

KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR RDW-CV DAN CEA SEBAGAI TUMOR MARKER
PADA KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL**

Correlation Of RDW-CV And CEA Levels As Tumor Markers In Colorectal Cancer

Maria Ida Rettobyaan

C1045171003

PEMBIMBING

dr. Samuel Sampetoding, Sp.B-KBD, MARS

Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

Dr.dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk, M.Kes



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR
KORELASI KADAR RDW-CV DAN CEA SEBAGAI TUMOR
MARKER PADA KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL

*Correlation Of RDW-CV And CEA Levels As Tumor Markers In Colorectal
Cancer*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis Bedah
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh
MARIA IDA RETTOBYAAN
C1045171003

Kepada
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

Pernyataan Keaslian Karya Akhir

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maria Ida Rettobyaan
Nomor Induk Mahasiswa : C045171003
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan 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, 20 Desember 2021

Yang Menyatakan,



(Maria Ida Rettobyaan)

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**KORELASI KADAR RDW-CV DAN CEA SEBAGAI TUMOR MARKER PADA
KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL**

Disusun dan diajukan oleh

Maria Ida Rettobyaan

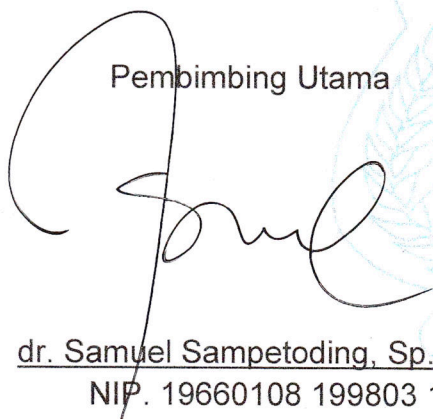
C045171003

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 22 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

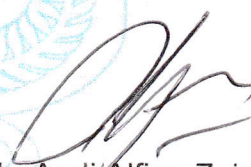
Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



dr. Samuel Sampetoding, Sp.B-KBD, MARS
NIP. 19660108 199803 1 001




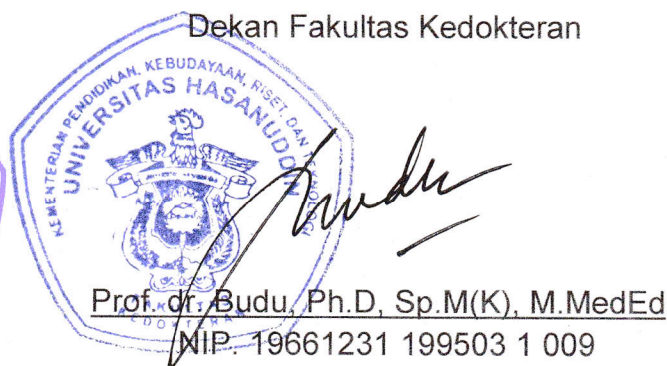
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM
NIP. 19830727 200912 1 005

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk
NIP. 19740629 200812 1 001



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

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat kasih dan pertolongan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “Korelasi Kadar RDW-CV dan CEA sebagai Tumor Marker Pada Kejadian Kanker Kolorektal”, sebagai salah satu prasyarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Dalam proses penyusunan karya akhir ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada para penguji dr.Samuel Sampetoding, SpB-KBD, MARS, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM. dan Dr.dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes serta penguji saya Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD dan dr. Mappincara,Sp.B-KBD.

Pada kesempatan kali ini, saya menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manajer Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D, SP.M(K), M.MedEd sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes. sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, dan serta seluruh Guru Besar, Staf Pengajar serta pagawai Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang telah memberikan banyak kontribusi selama pendidikan penulis.

Terima kasih kepada yang tercinta Oma Maria Tan, bunda Coleta dan bapak Matheus, adik Jeannet dan Margareth serta semua keluarga bighome, teman angkatan Masogi, keluarga besar Residen Bedah FK Unhas dan semua yang tidak dapat disebut satu per satu yang telah mendukung dan membantu penulis.

Makassar, 20 Desember 2021

Yang Menyatakan,



Maria Ida Rettobyaan

ABSTRAK

MARIA IDA RETTOBYAAN. *Korelasi Kadar RDW-CV dan CEA sebagai Tumor Marker Pada Kejadian Kanker Kolorektal* (dibimbing oleh Sampetoding, Prihantono. Andi Alfian).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar RDW-CV dan CEA dengan kejadian kanker kolorektal.

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar secara observasional analitik dengan pendekatan retrospektif kohort. Dilakukan pengumpulan dan analisis data dengan membandingkan kadar serum RDW-CV dan CEA penderita kanker kolorektal dari Bagian Rekam Medis RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo selama 5 tahun (tahun 2016-2020) sesuai kriteria inklusi dengan jumlah sampel 383 pasien. Analisis statistik dengan menggunakan SPSS versi 26.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi RDW-CV terhadap CEA pada kejadian kanker kolorektal. Pasien KKR dengan rata-rata kadar RDW-CV 34 % dengan rentang antara 6.0% sampai 30.20%. pasien yang mempunyai kadar RDW-CV tinggi sebanyak 334 pasien dan 49 pasien lainnya dalam batas normal. Pasien KKR dengan rata-rata nilai CEA 34 ng/mL dengan rentang antara 0.34ng/mL sampai 180 ng/mL, pasien yang mempunyai kadar CEA tinggi sebanyak 365 pasien dan 18 pasien lainnya dalam batas normal. Pasien KKR yang mempunyai nilai RDW-CV yang tinggi dengan nilai CEA yang tinggi sebanyak 334 orang dan CEA normal tidak ada. Adapun nilai RDW-CV yang normal namun CEA tinggi sebanyak 31 orang dan CEA normal 18 orang. Dengan data yang diperoleh pada penelitian ini, terbukti adanya hubungan kadar RDW-CV dan CEA dengan kejadian kanker kolorektal sebagai tumor marker sehingga dapat membantu dalam proses diagnostik kanker kolorektal pada masa depan terlebih khusus pada fasilitas kesehatan yang masih minim sarana pemeriksaan tumor marker.

Kata kunci: Kanker Kolorektal, CEA, RDW-CV, Tumor Marker.



ABSTRACT

MARIA IDA RETTOBYAAN. *Correlation of RDW-CV and CEA Levels as Tumor Marker in Colorectal Cancer* (Supervised by **Sampetoding, Prihantono, and Andi Alfian**)

This study aims to determine the relationship between RDW-CV and CEA levels with the incidence of CRC.

This research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in an analytic observational manner with a retrospective cohort approach. Data were collected and analyzed by comparing serum levels of RDW-CV and CEA of colorectal cancer patients from the Medical Records Section of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital for 5 years (2016-2020) according to the inclusion criteria with a sample of 383 patients through Statistical analysis using SPSS version 26.

The results show that there is a correlation between RDW-CV and CEA in the incidence of colorectal cancer. CRC patients with an average RDW-CV level of 34% with a range between 6.0% to 30.20%, patients who had high RDW-CV levels are 334 and 49 other patients are within normal limits. CRC patients with an average CEA value of 34 ng/ml. with a range from 0.34 ng/ml. to 180 ng/ml., 365 patients with high CEA levels and 18 other patients within normal limits. CRC patients who have high RDW-CV values with high CEA values are 334 people and normal CEA do not exist. As for the normal RDW-CV values but high CEA as many as 31 people and normal CEA 18 people. With the data obtained in this study, researchers have proven that there is a relationship between RDW-CV and CEA levels with the incidence of colorectal cancer as a tumor marker so that it can assist in the diagnostic process of colorectal cancer in the future, especially in health facilities that lack tumor marker examination facilities.

Keywords: colorectal cancer, CEA, RDW-CV, tumor marker



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	ii
Lembar Pengesahan Karya Akhir	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Bab I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
Bab II Tinjauan Pustaka	4
2.1 Kanker Kolorektal	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3 Faktor Resiko	5
2.1.4 Biologi Molekuler Kanker Saluran Cerna	13
2.1.5 Manifestasi Klinis	19
2.1.6 Diagnosis	23
2.1.7 Stadium	23
2.1.8 Terapi	26
2.1.9 Prognosis	30
2.2 Penanda Tumor	30
2.2.1 <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i>	30
2.2.2 <i>Red Blood Cell Distribution Width (RDW)</i>	37
Bab III Kerangka Penelitian	43
3.1 Kerangka Teoritis	43
3.2 Kerangka Konseptual	44
3.3 Hipotesis	45
Bab IV Metode Penelitian	46
4.1 Rancangan Penelitian	46
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	46
4.3 Populasi dan Teknik Sampel	46
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	48
4.5 Definisi Operasional	48
4.6 Kriteria Obyektif	49
4.7 Cara Pengambilan Data dan Metode Pemeriksaan	50
4.8 Alur Penelitian	50
4.9 Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> (Kelaikan Etik)	51
4.10 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	51
4.11 Pengolahan dan Analisis Data	51
Bab V Hasil Penelitian	53
5.1 Analisis Data	53
5.2 Pembahasan	55
Bab VI Penutup	57
6.1 Kesimpulan	57
6.2 Pembahasan	57

Daftar Pustaka	58
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar	x
Daftar Lampiran	xi
Daftar Singkatan	xii

DAFTAR TABEL



Tabel 1.	Pembagian Stadium Klinik berdasarkan TNM dan Dukes Modifikasi Astler Coller	25
Tabel 2.	Rangkuman Penatalaksanaan Kanker Kolon	27
Tabel 3.	Rangkuman Penatalaksanaan Kanker Rektum	28
Tabel 4.	Karakteristik Sampel Penelitian	53
Tabel 5.	Uji Korelasi Spearman	54
Tabel 6.	Uji Chi-Square	55


DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Ulseratif colitis.....	8
Gambar 2.	Penyakit Chron's.....	9
Gambar 3.	Urutan perkembangan Adenoma – Karisnoma	18
Gambar 4.	Gambaran Histopatologi KKR	20
Gambar 5.	Staging Kanker Kolorektal	26
Gambar 6.	Histogram Distribusi Ukuran Sel Normal	38
Gambar 7.	Histogram Penilaian RDW	38

LAMPIRAN

Persetujuan Etik

 <p style="text-align: center;"> KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431 </p> 			
<p><u>REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK</u> Nomor : 536/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2021</p>			
Tanggal: 27 Agustus 2021			
Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :			
No Protokol	UH21080514	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Maria Ida Rettobyaa	Sponsor	
Judul Peneliti	KORELASI KADAR RDW DAN CEA SEBAGAI TUMOR MARKER PADA KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL		
No Versi Protokol	1	Tanggal Versi	23 Agustus 2021
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 27 Agustus 2021 sampai 27 Agustus 2022	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	



Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

DAFTAR SINGKATAN

APC	=	Antigen Presenting Cell
AGR	=	Albumin/Globulin Ratios
BAX	=	BCL 2 Associated X Protein
BCL 2	=	B Cell Lymphoma 2
BRAF	=	Serine Threonine Protein Kinase Braf
CapeOX	=	Capecitabine + oxaliplatin
CEA	=	Carcinoembryonic Antigen
CIN	=	Chromosomal Instability
CIMP	=	CPG Island Methylator Phenotype
CRP	=	C- Reactive Protein
CTNNB1	=	Catenin beta 1
DCC	=	Delated in Colon Cancer Gene
DNA	=	Deoxyribo Nucleic Acid
DPC4	=	Delated Pancreatic Cancer 4 gene
DR5	=	Death Receptor 5
ELFA	=	Enzyme Linked Fluorescent Assay
FAP	=	Familial Adenomatous Polyposis
fL	=	Femtoliter
FOLFIRI	=	5-Fluorouracil + Irinotecan
hMLH1	=	human Mutl Homolog 1
hMLH2	=	human Mutl Homolog 2
hPMS1	=	human Post Meiotic Segregation increased 1
hPMS2	=	human Post Meiotic Segregation increased 2
hMSH2	=	human Mutl S Homolog 2
hMSH6	=	human human Mutl S Homolog 6
HDI	=	Human Development Index
HNPPC	=	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
ICAM 1	=	Intracellular Adhesion Molecule 1
IGF-1	=	Insulin-like Growth Factor 1
IGF2R	=	Insulin-like Growth Factor 2 Receptor
IL6	=	Interleukin 6
IMT	=	Indeks Massa Tubuh
kDa	=	Kilodalton
KGB	=	Kelenjar Getah Bening
KKR	=	Kanker Kolorektal
K-Ras	=	Kirsten rat sarcoma
LOH	=	Loss Of Heterozigocity
mFOLFOX6	=	modifikasi regimen fluorourasil leucovorin oksaliplatin
MCV	=	Mean Corpuscular Volume
MHC	=	Major Histocompatibility Complex
MLH 1	=	Mutl Homolog 1

MLH 2	=	Mutl Homolog 2
MMR	=	Mismatch Repair
MSI	=	Microsatellite Instability
MSI-H	=	Microsatellite Instability High
MSI-L	=	Microsatellite Instability Low
MSS	=	Microsatellite Stable
NCCN	=	National Comprehensive Cancer Network
Ng/mL	=	Nanograms per mililiter
NIH	=	National Institutes of Health
NLR	=	Neutrophil-to-Lymphocytes Ratio
OS	=	Overall Survival
PFS	=	Progression Free Survival
PIK3CA	=	Phosphatidyl Inositol 3 Kinase
PLR	=	Platelet to Lymphocytes Ratio
PPPK	=	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal
PS	=	Performance Status
RDW	=	Red blood cell Distribution Widht
RDW-CV	=	Red blood cell Distribution Widht Coefficient Variation
RDW-SD	=	Red blood cell Distribution Widht <i>Standard Deviation</i>
RER	=	Replication Error
ROS	=	Reactive Oxygen Species
RSKD	=	Rumah Sakit Kanker Dharmais
RSUP	=	Rumah Sakit Umum Pusat
SEER	=	Surveillance, Epidemiology and End Result
SMAD4	=	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4
TβR I	=	Transforming Growth Factor Beta Receptor type Iz
TGF	=	Transforming Growth Factor
TGFβ	=	Transforming Growth Factor Beta
TGFBR2	=	Transforming Growth Factor Beta Receptor 2
TNFα	=	Tumour Necrosis Factor alpha
TSG	=	Tumor Suppresor Gene
TP53	=	Tumor Protein 53
WHO	=	World Health Organization
μg/L	=	Mikrogram per Liter
μm	=	Mikrometer

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker kolorektal (KKR) adalah tumor ganas paling banyak ketiga dan angka kematiannya menempati urutan kedua di dunia. Ada lebih dari 1,8 juta diagnosis KKR baru di seluruh dunia pada tahun 2018, dengan perkiraan 881.000 kematian (Bray F., et al.2018).

Carcinoembryonic antigen (CEA) adalah salah satu faktor diagnostik dan prognostik yang paling umum digunakan untuk KKR. (Lin J-K, et al.2011. Hotta T, et al.2014).

Dengan pengembangan penatalaksanaan yang akurat, kami perlu mereferensikan lebih banyak parameter untuk membuat strategi individual. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak biomarker prognostik telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker, termasuk *red blood cell distribution width (RDW)*. (Hu L, et al. 2017).

RDW adalah salah satu parameter laboratorium rutin yang dilaporkan dalam pemeriksaan darah lengkap, dan ini menunjukkan heterogenitas ukuran sel darah merah yang bersirkulasi. Dalam kondisi normal, diameter sel darah merah sekitar 6-8 μm ; Namun, dalam beberapa kasus patologis, diameter sel darah merah akan bervariasi. Nilai RDW yang lebih tinggi menunjukkan variasi sel darah merah yang ukurannya lebih besar. Selama beberapa dekade, RDW mudah diperoleh dengan minimal invasif dan banyak digunakan untuk membuat diagnosis banding anemia dalam praktik klinis. Baru-baru ini, semakin meningkat penelitian yang menunjukkan bahwa RDW mungkin merupakan penanda prognostik pada berbagai tumor. (M.Montagnana and E. Danese, 2016. A. Yesil, et al.2011)

Sepengetahuan kami, hanya sedikit laporan yang berfokus pada nilai RDW dalam diagnosis dan prognosis KKR. Pada tahun 2004, Spell et al. pertama kali melaporkan bahwa RDW meningkat pada 50% pasien kanker colon dan peningkatan RDW dapat membantu mengidentifikasi pasien yang harus dirujuk untuk kolonoskopi dengan lebih baik. Selain itu, Ay et al. menemukan bahwa kadar RDW secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker kolon dibandingkan pada pasien polip colon, dan RDW dapat digunakan sebagai penanda peringatan dini untuk tumor solid colon. Selain itu, dua penelitian terbaru mengungkapkan bahwa RDW dikaitkan dengan stadium kanker dan kelangsungan hidup pada pasien KKR. Hasil ini menunjukkan bahwa RDW mungkin berguna dalam memprediksi prognosis dan juga membantu skrining KKR. (Yanfeng Song, et al., 2018).

Peneliti mencoba menilai apakah ada hubungan kadar RDW dalam hal ini RDW-CV dan CEA dengan kejadian kanker kolorektal sebagai tumor marker? Maka dalam penelitian ini, akan ditemukan jawaban tersebut dan juga harapan bila penelitian ini berhasil membuktikan hubungan tersebut, maka akan dapat sangat membantu dalam proses diagnostik kanker kolorektal di masa depan terlebih khusus pada fasilitas kesehatan yang masih minim sarana pemeriksaan tumor marker.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah ada hubungan antara kadar RDW-CV dan CEA dengan kejadian kanker kolorektal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara nilai RDW-CV dan CEA dengan kejadian kanker kolorektal

1.3.2 Tujuan Khusus

- Diketahui nilai RDW-CV pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- Diketahui nilai CEA pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- Menghubungkan nilai RDW-CV dan CEA pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara nilai RDW-CV dengan nilai tumor marker CEA pada pasien kanker kolorektal.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

- a. Sebagai data dasar pertimbangan dalam upaya pengelolaan kanker kolorektal yang dapat dilakukan di semua Rumah Sakit, terutama yang belum mempunyai pemeriksaan tumor marker yang memadai.
- b. Meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada penderita kanker kolorektal dengan peningkatan nilai RDW-CV sehingga pengelolaan kanker kolorektal di masa yang akan datang akan lebih baik dan tepat guna.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Kanker Kolorektal

2.1.1 Definisi

Sel kanker dicirikan oleh pertumbuhan yang tidak terkendali, kemampuan untuk menghindari penuaan dan kematian normal, serta kemampuan untuk menyerang dan bermetastasis. Perubahan gen, onkogen, dan gen penekan tumor yang biasanya mengontrol fungsi-fungsi ini menghasilkan transformasi seluler. Dalam hal ini disebut sebagai kaskade adenoma karsinoma dan pertama kali dijelaskan dalam kaitannya dengan kanker kolorektal oleh Fearon dan Vogelstein lebih dari 20 tahun yang lalu. (Weiser, et al. 2013).

Kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ganas yang terdapat di usus besar dan rektum (*National Cancer Institute, 2019*).

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, et al. 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 et al., 2018).

Di Indonesia, salah satu kanker tertinggi kedua pada pria adalah kanker kolorektal dengan jumlah kasus baru kanker kolorektal mencapai 30.017(8,6%). (Bray, et al. 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 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 Resiko

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. et al, 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).

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 et al., 1995)

2. Faktor Herediter

Riwayat familial berkontribusi pada sekitar 20% kasus KKR. Kondisi yang paling sering diwariskan adalah *Familial Adenomatous Polyposis (FAP)* dan *Hereditary Non Polyposis 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. FAP disebabkan mutasi tumor supresor gen *Antigen Presenting Cell (APC)* (Deng G. et al., 2004).

HNPCC terjadi pada 2-6% KKR. 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

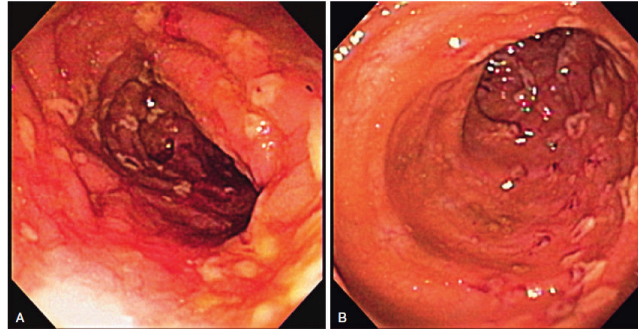
mengalami pertumbuhan ratusan polip, biasanya di awal usia 20 tahun. Pada usia 40 tahun, hampir semua orang dengan kelainan ini didiagnosis kanker bila kolon tidak diangkat. APC yang berhubungan dengan kondisi poliposis diwariskan dengan pola autosomal dominan. Sekitar 75-80% individu dengan APC yang 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 P.M. et al., 2003).

3. Riwayat Penyakit

a. Ulseratif Kolitis

Ulseratif kolitis (gambar 1) 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 et al., 2005).



Gambar 1. Ulseratif Colitis (Sumber: Krok KL. 2005)

b. Penyakit Crohn's

Pasien yang menderita penyakit Crohn's (gambar 2) 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 biopsi 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 et al., 2015).



Gambar 2. Penyakit Crohn's (Sumber Hart J. 2006)

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 D.A. et al, 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 mengonsumsi daging merah yang sudah dimasak dengan temperatur yang tinggi dan waktu masak yang lama. Selain itu individu yang kurang mengonsumsi buah dan sayur juga mempunyai risiko KKR yang lebih tinggi (Chao A. et al., 2005).

Insidens KKR meningkat pada orang-orang yang mengonsumsi daging merah dan/atau daging yang telah diproses. 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. Mekanisme potensial asosiasi positif antara konsumsi daging merah dengan kanker kolorektal termasuk adanya heme besi pada daging merah. Beberapa jenis daging yang dimasak pada temperatur tinggi memicu produksi amino heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik, keduanya dipercaya merupakan bahan karsinogenik. Larson, dkk. melalui studi prospektif menyarankan pembatasan konsumsi daging merah dan daging yang diproses untuk mencegah KKR (Chao A. et al., 2005).

Penelitian juga membuktikan bahwa individu yang mengonsumsi buah, sayuran, dan sereal memiliki risiko KKR lebih kecil. 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 K.M. et al., 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. et al., 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. et al., 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. 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. et al., 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 et al., 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. et al., 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, penetrasi mutasi 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 K.M., 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 K.M., 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 aneuploidi 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 *missmatch 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 K.M., 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 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

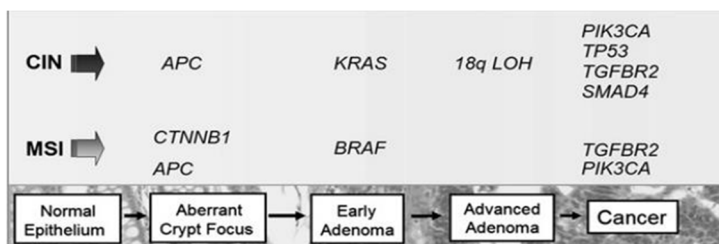
carcinoma. Jalur perubahan ini sering disebut juga sebagai “jalur supresor” (*supressor pathway*).

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 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 musinuous, 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*) (Iitzkowitz SH, 2004).



Gambar 3. Urutan perkembangan Adenoma–Karsinoma (Fearon & Vogelstein, 1988)

2.1.5. Manifestasi Klinik

2.1.5.1. Histologi

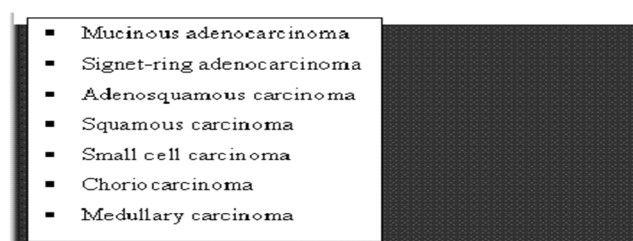
Histologi merupakan suatu faktor penting dalam hal etiologi, penanganan dan prognosis dari kanker. Secara mikroskopis kanker kolorektal mempunyai derajat differensiasi yang berbeda-beda, tidak hanya dari tumor yang satu dengan tumor yang lain tetapi juga dari area ke area pada tumor yang sama, mereka cenderung mempunyai morfologi yang heterogen (Kahi et al., 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 diketemukan 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 et.al., 2016; Phipps et.al., 2016; Wancata, et.al., 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 et al., 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 et al., 2005; Rama A. et al., 2015; Sali at al., 2016).



Gambar 4. Gambaran histopatologi KKR (berdasarkan klasifikasi WHO)

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 et al., 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 et al., 2015; Brooke et al., 2016).

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 duapertiga 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 N. et al., 2016; Glynne-Jones, 2015; Wancata et al., 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 *test 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 et al., 2015; Brooke et al., 2016; Hilska et al., 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 et al. 2016; Redwood et al., 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 et al., 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

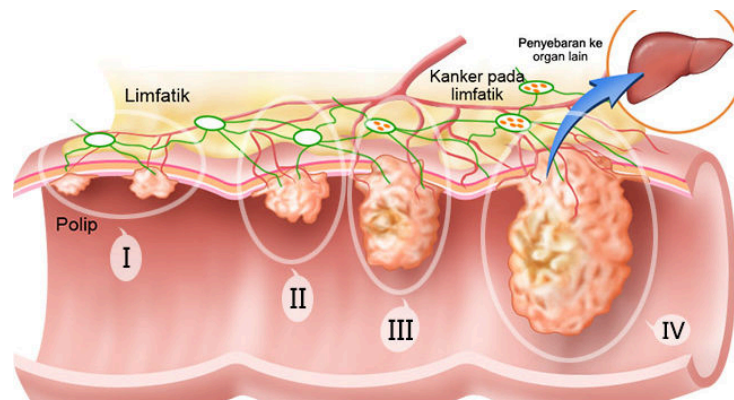
Pembagian derajat keganasan berdasarkan kriteria yang dianjurkan WHO:

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 5. Staging kanker kolorektal (Handaya AY, 2017)

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. 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
	<ul style="list-style-type: none">▪ Terapi ajuvan setelah pembedahan
Stadium IV (T apapun, N apapun M ₁)	<ul style="list-style-type: none">▪ 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 3. Rangkuman penatalaksanaan kanker rektum (PPKK, 2017).

Stadium	Terapi
Stadium I	Eksisi transanal (TEM) atau Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-III C	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 trans-abdominal + 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 borderline resectable)	Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/pelvic RT. Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis synchronous 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 laparoscopi

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).

2.2 .Penanda Tumor

2.2.1 Carcinoembrionic Antigen (CEA)

Carcinoembrionic Antigen (CEA) tetap menjadi penanda tumor padat prototipe. Meskipun spesifisitasnya kurang, jika digunakan dengan benar, pemeriksaan CEA merupakan tambahan yang bernilai untuk proses pengambilan keputusan klinis pada pasien yang didiagnosis dengan karsinoma kolon atau rektal. Namun, ini bukanlah tes skrining

yang sesuai. Baik diambil sampelnya sekali atau serial, CEA tidak dapat digunakan dalam diagnosis banding untuk masalah usus atau keganasan yang tidak diketahui tetapi diduga. Namun demikian, ketika konsentrasi CEA ditentukan sebelum reseksi tumor primer, mungkin memiliki nilai prognostik tambahan; hal ini terutama terjadi pada pasien dengan penyakit stadium II, di mana peningkatan CEA sebelum operasi merupakan penanda prognostik yang buruk dan dapat mempengaruhi keputusan mengenai apakah akan memberikan kemoterapi adjuvan atau tidak. (Weiser, et al. 2013)

Nilai CEA serial yang diperoleh pasca operasi merupakan cara yang berpotensi efektif untuk memantau respons terhadap terapi. Titer CEA pasca operasi berfungsi sebagai ukuran kelengkapan reseksi tumor. Namun, harus diingat bahwa waktu paruh CEA adalah 7 hingga 14 hari; oleh karena itu, baseline pasca operasi paling baik ditetapkan beberapa minggu setelah reseksi. Jika nilai CEA yang meningkat sebelum operasi tidak turun menjadi normal dalam 2 sampai 3 minggu setelah operasi, kemungkinan reseksi tidak lengkap atau metastasis tersembunyi. Kecenderungan peningkatan nilai CEA serial dari baseline normal pasca operasi (<5 ng / mL) dapat mendahului bukti klinis atau laboratorium lain dari penyakit rekuren selama 6 sampai 9 bulan. (Weiser, et al. 2013)

Nilai CEA serial cenderung secara kasar paralel dengan regresi atau progresi tumor selama pengobatan untuk penyakit metastasis. Mayoritas pasien yang merespons pengobatan menunjukkan penurunan kadar CEA. Kadar CEA yang meningkat biasanya tidak sesuai dengan regresi tumor. Namun, kegunaan sebenarnya dari pengukuran ini terbatas, karena keputusan untuk melanjutkan atau menghentikan rejimen kemoterapi jarang (jika pernah) dibuat berdasarkan peningkatan CEA saja. (Weiser, et al. 2013)

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 J.D., 2001; Thomson A.J., et al., 2001).

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 et al., 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 prognostik independen setelah operasi kuratif tumor kolorektal pada pasien stadium I-III dan juga berhubungan dengan disease free survival. 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 (Michael JD, 2001).

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 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 T β R I sehingga menghambat TGF β *pathway*.

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 $\mu\text{g/L}$ (Michael JD, 2001). Ini mendukung temuan Martin *et al* (1976), yang menunjukkan bahwa kandungan CEA terendah pada tumor berdiferensiasi buruk baik melalui prosedur 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)

2.2.2 Red blood cell distribution width (RDW)

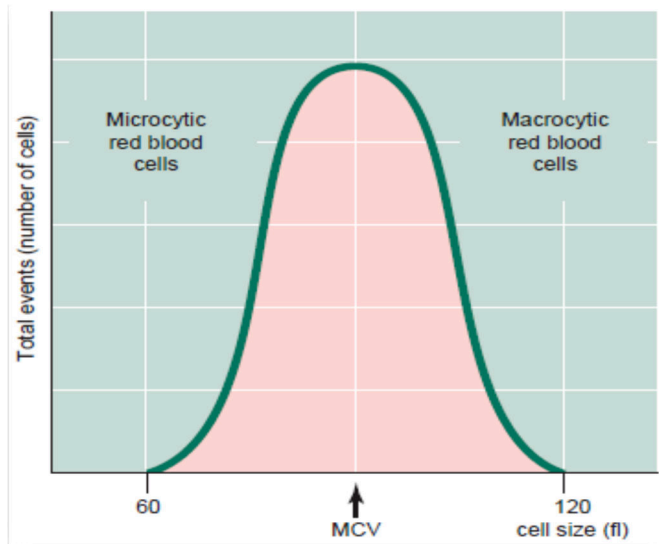
Red cell distribution width (RDW) merupakan suatu hitungan matematis yang menggambarkan jumlah anisositosis (variasi ukuran sel) dan pada tingkat tertentu menggambarkan poikilositosis (variasi bentuk sel) sel darah merah pada pemeriksaan darah tepi. RDW adalah cerminan dari nilai koefisien variasi dari distribusi volume sel darah merah. Baik MCV dan RDW keduanya dinilai dari histogram eritrosit (RBC). MCV dihitung dari seluruh luas area dibawah kurva, sedangkan RDW dihitung hanya dari basis tengah histogram. (Salvagno GL, et al. 2015, Clarke K, et al. 2008)

Ada 2 metode yang dikenal untuk mengukur nilai RDW, yaitu RDW-CV (*Coefficient Variation*) dan RDW-SD (*Standard Deviation*). Nilai RDW-CV dapat diukur dengan formula: (Salvagno GL, et al. 2015, Clarke K, et al. 2008)

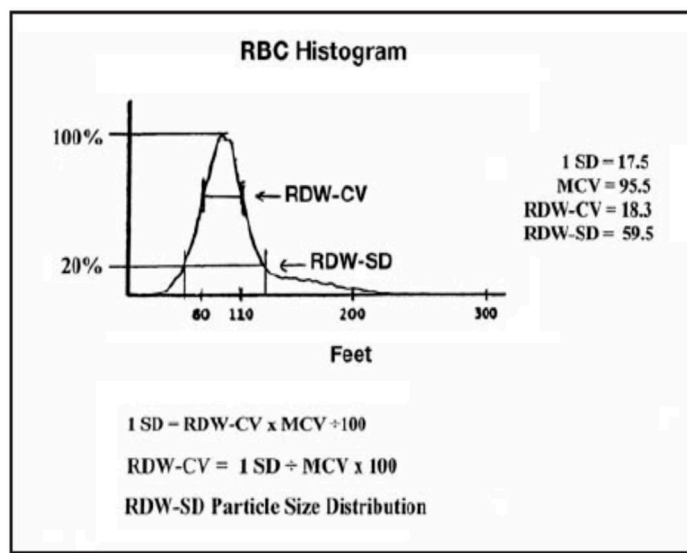
$$RDW = \frac{\text{Standard deviasi RDW (1SD)}}{\text{Mean MCV}} \times 100$$

Nilai normal berkisar antara 11.5 % - 14.5%. Sedangkan RDW-SD merupakan nilai aritmatika lebar dari kurva distribusi yang diukur pada frekwensi 20%. Nilai normal RDW-SD adalah 39 sampai 47 fL. Semakin tinggi nilai RDW maka semakin besar variasi ukuran sel. Nilai RDW-CV sangat baik digunakan sebagai indikator anisositosis ketika nilai MCV adalah rendah atau normal dan anisositosis sulit dideteksi, namun kurang akurat digunakan pada nilai MCV yang tinggi. Sebaliknya nilai RDW-SD secara teori lebih akurat untuk menilai anisositosis terhadap berbagai nilai MCV. Namun tidak semua laboratorium

kesehatan mengukur nilai RDW-SD pada pemeriksaan hitung darah lengkap nya. (Salvagno GL, et al. 2015, Clarke K, et al. 2008)



Gambar 6. Histogram distribusi ukuran sel normal. Ukuran sel lebih kecil dari normal distribusi kekiri; Ukuran sel lebih besar dari normal distribusi kekanan. (Clarke K, et al. 2008)



Gambar 7. Histogram penilaian RDW. RDW dinilai dari lebar histogram pada 1 standard deviasi (1SD) dibagi nilai rerata MCV. Nilai normal RDW-CV adalah 11,5% sampai 14,5%. RDW-SD adalah nilai aritmatika lebar dari kurva distribusi yang diukur pada frekwensi 20%. Nilai normal RDW-SD adalah 39 sampai 47 fL. (Clarke K, et al. 2008)

Kadar RDW dalam menilai tingkat keparahan penyakit dan hasil klinis telah dibuktikan dalam berbagai kondisi termasuk sepsis, gagal jantung, penyakit ginjal kronis dan emboli paru akut. Akumulasi bukti menunjukkan bahwa RDW dapat menjadi faktor prognostik untuk berbagai keganasan seperti, keganasan hematologi, renal cell carcinoma, kanker lambung, kanker paru, kanker ovarium, kanker esofagus, kanker endometrium dan kanker payudara. RDW juga telah dibuktikan mencerminkan peningkatan sitokin seperti IL6, TNFa dan CRP yang dalam hal ini ditandai dengan peningkatan inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa RDW dapat digunakan sebagai parameter tambahan dalam deteksi dini kanker kolorektal. (Yanfang S, et al. 2018).

Pada tahun 2004, Spell et al. pertama kali melaporkan bahwa RDW meningkat pada 50% pasien kanker usus besar dan peningkatan RDW dapat membantu lebih baik mengidentifikasi pasien yang harus dirujuk untuk kolonoskopi penuh. Selain itu, Ay et al. menemukan bahwa tingkat RDW secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker kolon daripada pada pasien polip kolon, dan RDW dapat digunakan sebagai penanda peringatan dini untuk tumor kolon. Selain itu, dua penelitian terbaru mengungkapkan bahwa RDW terkait dengan stadium kanker dan kelangsungan hidup pada pasien KKR. Hasil ini menunjukkan bahwa RDW mungkin berguna dalam memprediksi prognosis dan juga membantu skrining untuk KKR. (Yanfang S, et al. 2018)

Patofisiologi perubahan RDW pada KKR

RDW dianggap sebagai penanda terkait inflamasi, dan penelitian yang muncul menunjukkan bahwa RDW mungkin merupakan faktor potensial untuk memprediksi kematian secara keseluruhan dalam berbagai penyakit inflamasi manusia. Diketahui bahwa peradangan merupakan ciri khas dari penyakit keganasan. (Pedrazzani C., et al.2020)

Pada kanker kolorektal, respon inflamasi yang tidak teratur karena adanya mutasi germline (sindrom FAP) atau mikrobioma usus tampaknya bertanggung jawab atas kerusakan DNA pada dasar tumorigenesis KKR. (Pedrazzani C., et al.2020)

Respon imun lokal yang terjadi dengan adanya KKR. Studi tersebut, menunjukkan bahwa respon imun yang kuat dari konotasi 'sel T', berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik karena invasi perineural dan limfo-vaskular yang lebih jarang. Dengan kata lain, itu akan menjadi kemampuan sel kanker untuk 'bersembunyi' dari sel T untuk menentukan respon imun yang lebih lemah dan prognosis yang lebih buruk sebagai konsekuensinya. Kanker kolorektal menyebar ke kelenjar getah bening dan organ jauh dapat dilakukan oleh sel-sel yang telah memperoleh kemampuan untuk melepaskan diri dari mekanisme pertahanan sel T inang dan tidak akan memicu respons imun dan peradangan yang diarahkan pada kanker. (Pedrazzani C., et al.2020)

Ini mungkin menjelaskan mengapa RDW tampaknya lebih berkorelasi dengan perkembangan tumor lokal (stadium T), terutama pada tahap awal ketika faktor lain seperti anemia, malnutrisi, dan infeksi tidak bertindak sebagai perancu untuk nilai RDW. Mengingat hubungan antara kanker dan peradangan, beberapa penulis telah menyelidiki protein fase akut sebagai penanda biokimia pada kanker kolorektal. Protein C-reaktif, protein fase akut yang terkenal, telah terbukti memiliki hubungan 'respon-dosis' yang kuat dengan kanker kolorektal. Penulis lain telah menemukan bahwa rasio albumin / globulin yang rendah (AGR), penanda peradangan kronis, merupakan prediktor signifikan kematian pada pasien kanker kolorektal. (Pedrazzani C., et al.2020)

Peradangan kronis, apapun pemicunya, menyebabkan banyak sekali perubahan jalur pensinyalan molekuler dan seluler. Beberapa dari perubahan tersebut pada akhirnya dapat diterjemahkan menjadi gangguan fungsional pada jaringan atau bahkan tingkat organ. Perubahan usia sumsum tulang yang telah banyak dijelaskan dengan adanya peradangan akut dan kronis. (Pedrazzani C., et al.2020)

Namun dalam konteks KKR, masih harus dipahami apakah lingkungan inflamasi yang disebutkan di atas dan penanda molekuler yang terkait dengannya merupakan cerminan dari lingkungan yang mendukung tumorigenesis atau lebih tepatnya efek langsung dari keberadaan keganasan. (Pedrazzani C., et al.2020)

Jika yang terakhir benar, kita harus mengamati korelasi yang konsisten antara beban tumor dan tingkat peradangan. Dalam kasus parameter terkait inflamasi seperti rasio neutrophil limfosit (NLR), rasio Trombosit ke limfosit (PLR) dan RDW, kita harus memperhatikan setidaknya korelasi parsial antara nilainya dengan tumor yang lebih luas. (Pedrazzani C., et al.2020)

Faktanya, ini tidak selalu terjadi. Selain kurangnya korelasi antara RDW yang meningkat dan beban tumor yang ditemukan dalam penelitian kami, kelompok kami yang sama sebelumnya telah menganalisis penanda terkait inflamasi lainnya seperti NLR dan PLR, dan menemukan hubungan antara tingkat tinggi penanda tersebut dan secara keseluruhan. (Pedrazzani C., et al.2020)

Faktor lain yang dapat menjelaskan variabilitas hasil tersebut adalah populasi pasien penelitian. Studi di mana RDW ditemukan berkorelasi dengan beban tumor sebagian besar dari pusat timur. Ini adalah fakta yang terkenal bahwa populasi timur menderita penyakit penyerta yang lebih sedikit dan merupakan kandidat pembedahan yang lebih baik. Kehadiran patologi lain dalam populasi pasien barat dapat mempengaruhi status 'inflamasi' nya dan mengganggu tingkat peradangan beban kanker 'efek dosis' yang ditemukan dalam penelitian timur. Ini mungkin menandakan bahwa kematian keseluruhan pasien barat dengan peningkatan RDW bisa disebabkan oleh faktor lain yang tidak secara langsung berhubungan dengan keganasan kolorektal. Harus diingat nilai RDW dapat berubah sebagai akibat dari anemia defisiensi besi, penyakit inflamasi kronis, malnutrisi atau bahkan mutasi germline yang menjadi predisposisi kanker kolorektal. (Pedrazzani C., et al.2020)

Sebagai kesimpulan, kami percaya bahwa RDW mewakili faktor prognostik penting dari kelangsungan hidup secara keseluruhan. Namun, meskipun tampaknya memiliki nilai prognostik pada kanker kolorektal, asumsi bahwa nilai RDW yang meningkat berkorelasi dengan penyakit yang lebih luas atau agresif tidak boleh dibuat. Ada kemungkinan bahwa faktor-faktor yang mendorong, atau merupakan konsekuensi dari KKR, dapat menyebabkan perubahan pada nilai-nilai RDW. (Pedrazzani C., et al.2020)

Beberapa faktor yang mempengaruhi konsentrasi RDW pada penderita KKR :

- Stadium Tumor

Kadar RDW meningkat dengan meningkatnya stadium KKR. Sesuai penelitian Yanfang Song, et al (2018) peningkatan konsentrasi RDW (>13,95 %) sebagai berikut : Stadium TNM I 29,4%, Stadium TNM II 42,1%, Stadium TNM III 41,6%, dan Stadium TNM IV 51,3%. (Yanfang Song, et al.2018)

- Ukuran Tumor

Kadar RDW meningkat secara signifikan dengan meningkatnya ukuran tumor pada pasien KKR. Dimana pada tumor ukuran <5cm : 35,6% dan tumor ukuran \geq 5cm : 45,1%. (Yanfang Song, et al.2018)

- Metastase Tumor

Kadar RDW meningkat dengan adanya metastase tumor pada pasien KKR. Dimana pada pasien tanpa metastase : 39,4% dan pasien dengan metastase : 51,3%. (Yanfang Song, et al.2018)

- Letak Tumor

Pasien tumor kolon umumnya mengalami peningkatan kadar RDW lebih banyak dibandingkan dengan tumor rektum dengan persentase kenaikan RDW pada tumor kolon sebanyak 43,3% dan tumor rektum sebanyak 37,4%. (Yanfang Song, et al.2018)