

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP  
DERAJAT KELANGSUNGAN HIDUP 5 TAHUN  
PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL DI RSUP DR WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***ANALYSIS OF THE PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING 5-YEAR  
COLORECTAL CANCER SURVIVAL RATES IN MAKASSAR, EASTERN  
INDONESIA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY***

**ARHAM A.**

**C028202002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS (Sp-2)  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP  
DERAJAT KELANGSUNGAN HIDUP 5 TAHUN  
PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL DI RSUP DR WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***ANALYSIS OF THE PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING 5-YEAR  
COLORECTAL CANCER SURVIVAL RATES IN WAHIDIN SUDIROHUSODO  
HOSPITAL MAKASSAR***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Subspesialis  
Bedah Digestif (Konsultan)  
Program Studi Subspesialis (Sp-2) Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**ARHAM A.  
C028202002**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS (Sp-2)  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP DERAJAT  
KELANGSUNGAN HIDUP 5 TAHUN PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL  
DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

**Arham Arsyad**  
C028202002

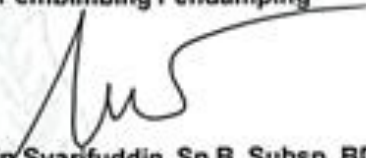
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian  
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 28 September 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Ronald E. Lusitoo, Sp.B, Subsp. BD(K)  
NIP. 19630424 1991031 003

Pembimbing Pendamping

  
dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp. BD(K)  
NIP. 19821206 2022043 001

Ketua Program Studi SP-2 Ilmu Bedah

  
Dr. dr. William Hamdani, Sp.B, Subsp. Onk(K)  
NIP. 19580309 198603 1 001



Prof. Dr. dr. Hastani Rasyid M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680500 199603 2001

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR**

Yang bertanda tang di bawah ini :

Nama : Arham Arsyad

NIM : C028202002

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp-2)

Judul :

### **ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP DERAJAT KELANGSUNGAN HIDUP 5 TAHUN PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

dengan ini 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, 30 November 2022

Yang menyatakan,



Arham Arsyad

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan kemurahan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp-2) Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Ronald E. Lusikooy, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Erwin Syarifuddin, Sp. B, Subsp. BD (K), dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MHC, serta kepada para penguji, Dr.dr. Warsinggih, Sp. B, Subsp. BD (K), M. Kes dan dr. Samuel Sampetoding, Sp. B, Subsp. BD (K). Pada kesempatan ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med., Ph.D., Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) dan Prof. dr. Budu, Ph-D, SP.M(K), M. MedEd saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp-2) Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp. B, Subsp. Onk (K) selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. William Hamdani, Sp. B, Subsp. Onk (K) selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp-2) Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB, Subsp. BD (K) selaku ketua Divisi Bedah Digestif, serta seluruh guru-guru saya; dr. Murny A. Rauf, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Sulaihi, Sp. B, Subsp. BD (K), Dr. dr. Ronald E. Lusikooy, Sp. B, Subsp. BD (K), Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp. B, Subsp. BD (K), Dr.dr. Warsinggih, Sp. B, Subsp. BD (K), M. Kes, dr. Mappincara, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Samuel Sampetoding, Sp. B, Subsp. BD (K), MARS,

dr. Muh.Iwan Dhani, Sp. B, Subsp. BD (K)(Alm), dr. M. Ihwan Kusuma, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Julianus A. Uwuratuw, Sp. B, Subsp. BD (K), dan dr. Erwin Syarifuddin, Sp. B, Subsp. BD (K). Ucapan yang sama saya sampaikan kepada guru-guru saya di Departemen Ilmu Bedah FK UNHAS yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada tanggal 1 Januari 2021.

Tidak lupa saya ingin menyampaikan ucapan terima-kasih kepada guru-guru saya di Pusat Pendidikan Gastro-Entero-Hepatologi yang telah memberikan ilmu dan keterampilan dalam hal endoskopi, juga dari Departemen Radiologi, Prof. Dr. dr. Bahtiar Murtala, Sp. Rad yang secara rutin dan ikhlas memberikan ilmu dalam bidang radio-diagnostik. Ucapan yang sama juga saya sampaikan kepada Ketua Kolegium Ilmu Bedah Digestif Indonesia Prof. DR. dr. Toar J.M. Lalisang, Sp. B, Subsp. BD(K) beserta seluruh jajarannya, serta Kepada Direksi dan jajaran pimpinan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar serta seluruh pimpinan rumah sakit jejaring yang terkait dengan proses pendidikan ini.

Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Divisi Bedah Digestif Kak Yudith Natalia dan Kak Sherly serta seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama staf Program Pendidikan Dokter Subspesialis Kak Muh. Irsan Ilham (Iccank) dan Kak Marlina Rajab (Lina) yang telah sangat membantu sehingga semua proses administrasi bisa berjalan dengan baik hingga selesai pendidikan.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan saya Trainee Bedah periode 1 Januari 2021 dr. Mudatsir, Sp.B, M. Kes yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari senior saya yang sudah selesai ; dr. Felmond Limanu, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Tenriagi Malawat, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Sylvia Laura, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Liliyanto, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Agung Setiawan, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Suluh Darmadi, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Ferdinandes, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Mulkyawan Bahrin, Sp. B, Subsp. BD (K), dr. Amir Fajar, Sp. B, Subsp. BD (K),

maupun yang sedang menjalani Pendidikan ; dr. Devby Ulfandi, Sp. B, dr. Adrian P. Purba, Sp.B serta teman-teman residen bedah yang sudah selesai maupun yang sedang menjalani pendidikan, coass bedah, teman-teman paramedis yang terkait langsung maupun tidak langsung dengan proses pendidikan ini.

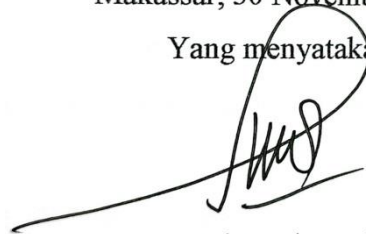
Terakhir dan teristimewa adalah ucapan terima-kasih kepada istri saya tercintadr. Alia Amalia Sp.Rad dan anak saya : Kiana Amara dan Keenan Argana dan orang tua saya : Alm. Bapak H. M. Arsyad Nuhung dan ibu Hj. Mutiara, saudara saya serta Bapak dan Ibu mertua yang telah memberikan dukungan lahir dan batin sehingga saya dapat menjalani pendidikan ini dengan baik sampai selesai.

Penulis juga menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Allah SWT untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Aamiin.

Makassar, 30 November 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Arham Arsyad', written over a horizontal line.

Arham Arsyad

## ABSTRAK

ARHAM. Analisis Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Derajat Kelangsungan Hidup 5 Tahun Pada Penderita Kanker Kolorektal Di Rsup Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Ronald E. Lusikooy, Erwin Syarifuddin, Andi Alfian Zainuddin, Mappincara, Samuel Sampetoding).

Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pada penderita kanker kolorektal (KKR) adalah 39%. Variasi dalam tingkat kelangsungan hidup pasien KKR telah dikaitkan dengan variabel berbagai prognostik yang berbeda. Penelitian ini menguji hubungan antara beberapa variabel prognostik dan tingkat kelangsungan hidup CRC 5 tahun di Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (RSWS) di Indonesia. Penelitian ini melibatkan semua pasien yang menjalani operasi gastrointestinal untuk CRC dari 2012 hingga 2016. Data faktor prognostik dikumpulkan dari rekam medis untuk 513 pasien. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dianalisis menggunakan metode Kaplan-Meier dan tes log-rank dan diperpanjang dengan analisis regresi Cox multivariat. Analisis log-rank menunjukkan hubungan antara tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dan jenis kelamin ( $p = 0,900$ ), usia ( $p = 0,012$ ), lokasi tumor ( $p = 0,036$ ), stadium tumor ( $p = 0,003$ ), histopatologi ( $p = 0,020$ ), diferensiasi ( $p = 0,033$ ), rasio carcinoembryonic antigen (CEA) ( $p = 0,010$ ), NLR ( $p = 0,146$ ), kemoterapi ( $p = 0,026$ ), dan radioterapi ( $p = 0,464$ ). Regresi Cox menemukan bahwa prediktor independen kelangsungan hidup CRC 5 tahun yang buruk adalah rasio CEA perioperatif  $> 0,5$  (rasio hazard [HR], 2,47), stadium (HR, 1,89), usia  $> 50$  tahun (HR, 1,72), dan lendir histopatologi (HR, 1,63). Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan untuk CRC adalah 36,5%. Rasio CEA perioperatif, stadium kanker, usia  $> 50$  tahun, dan histopatologi lendir dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup terendah. Di Makassar, skrining sangat penting untuk diagnosis dini KKR.

**Kata kunci:** kanker kolorektal, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun, rasio CEA, kohort retrospektif



## ABSTRACT

ARHAM. Analysis of the prognostic factors affecting 5-year colorectal cancer survival rates in Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar (Supervised by Ronald E. Lusikooy, Erwin Syarifuddin, Andi Alfian Zainuddin, Mappincara, Samuel Sampetoding).

The 5-year survival rate for colorectal cancer is 39%. Variations in patient survival rates have been linked to different prognostic variables. This study examined the relationship between several prognostic variables and 5-year CRC survival rates at the Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar (RSWS) in Indonesia. The study included all patients who underwent gastrointestinal surgery for CRC from 2012 to 2016. Data on prognostic factors were collected from medical records for 513 patients. The 5-year survival rates were analyzed using the Kaplan–Meier method and log-rank tests and extended with multivariate Cox regression analysis. Log-rank analysis showed associations between 5-year survival rate and gender ( $p = 0.900$ ), age ( $p = 0.012$ ), tumor location ( $p = 0.036$ ), tumor stage ( $p = 0.003$ ), histopathology ( $p = 0.020$ ), differentiation ( $p = 0.033$ ), carcinoembryonic antigen (CEA) ratio ( $p = 0.010$ ), NLR ( $p = 0.146$ ), chemotherapy ( $p = 0.026$ ), and radiotherapy ( $p = 0.464$ ). The Cox regression found that the independent predictors of poor 5-year CRC survival were perioperative CEA ratio  $> 0.5$  (hazard ratio [HR], 2.47), stage (HR, 1.89), age  $> 50$  years (HR, 1.72), and mucinous histopathology (HR, 1.63). The overall 5-year survival rate for CRC was 36.5%. Perioperative CEA ratio, cancer stage, age  $> 50$  years, and mucinous histopathology were associated with the lowest survival rates. In Makassar, screening is essential for the early diagnosis of CRC.

**Keywords:** colorectal cancer, 5-year survival rates, CEA ratio, retrospective cohort



## DAFTAR ISI

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| HALAMAN JUDUL .....                                            | i         |
| HALAMAN PENGESAHAN .....                                       | iii       |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....                          | iv        |
| KATA PENGANTAR .....                                           | v         |
| ABSTRAK .....                                                  | viii      |
| DAFTAR ISI .....                                               | x         |
| DAFTAR TABEL DAN GRAFIK.....                                   | xii       |
| DAFTAR GAMBAR .....                                            | xiv       |
| <b>BAB I.....</b>                                              | <b>1</b>  |
| <b>PENDAHULUAN.....</b>                                        | <b>1</b>  |
| 1.1 Latar Belakang.....                                        | 1         |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                                       | 4         |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                                     | 4         |
| 1.4 Manfaat Penelitian Manfaat.....                            | 5         |
| <b>BAB II.....</b>                                             | <b>6</b>  |
| <b>TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                                  | <b>6</b>  |
| 2.1 Anatomi dan Histologi Colon.....                           | 6         |
| 2.2 Prevalensi Kanker Colorektal.....                          | 11        |
| 2.3 Etiologi dan Patogenesis.....                              | 15        |
| 2.4 Faktor Resiko.....                                         | 18        |
| 2.5 Klasifikasi Stadium Karsinoma Kolorektal.....              | 25        |
| 2.5.1 Stadium menurut Dukes'.....                              | 25        |
| 2.5.2 Stadium berdasarkan sistem TNM.....                      | 26        |
| 2.6 Diagnosis Kanker Kolorektal.....                           | 28        |
| 2.7 Terapi Kanker Kolorektal.....                              | 33        |
| 2.8 Prognosis dan <i>Survival rate</i> .....                   | 35        |
| 2.8.1 Prognosis Kanker Kolorektal.....                         | 35        |
| 2.8.2 Tingkat Kelangsungan hidup ( <i>Survival rate</i> )..... | 40        |
| <b>BAB III.....</b>                                            | <b>43</b> |

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....  | 43 |
| 3.1 Kerangka Teori.....                             | 43 |
| 3.2 Kerangka Konsep.....                            | 44 |
| 3.3 Hipotesis Penelitian.....                       | 45 |
| BAB IV.....                                         | 46 |
| METODE PENELITIAN.....                              | 46 |
| 4.1 Desain Penelitian.....                          | 46 |
| 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....                | 46 |
| 4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....             | 46 |
| 4.3.1 Populasi Penelitian.....                      | 46 |
| 4.3.2. Sampel Penelitian.....                       | 46 |
| 4.3.3 Kriteria Inklusi.....                         | 47 |
| 4.3.4 Kriteria Eklusi.....                          | 48 |
| 4.4 Izin Penelitian.....                            | 48 |
| 4.5 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif..... | 49 |
| 4.6 Pengumpulan dan Pengolahan Data.....            | 54 |
| 4.6.1 Pengolahan Data.....                          | 54 |
| 4.6.2 Analisis Data.....                            | 55 |
| 4.6.3 Penyajian Data.....                           | 57 |
| 4.7 Alur Penelitian.....                            | 58 |
| BAB V.....                                          | 59 |
| 5.1 Hasil Penelitian.....                           | 59 |
| 5.2 Pembahasan Penelitian.....                      | 75 |
| BAB VI.....                                         | 83 |
| 6.1 Kesimpulan.....                                 | 83 |
| 6.2 Saran.....                                      | 84 |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                 | 87 |

## DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

|           |                                                                        |    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 5.1 | Karakteristik penderita kanker kolorektal.....                         | 75 |
| Tabel 5.2 | Analisis multivariate / uji regresi logistic faktor survival rate..... | 85 |
| Tabel 5.3 | Asosiasi survival rate berdasarkan hazard ratio.....                   | 86 |

## DAFTAR TABLE DAN GRAFIK

|                     |                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grafik 5.1</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan jenis kelamin...76  |
| <b>Grafik 5.2</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan usia.....77         |
| <b>Grafik 5.3</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan lokasi tumor....78  |
| <b>Grafik 5.4</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan stadium..... 78     |
| <b>Grafik 5.5</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan histopatologi... 79 |
| <b>Grafik 5.6</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan differensiasi....80 |
| <b>Grafik 5.7</b>   | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan rasio CEA.....81    |
| <b>Grafik 5.8.</b>  | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan NLR.....82          |
| <b>Grafik 5.9.</b>  | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan kemoterapi.....83   |
| <b>Grafik 5.10.</b> | Kurva Kaplan Meier ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan radioterapi.....84  |
| <b>Grafik 5.11.</b> | Analisis HR CEA perioperative berdasarkan ketahanan hidup 5 tahun.....86   |
| <b>Grafik 5.12.</b> | Analisis hazard stadium berdasarkan ketahanan hidup 5 tahun..... 87        |

## DAFTAR GAMBAR

|            |                                     |    |
|------------|-------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 | Penyebaran Kanker Kolorektal .....  | 27 |
| Gambar 2.2 | Staging KKR Berdasarkan Dukes ..... | 38 |
| Gambar 2.3 | Double contrast barium enema .....  | 45 |

## **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 tiga besar di dunia. Sejak tahun 1975 telah ditemukan 783.000 kasus baru. *American Cancer Society* memperkirakan pada tahun 2030 sebanyak 99.630 kasus baru kanker kolon dan 39.910 orang terdiagnosa kanker rectum dan diperkirakan 50.260 meninggal akibat KKR di amerika. (American Cancer Society, 2020).

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 2030 diperkirakan bahwa penderita

kanker kolorektal mencapai 290.210 orang dan yang mengalami kematian disebabkan karena kanker kolorektal mencapai 49.380 orang. Data dari GLOBOCAN 2020 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 2030 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.

Serum CEA adalah molekul adhesi sel imunoglobulin dan diketahui meningkat pada beberapa kanker, termasuk KKR. CEA juga diterima secara luas sebagai indikator prognostik yang signifikan secara klinis untuk kekambuhan dan manfaat terapeutik pada KKR[Kagawa-singer 2010]. CEA memediasi metastasis dan respon inflamasi dengan mengikat reseptornya di hati. Satu studi tentang korelasi antara CEA dan metastasis kolorektal menemukan bahwa CEA dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada penderita KKR[Azzam, N. 2020]. Namun, belum terdapat penelitian di Indonesia yang menilai kaitan kadar CEA dan derajat ketahanan hidup pada penderita KKR. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi signifikansi aspek klinikopatologis, marker biologi serta marker inflamasi sebagai faktor prognostik independen terhadap derajat kelangsungan hidup (*survival rate*) pada penderita kanker kolorektal di Makassar

## 1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah terdapat perbedaan *survival rate* berdasarkan aspek klinikopatologis pada penderita kanker kolorektal.
- b. Apakah terdapat perbedaan *survival rate* berdasarkan riwayat pemberian terapi adjuvan pada penderita kanker kolorektal.
- c. Apakah terdapat perbedaan *survival rate* berdasarkan rasio ekspresi CEA perioperatif pada penderita kanker kolorektal.
- d. Apakah terdapat perbedaan *survival rate* berdasarkan rasio neutrofil limfosit preoperatif pada penderita kanker kolorektal.

## 1.3 Tujuan Penelitian

- **Tujuan Umum**

Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi *survival rate* pada penderita kanker kolorektal .

- **Tujuan khusus**

- a. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan jenis kelamin.
- b. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan kelompok umur.
- c. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan lokasi tumor.
- d. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan stadium tumor
- e. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan histopatologis.

- f. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan derajat differensiasi.
- g. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan rasio kadar CEA perioperatif.
- h. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan rasio netrofil limfosit preoperatif.
- i. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan riwayat kemoterapi.
- j. Untuk mengetahui *survival rate* penderita KKR berdasarkan riwayat radioterapi.

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

- a) Pendidikan: memberikan informasi mengenai perbedaan karakteristik KKR berdasarkan aspek klinikopatologis.
- b) Penelitian : memberikan informasi dan data yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya mengenai KKR khususnya *survival rate* pada penderita KKR di Makassar.
- c) Pelayanan: meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada golongan pasien kanker kolorektal yang memiliki risiko angka katahanan hidup yang rendah.

## **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 periarcaten, 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 sigmoidae. 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 sigmoidae 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 musculus 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 musculus 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 mesenterika 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

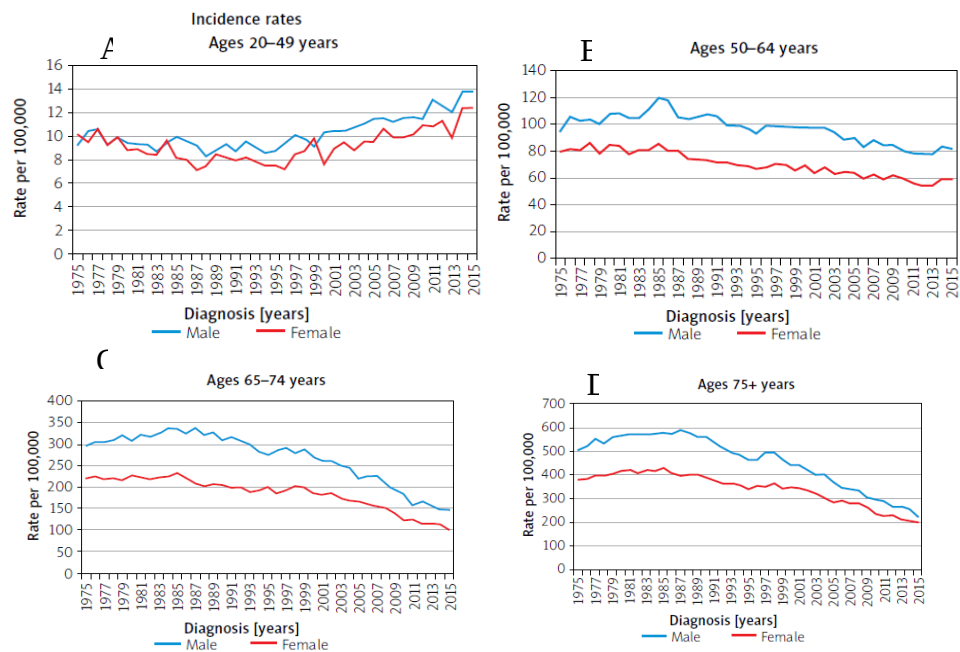
diakibatkan oleh perubahan pola diet orang Indonesia baik sebagai konsekuensi peningkatan kemakmuran serta pergeseran ke arah cara makan orang barat (westernisasi) yang lebih tinggi lemak serta rendah serat (GLOBOCAN,2018)

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 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)



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

## 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 tiga kelompok KKR berdasarkan perkembangannya (Puig-La Calle J, 2001), yaitu :

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 tedapat 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 (*tumor 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 menyebarnya 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, mucinousadenokarsinoma, signet ring cell karsinoma, leiomyosarcoma, adenosquamous karsinoma, carcinoid, mixed dan composite carcinoid adenocarcinoma.(Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, 2001)

## **2.4 Faktor Resiko**

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

### **a. Umur**

Umur merupakan faktor paling relevan yang mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada sebagian besar populasi dan merupakan faktor resiko 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 berusia 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 berusia lebih dari 65 tahun tiga kali lipat lebih banyak yang terdiagnosa KKR dibandingkan usia 50-64 tahun, dan 30 kali dibandingkan usia 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)

Konsumsi alkohol juga menunjukkan hubungan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Ethanol dari alkohol 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 metilasi 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. 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 Nutrisi**

Makanan mempunyai peranan penting pada kejadian kanker kolorektal. Mengkonsumsi serat sebanyak 30 gr/hari terbukti dapat menurunkan risiko timbulnya kanker kolorektal sebesar 40% dibandingkan orang yang hanya mengkonsumsi serat 12 gr/hari. Orang yang banyak mengkonsumsi 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 mengkonsumsi kurang dari 1 porsi per minggu.

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 sepuluh ribu. Jumlah total polip

bervariasi 100-10.000 dalam setiap usus yang terserang. Bentuk polip ini biasanya mirip dengan polip adenomatosun bertangkai atau berupa polip sésil, 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 usia sesudah dekade ketiga, namun dapat juga dijumpai pada semua usia dan laki-laki lebih banyak dibanding dengan perempuan. Polip adenomatosum 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 kript 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'

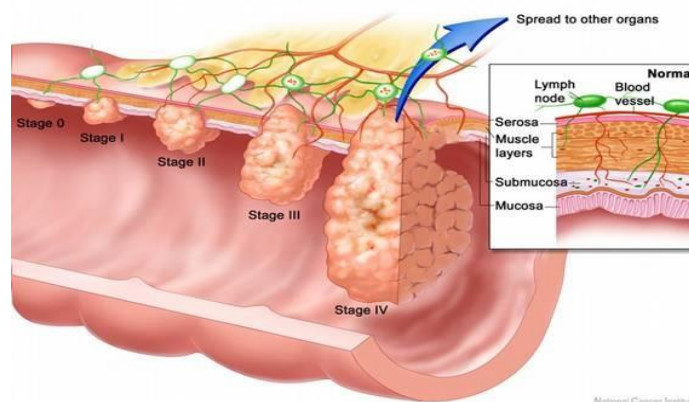
Stadium 0 (carcinoma in situ). Kanker belum menembus membrane basal dari mukosa kolon atau rectum

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 (Dukes' stage 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 (Dukes' stage B)

Stadium III. Kanker telah menyebar pada kelenjar getah bening terdekat tetapi belum pada organ tubuh lainnya (Dukes' stage C)

Stadium IV. Kanker telah menyebar pada organ tubuh lainnya (Dukes' stage D)



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

### 2.5.2 Stadium berdasarkan sistem TNM

Sistem stadium yang paling banyak digunakan saat ini adalah sistem TNM. Sistem ini dibuat oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan International Union for 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, mesenteris 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    |    |

## 2.6 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. Anamnesis

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 usia), 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. 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 penjangaran 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.

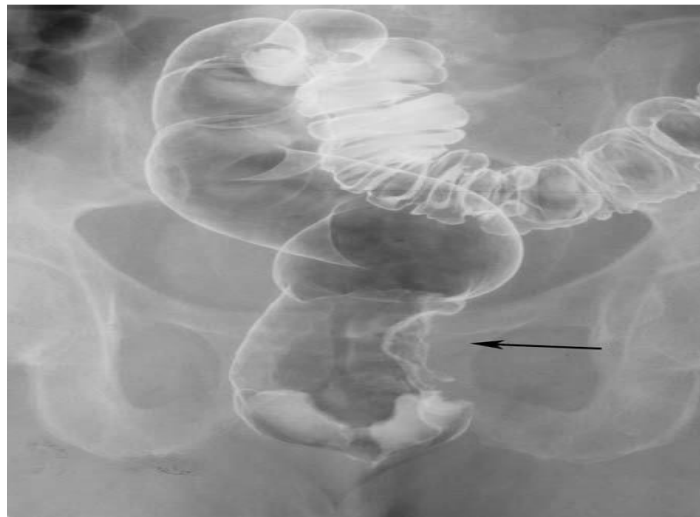
**e. Pemeriksaan Penunjang**

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 prognosnya 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.** Pemeriksaan *Double-contrast* barium enema. KKR ditandai dengan gambaran filling defect pada distal rectum (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)

## **2.7 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 lokal, 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

## **2.8 Prognosis dan *Survival rate***

### **2.8.1 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)

- **Faktor *Microenvironmental* Tumor**

Dalam beberapa tahun terakhir, biomarker tumor telah banyak digunakan dalam upaya membantu diagnosis klinis, pemantauan kadar CEA juga telah banyak digunakan pada penderita KKR pasca operasi untuk menilai kekambuhan tumor, prognosis dan keberhasilan terapi kuratif pasien KKR[Lou, 2012]. CEA adalah salah satu biomarker tumor yang digunakan untuk memprediksi kekambuhan, prognosis dan keberhasilan terapi pada pasien KKR [yang, 2013]. Manfaat secara klinis yang dinilai dari perubahan kadar CEA pra-operasi dan pasca-operasi telah diakui pada beberapa penelitian tentang kanker. Dimana dilakukan juga pengamatan terhadap Peningkatan kadar CEA serum setelah operasi radikal pada beberapa pasien KKR. Hasil dari pengamatan kadar CEA sebelum dan sesudah operasi terhadap tujuan klinis masih kontroversial. Hotta dkk. melaporkan bahwa rasio pra-pasca-CEA dapat menjadi faktor prognostik setelah operasi untuk pasien kanker rektum stadium III (Hotta, 2012). Namun, penelitian lain melaporkan bahwa kadar serum CEA (pasca-CEA) pascaoperasi lebih kuat sebagai factor prognostik dibandingkan penggunaan rasio pra-pasca-CEA terutama pada pasien keganasan paru-paru. Oleh karena itu, dalam penelitian

ini, kami mengeksplorasi relevansi prognostik rasio pra-pasca-CEA dalam memprediksi derajat kelangsungan hidup pasien KKR yang telah menjalani tindakan operatif.

- **Netrofil Limfosit Rasio**

Masih terkait upaya untuk mengidentifikasi faktor prognostik yang mempengaruhi derajat kelangsungan hidup penderita KKR. Beberapa penelitian telah membahas manfaat penilaian kadar netrofil limfosit rasio pada penderita KKA sebagai suatu factor prognostic. Beberapa biomarker telah dilaporkan pada beberapa penelitian sebelumnya yang dapat dijadikan sebagai salah satu factor prognosis KKR, namun prognosis tidak hanya ditentukan oleh karakteristik tumor itu sendiri namun juga oleh status gizi dan imunologi penderita itu sendiri.

Dalam beberapa dekade terakhir, dilaporkan bukti bahwa proses inflamasi pada kanker memainkan peran penting dalam proses perkembangan tumor dan terjadinya metastasis melalui penghambatan apoptosis, promosi angiogenesis serta kerusakan DNA. (Hung, 2012)

Penanda inflamasi sistemik seperti protein C-reaktif serum, rasio limfosit neutrofil (NLR) telah menunjukkan nilai prognostik potensial pada beberapa kanker pada manusia, seperti kanker paru-paru, KKR, ovarium dan endometrium, terlepas dari stadium kanker tersebut (Hung, 2012. Garcea, 2011).

Netrofil sebagai penanda inflamasi sistemik yang andal, mudah diidentifikasi pada pasien kanker dari hitung darah lengkap. Dalam lingkungan mikro tumor, peningkatan konsentrasi neutrofil dapat mendorong pertumbuhan beberapa jenis tumor, sementara penurunan konsentrasi limfosit mungkin menunjukkan ketidakefektifan kontrol tumor lokal. Dengan demikian, peningkatan NLR dapat menunjukkan perkembangan tumor, mewakili prognosis yang buruk dari KKR. Namun, masih belum diketahui apakah peningkatan nilai NLR tersebut adalah disebabkan oleh perkembangan kanker (Garcea, 2011).

- **Terapi adjuvan**

Kemoterapi adjuvan merupakan kemoterapi yang diberikan sebagai terapi tambahan atau mengikuti terapi primer, yang bertujuan untuk mengeliminasi residu mikroskopis sel kanker, serta untuk menyembuhkan dan menurunkan risiko rekurensi pada pasien. Kemoterapi adjuvan pada CRC direkomendasikan untuk stadium III dan stadium II risiko tinggi, yaitu KGB <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular/ limfatik/ perineural, tumor dengan obstruksi/ perforasi, dan tumor dengan T4. Pasien yang diperbolehkan untuk diberikan kemoterapi adjuvan adalah pasien dengan performance status (PS) 0 atau 1. Setelah itu, untuk memantau efek samping, dilakukan pemeriksaan darah tepi lengkap, uji fungsi hati, uji fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), serta elektrolit darah. Pada pasien yang post-

radioterapi, pemberian kemoterapi harus lebih hati-hati karena efek samping yang semakin meningkat. (Tierney 2007)

Berdasarkan National Comprehensive Cancer Network (2018), prinsip kemoterapi adjuvan pada resectable colon cancer antara lain pasien dengan CRC stadium I dan pasien dengan MSI-high (MSI-H) atau pasien stadium II risiko rendah tidak direkomendasikan untuk dilakukan terapi adjuvan. Pasien CRC stadium II risiko tinggi, yaitu dengan gambaran prognosis yang buruk, ukuran tumor T4 (stadium IIB/IIC), gambaran histologi poorly differentiated (eksklusi CRC dengan MSI-H), invasif, limfovaskular, obstruksi saluran cerna, lesi dengan perforasi terlokalisir, indeterminate, atau margin positif, KGB tidak terlalu besar (jumlah <12 buah), dapat dipertimbangkan kemoterapi adjuvan. (NCCN, 2019)

### **2.8.2 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 usia. (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%. Di Cina, 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)