinan akan terus berlanjut hingga seperempat abad kemudian namun fokus lebih mendalam untuk mengurai kompleksitas penyakit ini, yang dilakukan secara laboratorik maupun klinis, terutama menyangkut biokimiawi, selular, dan molekular. (Tierney L.M., et al, 2003)

Bukti-bukti yang ada saat ini menunjukkan bahwa tumorigenesis pada manusia merupakan proses multi langkah dan setiap langkah dalam proses mencerminkan perubahan-perubahan genetik yang mengarahkan transformasi progresif dari sel-sel normal menjadi turunan sel-sel yang ganas. Progresi tumor sendiri merupakan proses yang terjadi secara bertahap, dimulai dari sel-sel normal yang mengalami perubahan-perubahan genetik hingga terjadi perubahan fenotip dan pengembangan kemampuan untuk menyebar dan membentuk koloni di tempat yang jauh di tubuh. Analisa patologis menunjukkan bahwa lesi-lesi, dari manapun asal organnya, melibatkan proses yang mendukung untuk berkembang dan menyebarkan sel-sel ganas menjadi suatu kanker dan bermetastasis.(Tierney L.M., et al, 2003)

Insidens kanker kolorektal mulai meningkat secara bermakna setelah usia 40 sampai 45 tahun dan meningkat tiap dasawarsa, setelah itu mencapai puncak pada usia 75 tahun. Hal ini bisa berakibat kerja materi karsinogenik pada sel kolorektal dalam peningkatan periode. (Brenner BM, Ota DM, 2010)

Secara histologi kanker kolorektal dikategorikan sebagai adenokarsinoma, mucinous adenokarsinoma, signet ring cell karsinoma, leiomyosarcoma, adenosquamous karsinoma, carcinoid, mixed dan composite carcinoid adenocarcinoma. (Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, 2001)

#### **2.4 Faktor yang mempengaruhi**

Adapun beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian kanker kolorektal yaitu: (Delaini GG, 2006)

##### **a. Umur**

Umur merupakan faktor paling relevan yang mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada sebagian besar populasi dan merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Risiko dari kanker kolorektal meningkat bersamaan dengan usia, terutama pada pria dan wanita berusia 50 tahun atau lebih, dan hanya 3% dari kanker kolorektal muncul pada orang dengan usia dibawah 40 tahun. Lima puluh lima persen kanker terdapat pada usia  $\geq 65$  tahun, angka insiden 19 per 100.000 populasi yang berumur kurang dari 65 tahun, dan 337 per 100.000 pada orang yang berusia lebih dari 65 tahun. Bila

dibandingkan dengan orang yang berusia lebih muda (30-64 thn). (Hanifah AM, Ismet MN, Fajar AY, 2017)

Di Amerika, mereka yang berumur lebih dari 65 tahun tiga kali lipat lebih banyak yang terdiagnosa KKR dibandingkan umur 50-64 tahun, dan 30 kali dibandingkan umur 25-49 tahun. Namun, selama beberapa decade terakhir insidensinya menurun pada usia di atas 50 tahun, sedangkan insidens pada usia di bawah 50 tahun meningkat. Data dari Depkes menunjukkan insiden KKR dengan usia kurang dari 45 tahun pada 4 kota besar di Indonesia sebagai berikut, 47,85%, 54,5%, 44,3% dan 48,2% di Jakarta, Bandung, Makassar, dan Padang. (Rawla P., Sunkara T., Barsouk A., 2019)

Usia pasien merupakan salah satu factor yang secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi prognosis. Dari segi usia dan kelangsungan hidup penderita KKR, disebutkan bahwa secara pasti karsinoma kolon dalam usia yang sangat muda merupakan penyakit yang lebih buruk dibandingkan usia tua. (Hanifah AM, Ismet MN, Fajar AY, 2017)

#### **b. Jenis kelamin**

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hanifah di RS Al-Islam Bandung pada tahun 2017 didapatkan bahwa penderita kanker kolorektal lebih banyak terjadi pada laki-laki. Alasan mengapa laki-laki lebih sering terkena kanker kolorektal dibandingkan perempuan sampai saat ini belum dimengerti. Faktor hormonal dikatakan tidak terlalu berpengaruh walaupun penggunaan hormonal eksternal seperti *Estrogen Replacement Therapy* (ERT) dan

progestin mempunyai efek protektif terhadap kanker kolorektal dan menurunkan resiko terjadinya kanker kolorektal. Kejadian kanker kolorektal pada laki-laki dipengaruhi oleh jumlah estradiol. Estradiol dalam jumlah normal berfungsi untuk pembentukan sperma dan proses filtrasi, tetapi kalau dalam jumlah banyak akan menghambat sekresi dari protein gonadotropin (LH) yang menyebabkan turunnya sekresi testoteron. Testoteron dapat mencegah adanya penyakit kanker kolorektal. (Hanifah AM, Ismet MN, Fajar AY, 2017)

The American Cancer Society melaporkan bahwa KKR menduduki peringkat ketiga tersering baik pada pria maupun wanita. Sedangkan menurut data Depkes tahun 2006, KKR di Indonesia menduduki peringkat kedua pada pria dan peringkat ketiga pada pria .Proporsi dari semua kanker pada orang usia lanjut ( $\geq 65$  thn) pria dan wanita adalah 61% dan 56%. (American Cancer Society, 2017)

### **c. Gaya Hidup**

Pria dan wanita yang merokok kurang dari 20 tahun mempunyai risiko tiga kali untuk memiliki adenokanker yang kecil, tapi tidak untuk yang besar. Sedangkan merokok lebih dari 20 tahun berhubungan dengan risiko dua setengah kali untuk menderita adenoma yang berukuran besar. Diperkirakan 5000-7000 kematian karena kanker kolorektal di Amerika dihubungkan dengan pemakaian rokok. (Giovannucci E, 2001)



Pemakaian alkohol juga menunjukkan hubungan dengan meningkatnya risiko kanker kolorektal. Ethanol dari alcohol yang dikonsumsi, dimetabolisme menjadi acetaldehyde, merupakan karsinogen pada manusia. Selain itu, ethanol dapat bersifat iritan pada traktus gastrointestinal atas dan dapat merangsang karsinogenesis dengan cara menghambat metiliasi DNA (Choi YJ, et al, 2017)

Pada berbagai penelitian telah menunjukkan hubungan antara aktifitas, obesitas dan asupan energi dengan kanker kolorektal. Pada percobaan terhadap hewan, pembatasan asupan energi telah menurunkan perkembangan dari kanker. Interaksi antara obesitas dan aktifitas fisik menunjukkan penekanan pada aktifitas prostaglandin intestinal, yang berhubungan dengan risiko kanker kolorektal. The Nurses Health Study telah menunjukkan hubungan yang berkebalikan antara aktifitas fisik dengan terjadinya adenoma, yang dapat diartikan bahwa penurunan aktifitas fisik akan meningkatkan risiko terjadinya adenoma.(Choi YJ, et al, 2017)

#### **d. Faktor Genetik**

Meskipun sebagian besar kanker kolorektal kemungkinan disebabkan oleh faktor lingkungan, namun faktor genetik juga berperan penting. Ada beberapa indikasi bahwa ada kecenderungan faktor keluarga pada terjadinya kanker kolorektal. Risiko terjadinya kanker kolorektal pada keluarga pasien kanker kolorektal adalah sekitar 3 kali dibandingkan pada populasi umum.10

Banyak kelainan genetik yang dikaitkan dengan keganasan kanker kolorektal diantaranya sindrom poliposis. Namun demikian sindrom poliposis hanya terhitung 1% dari semua kanker kolorektal. Selain itu terdapat Hereditary Non-Poliposis Kolorektal Cancer (HNPCC) atau Syndroma Lynch terhitung 2-3% dari kanker kolorektal.(Abdullah, 2014)

**e. Faktor Makanan**

Makanan mempunyai peranan penting pada kejadian kanker kolorektal. Mengonsumsi serat sebanyak 30 gr/hari terbukti dapat menurunkan risiko timbulnya kanker kolorektal sebesar 40% dibandingkan orang yang hanya mengonsumsi serat 12 gr/hari. Orang yang banyak mengonsumsi daging merah (misal daging sapi, kambing) atau daging olahan lebih dari 160 gr/hari (2 porsi atau lebih) akan mengalami peningkatan risiko kanker kolorektal sebesar 35% dibandingkan orang yang mengonsumsi kurang dari 1 porsi per minggu.<sup>12</sup> Waktu transit yang pendek, menyebabkan kontak antara zat-zat iritatif dengan mukosa kolorektal menjadi singkat, sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit di colon dan rectum. Di samping menyerap air, serat makanan juga menyerap asam empedu sehingga hanya sedikit asam empedu yang dapat merangsang mukosa kolorektal, sehingga timbulnya kanker kolorektal dapat dicegah. (Lusikooy RE, 2013; Syarifuddin E,2014)

#### **f. Polyposis Familial**

Polyposis Familial diwariskan sebagai sifat dominan autosom. Insiden pada populasi umum adalah satu per 10.000. Jumlah total polip bervariasi 100-10.000 dalam setiap usus yang terserang. Bentuk polip ini biasanya mirip dengan polip adenomatosa bertangkai atau berupa polip sesil, akan tetapi multipel tersebar pada mukosa colon. Sebagian dari poliposis ini asimtomatik dan sebagian disertai keluhan sakit di abdomen, diare, sekresi lendir yang meningkat dan perdarahan kecil yang mengganggu penderita. Polip cenderung muncul pada masa remaja dan awal dewasa dan risiko kanker berkembang di pasien yang tidak diobati adalah sekitar 90% pada usia 40 tahun.

#### **g. Polip Adenoma**

Polip Adenoma sering dijumpai pada usus besar. Insiden terbanyak pada umur sesudah dekade ketiga, namun dapat juga dijumpai pada semua umur dan laki-laki lebih banyak dibanding dengan perempuan. Polip adenomatosa lebih banyak pada colon sigmoid (60%), ukuran bervariasi antara 1-3 cm, namun terbanyak berukuran 1 cm. Polip terdiri dari 3 bagian yaitu puncak, badan dan tangkai. Polip dengan ukuran 1,2 cm atau lebih dapat dicurigai adanya adenokanker. Semakin besar diameter polip semakin besar kecurigaan keganasan. Perubahan dimulai dibagian puncak polip, baik pada epitel pelapis mukosa maupun pada epitel kelenjar, meluas ke bagian badan dan tangkai serta basis polip.

Risiko terjadinya kanker meningkat seiring dengan meningkatnya ukuran dan jumlah polip.

#### **h. Adenoma Vilosa**

Adenoma vilosa jarang terjadi, berjumlah kurang dari 10% adenoma colon. Terbanyak dijumpai di daerah rectosigmoid dan biasanya berupa massa papiler, soliter, tidak bertangkai dan diameter puncak tidak jauh berbeda dengan ukuran basis polip. Adenoma vilosa mempunyai insiden kanker sebesar 30-70%. Adenoma dengan diameter lebih dari 2 cm, risiko menjadi kanker adalah 45%. Semakin besar diameter semakin tinggi pula insiden kanker.

#### **i. Colitis Ulserosa**

Perkiraan kejadian kumulatif dari kanker kolorektal yang berhubungan dengan colitis ulserosa adalah 2,5% pada 10 tahun, 7,6% pada 30 tahun, dan 10,8% pada 50 tahun. Colitis ulserosa dimulai dengan mikroabses pada kriptas mukosa colon dan beberapa abses bersatu membentuk ulkus. Pada stadium lanjut timbul pseudopolip yaitu penonjolan mukosa colon yang ada diantara ulkus. Perjalanan penyakit yang sudah lama, berulang-ulang, dan lesi luas disertai adanya pseudopolip merupakan resiko tinggi terhadap kanker. Pada kasus demikian harus dipertimbangkan tindakan kolektomi. Tujuannya adalah mencegah terjadinya kanker (preventif) dan menghindari penyakit yang sering

berulang-ulang. Kanker yang timbul sebagai komplikasi colitis ulserosa sifatnya lebih ganas, cepat tumbuh dan metastasis.

## **2.5. Klasifikasi Stadium Karsinoma Kolorektal**

### **2.5.1 Stadium menurut Dukes**

- Stadium 0 (carcinoma in situ). Kanker belum menembus membrane basal dari mukosa kolon atau rectum
- Stadium 1. Kanker telah menembus membrane basal hingga lapisan kedua atau ketiga (submukosa / muskularis propria) dari lapisan dinding kolon / rectum tetapi belum menyebar keluar dari dinding kolon / rectum (Duke A)
- Stadium II. Kanker telah menembus jaringan serosa dan menyebar keluar dari dinding usus kolon/rectum dan ke jaringan sekitar tapi belum menyebar pada kelenjar getah bening (Duke B)
- Stadium III. Kanker telah menyebar pada kelenjar getah bening terdekat tetapi belum pada organ tubuh lainnya (Duke C)
- Stadium IV. Kanker telah menyebar pada organ tubuh lainnya (Duke D)

### **2.5.2 Stadium berdasarkan sistem TNM**

Sistem stadium yang paling banyak digunakan saat ini adalah system TNM. System ini dibuat oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan International Union fo Cancer Control (UICC). TNM mengklasifikasi ekstensi

tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N) dan metastasis jauh (M), sehingga stadium akan dinilai berdasarkan T,N, dan M. klasifikasi TNM yang terbaru adalah TNM edisi ke-8 dan mulai digunakan tahun 2017 (NCCN,2018)

***Tumor Primer (T)***

**Tx** : Tumor primer tidak dapat dinilai

**To** : Tidak ada tumor primer yang dapat ditemukan

**Tis** : Kanker 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 sampai lapisan perikolorektal

**T4a** : Tumor menginvasi menginvasi sampai Peritoneum visceral.

**T4b** : tumor menginvasi ke organ sekitar

***Kelenjar limfe regional (N)***

**Nx** : Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai.

**No** : Tidak ada metastasis ke kelenjar regional.

**N1a** : metastasis 1 kelenjar getah bening regional

**N1b** : metastasis 2-3 kelenjar getah bening regional

**N1c** : tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional tetapi ada deposit di subserosa, mesenterium atau perikolik nonperitoneal atau jaringan perirektal/mesorektal

**N2a** : Ditemukan metastasis 4-6 kelenjar getah bening regional.

**N2b** : Metastasis  $\geq 7$  kelenjar getah bening regional

***Metastasis jauh (M)***

**Mx** : Metastasis tidak dapat dinilai.

**M1a**: ditemukan metastasis pada satu sisi / organ tanpa metastasis peritoneum

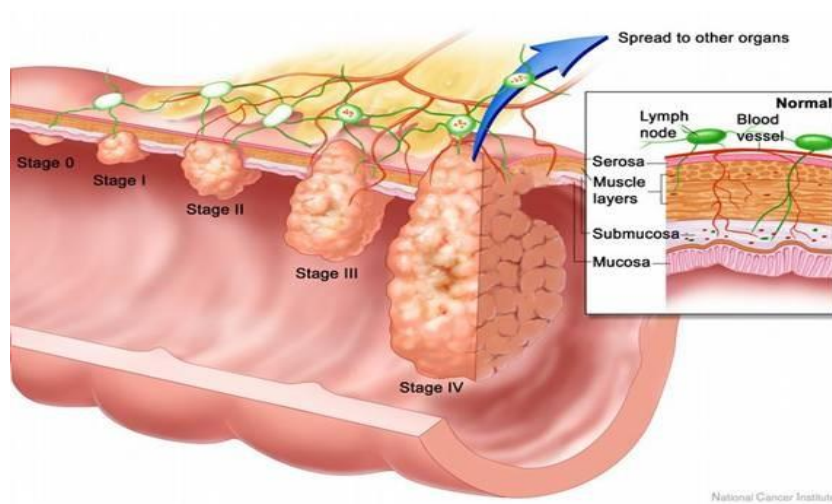
**M1b**: Ditemukan metastasis pada > satu sisi / organ tanpa metastasis peritoneum.

**M1c** : ditemukan metastasis peritoneum dengan atau tanpa metastasis pada sisi / organ lain

**Pembagian Stadium**

Stadium 0	:	Tis	N0	M0
Stadium I	:	T1 – T2	N0	M0
Stadium II A	:	T3	N0	M0
Stadium II B	:	T4a	N0	M0
Stadium II C	:	T4b	N0	M0
Stadium III A	:	T1 – T2	N1	M0
		T1	N2a	M0
Stadium III B	:	T3 – T4a	N1/N1c	M0
		T2 – T3	N2a	M0
		T1 – T2	N2b	M0
Stadium III C	:	T4a	N2a	M0

		T3 – T4a	N2b	M0
		T4b	N1-N2	M0
Stadium IV A	:	Semua T, Semua N, M1a		
Stadium IV B	:	Semua T, Semua N, M1b		
Stadium IV C	:	Semua T, Semua N, M1c		



**Gambar 2.** Staging Kanker Kolorektal berdasarkan Dukes

## 2.7 Diagnosis Kanker Kolorektal

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik termasuk colok dubur, dan pemeriksaan penunjang seperti : laboratorium, barium enema, rigid sigmoidoskopi atau proktoskopi dan *ultrasound* endorektal dan radiologi lainnya.(Abdullah, 2014; Sjamsuhidajat, 2015).



**a. Anamnesa**

Dari anamnesa terdapat perubahan kebiasaan defekasi, baik diare atau konstipasi (*change of bowel habit*), kebiasaan makan atau pola makan, adanya faktor predisposisi dan faktor-faktor resiko untuk perkembangan kanker rektum/ kolorektal.

**b. Gejala Klinik**

Lesi-lesi rektum stadium dini biasanya tidak bergejala. Gejala yang dapat ditemukan diantaranya adalah perdarahan. Biasanya keluhan utama dan pemeriksaan klinis didapatkan perdarahan per anum dan perubahan pola defekasi dapat dimulai dengan konstipasi atau terjadi peningkatan frekuensi defekasi dan atau diare selama 6 minggu (semua umur), rasa tidak enak sewaktu defekasi, rasa tidak puas setelah defekasi, tenesmus, perdarahan per anum tanpa gejala anal (diatas 60 tahun), peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (diatas 60 tahun). Pada setiap penderita dengan anemia defisiensi Fe (Hb <11 gr% pada pria dan Hb <10 gr% pada wanita pasca menopause). Perdarahan biasanya merupakan gejala yang ditemukan paling dini, juga disertai nyeri. Nyeri lokal merupakan manifestasi lambat dari kanker rektum, adanya obstruksi usus dan distensi abdomen terjadi pada keadaan yang sudah lanjut disertai penurunan berat badan, ikterus dan ascites jika telah terjadi metastasis ke hepar.(Abdullah, 2014; Sjamsuhidajat, 2015).

**c. Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan abdomen untuk mencari massa, hepatomegali, ascites, atau pembesaran vena-vena dinding abdomen, jika terjadi obstruksi portal. Jika teraba

massa penting diketahui lokasi dan luasnya fiksasi. Bising usus akibat hiperperistaltik dapat terjadi jika terjadi obstruksi.

**d. Pemeriksaan Colok Dubur**

Setiap penderita yang secara klinis dicurigai menderita kanker kolorektal, maka seluruh kolon dan rektum harus dinilai dan dilakukan investigasi dengan melibatkan pemeriksaan colok dubur.<sup>4</sup> Pemeriksaan colok dubur dilakukan pada setiap penderita dengan gejala anorektal, menetapkan keutuhan sfingter ani, menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal.

Ada dua gambaran khas dari pemeriksaan colok dubur, yaitu indurasi dan adanya suatu penonjolan tepi berupa suatu plateau kecil dengan permukaan yang licin dan berbatas tegas, suatu pertumbuhan tonjolan yang rapuh, biasanya lunak tetapi umumnya mempunyai beberapa daerah indurasi dan ulserasi. Suatu bentuk khas dari ulkus maligna dengan tepi noduler yang menonjol dengan suatu kubah yang dalam (bentuk ini paling sering). Suatu bentuk kanker anular yang teraba sebagai pertumbuhan bentuk cincin.

Pada pemeriksaan colok dubur yang harus dinilai adalah keadaan tumor, mobilitas tumor dan ekstensi penjalaran yang diukur dari besar ukuran tumor dan karakteristik pertumbuhan primer dan sebagian lagi dari mobilitas atau fiksasi lesi. Keadaan tumor yang dimaksud meliputi ukuran tumor, yakni ukuran proksimal ke distal, sirkumferensial tumor, jarak dari *anal verge* dalam hal ini kondisi otot-otot sfingter ani internum dan eksternum, invasi tumor sampai ke lapisan mana, ekstensi tumor ke jaringan sekitarnya yang disebut juga *locally advanced*, atau metastases

lokal. Mengetahui keadaan tumor penting untuk mengetahui ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung koksigeus. Penilaian terhadap mobilitas tumor penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini biasanya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum.

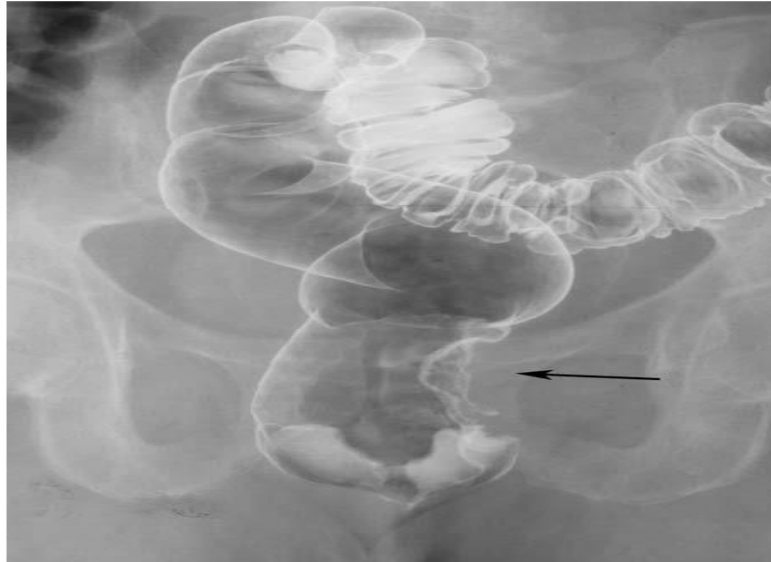
**e. Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan laboratorium antara lain uji benzidin pada tinja (darah makroskopik / mikroskopik darah samar), pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan fungsi hati, dan *carcinoembryonic antigen* (CEA). Peningkatan CEA serum tidak spesifik untuk kanker karena dapat meninggi pada keadaan lain seperti sirosis hepatis, dan colitis ulseratif. Nilai CEA pre operasi berhubungan dengan tingkat rekurensi pasca operatif dan kegagalan CEA untuk kembali ke nilai normal prognosisnya buruk. Jika nilainya meningkat pasca operasi mungkin telah terjadi rekurensi. (Welton ML, Varma MG, Amerhauser A, 2000; Brenner BM, Ota DM, 2005)

Proktosigmoidoskopi dipakai untuk mencapai rektum hingga 30 cm dan dapat mendeteksi kanker rektal 50-60%. Dengan pemeriksaan ini lesi dapat dilihat langsung dan dapat diperkirakan derajat obstruksi. Prosedur ini digunakan untuk biopsi lesi, perkiraan ulserasi dan menentukan derajat fiksasi. (Welton ML, Varma MG, Amerhauser A, 2000)

Barium enema dengan kontras ganda dipakai untuk mendeteksi sebagian besar tumor-tumor kolorektal dengan diameter minimum 5 mm (80-85%) tetapi harus dilakukan sigmoidoskopi fleksibel sebelumnya. Kontra indikasi mencakup

peradangan akut yang berat, suspek perforasi, dan biopsi dinding usus.(Welton ML, Varma MG, Amerhauser A, 2000; Bullard M, Rothenberger DA, 2004)



**Gambar 3.** Gambaran *Double-contrast* barium enema. KKR dapat diastal rectum (arah panah)(Amersi F, Agustin M, Park. Clifford Y.Ko GL,2005)

Pemeriksaan metastasis dapat diketahui melalui pemeriksaan foto thoraks untuk mencari metastasis paru dan menentukan apakah pasien mempunyai penyakit paru lain. CT Scan dapat mengenali lesi pada hepar, adrenal, ovarium, limfonodus, dan organ lain, mengenali kedalaman penetrasi tumor primer mendeteksi pembesaran limfonodus dan membantu menentukan apakah pasien memerlukan kemoradiasi preoperatif.(Amersi F, Agustin M, Park. Clifford Y.Ko GL,2005)

## **2.8 Terapi Kanker Kolorektal**

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 terapi) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya (PNPK, 2017)

- **Terapi Endoskopik**

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 neoplastik (adenoma dan kanker) serta polip non-neoplastik

- **Terapi bedah**

Terapi bedah antara lain merupakan kolektomi dan reseksi kelenjar getah bening regional en-bloc, reseksi abdominoperineal, maupun bedah laparoskopik

- **Kemoterapi**

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, resiko kekambuhan dan performance status. Berdasarkan pertimbangan tersebut kemoterapi kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvant, neoadjuvan atau paliatif. Terapi adjuvant direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki resiko tinggi. Yang termasuk resiko tinggi adalah jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural, tumor dengan obstruksi atau perforasi dan pT4. Contohnya 5-flourourasil (5-FU), *leucovorin/ Ca-folinat*, *capecitabine*, *oxaliplatin*, *irinoteca*.

- **Terapi Radiasi**

Modalitas radioterapi hanya berlaku pada kanker rectum. Kekambuhan lokoregional pada kasus keganasan rectum 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 pada tumor yang *resectable* maupun yang *non-resectable*, dengan tujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan local, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk, meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter, meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang local 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

## **2.9 Prognosis dan *Survival Rate***

### **2.9.1 Prognosis Kanker Kolorektal**

Penanda prognostik kanker kolorektal diuji dalam berbagai penelitian dengan metode univariat (Kaplan-Meier) dan multivariat (model bahaya proporsional Cox). Faktor prognostik independen terpenting yang berkaitan dengan kelangsungan hidup pasien ditentukan oleh model Cox. Faktor prognostik dapat dikategorikan sebagai faktor demografis ataupun faktor patologis dan klinis. (Rosberg,2008; Saha,2011)

- **Faktor demografi**

Dalam beberapa dekade terakhir, prediksi luaran pasien KKR diamati dengan mengidentifikasi karakteristik pasien berupa usia dan jenis kelamin, atau dari karakteristik tumor yang terbukti secara makroskopik. Baru-baru ini, penelitian menggunakan analisis multivariat telah membuktikan peranan prognostik dari parameter klinis. Jenis kelamin pasien terbukti tidak memiliki peranan signifikan dalam memprediksi *survival rate* secara independen dari faktor-faktor lain. Dalam literatur lainnya, hasil mengenai usia pasien bahkan lebih beragam. Dalam sejumlah penelitian, parameter ini tidak ditemukan sebagai variabel prognostik independen. Namun, dalam laporan lain usia tampaknya

memainkan peran dalam memprediksi *survival rate* yang lebih buruk untuk pasien usia tua daripada yang lebih muda. (Laovahinij,2010; Moghini,2008)

- **Faktor patologis dan klinis Evaluasi patologis**

Kedua hal ini merupakan komponen penting dalam diagnosis melalui pengobatan definitif. Berbagai faktor prognostik klinis-patologis telah diusulkan dalam menilai *survival rate* kanker kolorektal antara lain: lokasi tumor, kedalaman invasi tumor, stadium tumor, diferensiasi tumor, prosedur bedah, tipe patologis, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh. Lokasi tumor telah diselidiki sebagai faktor prognostik. Pasien dengan kanker usus besar dianggap memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik daripada mereka yang menderita kanker rektum. Dalam studi sebelumnya lokasi distal dan stadium lanjut tumor ditentukan sebagai faktor prognostik independen untuk kelangsungan hidup pasien dengan kanker kolorektal. Beberapa analisis mengkonfirmasi pentingnya tahapan tumor, seperti tercermin dalam Dukes atau klasifikasi TNM, dalam memprediksi kelangsungan hidup. Namun, dalam sebagian besar penelitian yang mendokumentasikan kekuatan prognostik tingkat tumor, jumlah kelas telah berkurang. (Wang,2008; Liang,2018)

### **2.9.2 Tingkat Kelangsungan hidup (*Survival Rate*)**

Terdapat perbedaan signifikan pada *survival rate* berdasarkan perbedaan stadium penyakit ketika terdiagnosis di hampir seluruh dunia. Di Amerika Serikat, tingkat kelangsungan hidup pada 5 tahun pertama terjadi peningkatan dari 50,6



menjadi 65,4% untuk semua stadium KKR colon. Sementara terjadi peningkatan dari 48,1 hingga 67,7% untuk kanker rektum diamati sejak pertengahan 1970-an. (Bocetti,2010)

Secara keseluruhan, tahun pertama hingga tahun ke-5 KKR, *survival rate* pasien KKR sebesar 83,4% dan 64,9%. *Survival rate* menurun menjadi 58,3% di 10 tahun setelah terdiagnosis. Ketika KKR terdeteksi pada stadium awal, *survival rate* pada 5 tahun pertama sebesar 90%. Namun, hanya 39% tumor yang didiagnosis pada stadium ini. Hal ini terutama karena penggunaan skrining yang masih kurang. Untuk kanker dengan keterlibatan organ regional atau kelenjar getah bening, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pertama turun menjadi 70,4%, dan selanjutnya menurun menjadi 12,5% ketika penyakit telah mengalami metastasis jauh ke organ lainnya. (bulgard,2010; Mnuaba,2010)

Menilik dari segi usia, beberapa penelitian menyimpulkan pasien berusia di bawah 65 tahun memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun lebih tinggi daripada mereka 65 tahun ke atas. Namun, keuntungan ini terbatas pada kanker pada region distal, sementara *survival rate* untuk pasien dengan tumor bagian proksimal sama sekitar 65% untuk setiap kelompok umur. (Stewartd,2006; Zhang,2010)

Beberapa penelitian telah memberikan data mengenai kelangsungan hidup pasien dengan kanker kolorektal. Di Asia, angka kesembuhan kanker kolorektal belum membaik secara signifikan dalam dekade terakhir. *Survival rate* lebih dari 5 tahun sekitar 60%. Sementara tingkat kelangsungan hidup tertinggi ditemukan di Cina, tingkat terendah dilaporkan pada India. Kelangsungan hidup 5 tahun untuk

orang-orang dengan kanker kolorektal adalah 64% di Amerika Serikat. Dari 1982 hingga 1992, tingkat kelangsungan hidup relatif untuk pasien yang didiagnosis kanker kolorektal di lima negara berkembang, terdiri Cina, Kuba, India, Filipina, dan Thailand, dahulu diperkirakan antara 28 hingga 42% . Laporan dari Korea menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah 62,1%. DiCina, tingkat kelangsungan hidup pasca operasi 5 tahun secara keseluruhan adalah 60,8% pada pasien kanker kolorektal, 62,3% pada kolon. (Paulsen,2009; Harman, 2001; Devon,2009)