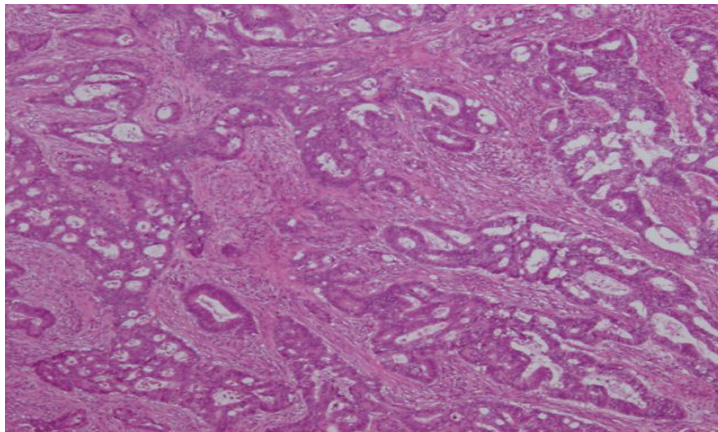


KANKER KOLOREKTAL:

PATOFISIOLOGI, GAMBARAN KLINIS DAN HISTOLOGI

Rahmawati Minhajat



**ANGIOGENESIS DAN PERANANNYA
PADA KANKER**

Penulis :
Rahmawati Minhajat

ISBN: 978-60261363-6-7

Desain sampul Layout :
Basuki Hariyanto

Penerbit:
Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unhas

Alamat Penerbit:
Rumah Sakit Pendidikan Unhas Lt. 5
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11 Makassar

Hak Cipta © Rahmawati Minhajat. *All rights reserved.* Hak cipta dilindungi undang-undang.

Cetakan I 2019

Dilarang memperbanyak isi buku ini, baik sebagian maupun seluruhnya dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penulis/penerbit.

PENGANTAR PENULIS

Kanker kolorektal adalah penyakit keganasan pada usus besar yang saat ini menjadi permasalahan global. Berdasarkan data dari WHO tahun 2012 diperkirakan kasus kanker kolorektal akan meningkat 60% pada tahun 2030. Meskipun penyakit ini lebih banyak di Negara maju tetapi angka kematian justru lebih tinggi di Negara berkembang dan belum berkembang. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh karena kemampuan dalam mendeteksi dini kanker kolorektal masih rendah sehingga tindakan yang dilakukan juga terlambat dalam menyelamatkan pasien. Deteksi dini pada pasien kanker kolorektal dapat diperbaiki dengan cara edukasi pada pasien, peningkatan pengetahuan mengenai kanker kolorektal pada dokter umum maupun spesialis terkait, serta ketersediaan sarana penunjang yang dapat membantu deteksi dini sehingga tingkat morbiditas dan mortalitas dapat ditekan serendah mungkin.

Tujuan utama penulisan dan penerbitan buku ini adalah untuk memberikan informasi yang lebih detail dan update mengenai kanker kolorektal kepada mahasiswa kedokteran, peneliti, dokter umum dan spesialis, serta praktisi kesehatan lainnya. Buku ini khusus membahas kanker kolorektal terkait epidemiologi, etiologi, patomekanisme, gambaran klinis dan histopatologi, penentuan diagnosis serta penatalaksanaannya. Kami berharap buku ini akan bermanfaat bagi pembacanya dan secara tidak langsung dapat berkontribusi dalam penurunan morbiditas dan mortalitas kanker kolorektal di Indonesia maupun secara global.

Makassar, November 2017
Penulis,

Rahmawati Minhajat

KATA SAMBUTAN

Saya mengucapkan selamat kepada penulis atas diterbitkannya buku ini yang berjudul “Kanker Kolorektal”. Kita ketahui bahwa kejadian kanker kolorektal terus meningkat sehingga berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas apabila tidak tertangani secara dini. Buku ini ditulis oleh penulis yang mempunyai latar belakang keahlian dan riset serta publikasi mengenai kanker sehingga dapat dijadikan sumber informasi dan kepustakaan yang tepat bagi mahasiswa, dosen, peneliti serta dokter umum dan spesialis di pelayanan.

Saya berharap buku ini dapat bermanfaat sehingga dapat berdampak pada proses edukasi, deteksi dini dan tindakan preventif serta penatalaksanaan pasien kanker kolorektal, dan lebih jauh akan berdampak pada penurunan angka morbiditas dan mortalitas kasus kanker kolorektal.

Makassar, November 2017.

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS,

Andi Asadul Islam

DAFTAR ISI

1. PENDAHULUAN.....	2
2. ANATOMI DAN HISTOLOGI KOLOREKTAL	5
3. PATOGENESIS KANKER KOLOREKTAL	20
4. FAKTOR RISIKO KANKER KOLOREKTAL	26
5. LOKASI KANKER KOLOREKTAL	42
6. STADIUM KANKER KOLOREKTAL	44
7. METASTASIS KANKER KOLOREKTAL	47
8. KLASIFIKASI BERDASARKAN GAMBARAN MAKROSKOPIK.....	50
9. KLASIFIKASI BERDASARKAN GAMBARAN HISTOLOGI.....	52
10. GEJALA KLINIS KANKER KOLOREKTAL.....	60
11. DETEKSI DINI.....	63
12. DIAGNOSIS.....	66
13. PENATALAKSANAAN KANKER KOLOREKTAL.....	70
14. PROGNOSES KANKER KOLOREKTAL.....	72
15. KEPUSTAKAAN.....	73

BAB I

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (KKR) adalah keganasan yang muncul pada usus besar yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Kanker kolorektal umumnya berasal dari mukosa normal yang berubah menjadi adenoma dan selanjutnya secara progresif menjadi karsinoma, dimana sebagian besar KKR muncul melalui proses tersebut, meskipun sebagian kecil dapat terjadi secara *de novo*. Secara luas dikenal ada 2 tipe KKR yaitu tipe sporadik dan herediter. Kanker kolorektal, baik yang bersifat sporadik maupun herediter disebabkan oleh akumulasi dari mutasi sejumlah gen.

Di Indonesia, tahun 2008 diprediksi angka kematian akibat kanker kolorektal sekitar 11.1 orang per 100.000 penduduk dan merupakan keganasan saluran cerna yang paling banyak dijumpai. Berdasarkan data WHO 2012, KKR menempati urutan ketiga kanker terbanyak pada laki-laki (746.000 kasus, 10,0% dari total) dan urutan kedua pada wanita (614.000 kasus, 9,2% dari total) di seluruh dunia. Hampir 55% terjadi di negara maju, namun sekitar 52% angka kematian teruma terjadi di negara yang kurang berkembang. Ada variasi geografis yang luas dalam insiden di seluruh dunia dan pola geografis yang sangat mirip pada pria dan wanita. Kanker kolorektal menjadi permasalahan global karena diperkirakan kasus KKR meningkat sebesar 60% atau menjadi lebih dari 2,2 juta kasus baru dan 1,1 juta kematian pada tahun 2030. Di Negara Barat, KKR lebih sering pada usia diatas 50 tahun akan tetapi di Indonesia banyak ditemukan pada usia yang lebih muda serta tidak ditemukan perbedaan signifikan antara insiden KKR pada perempuan dan laki-laki.

Kanker kolorektal tumbuh secara lambat dan membutuhkan waktu yang lama sampai timbulnya gejala, akan tetapi beberapa kasus asimtomatis dapat terdeteksi pada saat skrining. Manifestasi klinik KKR tergantung pada besar dan lokasi tumor. Kebanyakan kasus KKR didiagnosis pada usia sekitar 50 tahun dan umumnya sudah berada pada stadium lanjut

sehingga prognosinya juga menjadi buruk. Keluhan yang paling sering dirasakan pasien KKR antara lain perubahan pola buang air besar, perdarahan (hematokezia) dan konstipasi. Keluhan dan tanda-tanda fisik timbul sebagai bagian dari komplikasi seperti obstruksi dimana pada tahap awal yaitu terjadi obstruksi parsial yang ditandai dengan nyeri abdomen, namun bila obstruksi total terjadi akan menyebabkan neusea, muntah, distensi dan obstipasi. Perdarahan yang terjadi merupakan akibat dari tumor yang rapuh atau mengalami ulserasi.

Secara histologis, 98% KKR adalah tipe adenokarsinoma. Berdasarkan derajat diferensiasinya (*grading*), adenokarsinoma diklasifikasikan menjadi; diferensiasi baik (*well differentiation*), diferensiasi sedang (*moderately differentiation*) dan diferensiasi buruk (*poorly differentiation*). Penentuan tipe gambaran histologis ini penting karena perbedaan pada gambaran histologi juga akan berbeda dalam hal radiosensitivitasnya, perilaku lokal, dan kecenderungan untuk metastasis regional dan sistemik. Derajat diferensiasi KKR merupakan indikator penting untuk mengetahui potensi invasi lokal dan metastasis sistemik KKR.

Kanker kolorektal cenderung menyebar secara lambat dan tetap terlokalisir untuk waktu yang lama. Dengan demikian KKR berpotensi untuk dapat diterapi, tentunya apabila terdeteksi secara dini dan segera diterapi sebelum menyebar ke jaringan sekitarnya atau ke limfonodus sehingga harapan hidup dapat ditingkatkan. Dilaporkan bahwa dari semua pasien yang didiagnosis KKR, sekitar 70% *resectable* untuk penyembuhan pada presentasi awal, akan tetapi sekitar 30-50% kambuh dimana 60-80% kekambuhan terjadi pada 2 tahun pertama setelah reseksi dan 90% kekambuhan terjadi dalam 4 tahun pertama setelah reseksi.

Penyebab utama kematian pada KKR adalah akibat terjadinya metastasis. Metastasis merupakan proses dimana tumor menyebar dari organ primer dan muncul pada organ lain. Ada beberapa mekanisme terjadinya metastasis pada kanker kolorektal yaitu melalui invasi langsung, transperitonium, hematogen dan limfogen. Banyak faktor yang dapat

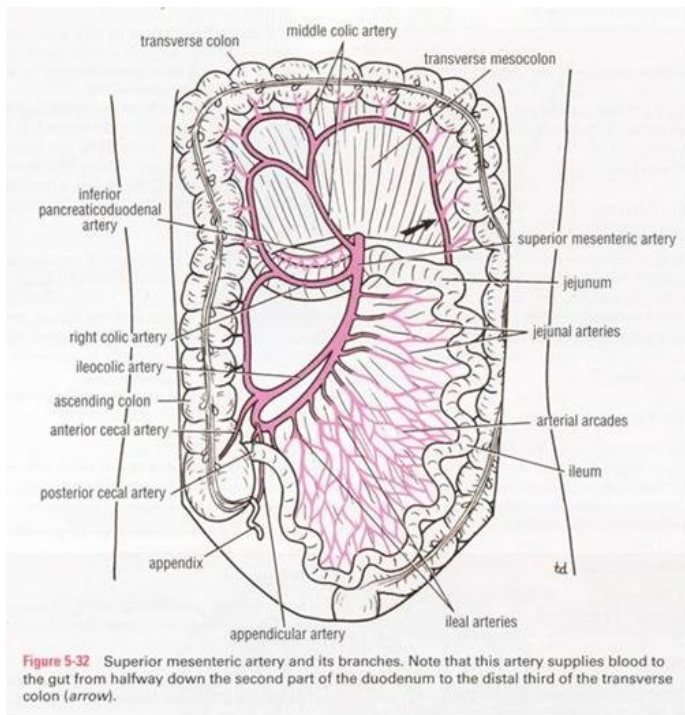
terjadi mengawali proses metastasis ini, antara lain; rusaknya sel-sel *adhesion molecule*, pelepasan *angiogenic growth factors*, pelepasan *lymphangiogenic growth factors*, faktor mekanik, pelepasan enzim proteolitik dan motilitas sel kanker. Metastasis jauh KKR terbanyak ditemukan pada hati, diikuti oleh paru-paru dan peritonium. Dilaporkan sekitar 5-10% KKR yang menjalani operasi terdapat metastasis ke paru-paru dan sekitar 4% ke tulang. Berdasarkan literatur, prognosis pasien KKR dipengaruhi oleh beberapa parameter antara lain jenis kelamin, umur, reseksi tumor primer, banyaknya lesi metastasis dan derajat diferensiasi tumor. Prognosis pasien KKR dapat diketahui dengan menentukan stadiumnya. Klasifikasi berdasarkan Dukes dan Sistem TNM (*American Joint Committee of Cancer*) banyak digunakan untuk menentukan stadium KKR, dimana pada kedua klasifikasi tersebut yang dinilai adalah dalamnya invasi sel kanker pada dinding usus, metastasis ke limfonodus dan adanya metastasis jauh ke organ lain. Hal tersebut dapat ditentukan melalui evaluasi klinis, radiologis dan histologis dimana hal tersebut penting dalam menentukan penyebaran tumor baik secara lokal maupun sistemik.

BAB II

ANATOMI DAN HISTOLOGI KOLOREKTAL

1. ANATOMI

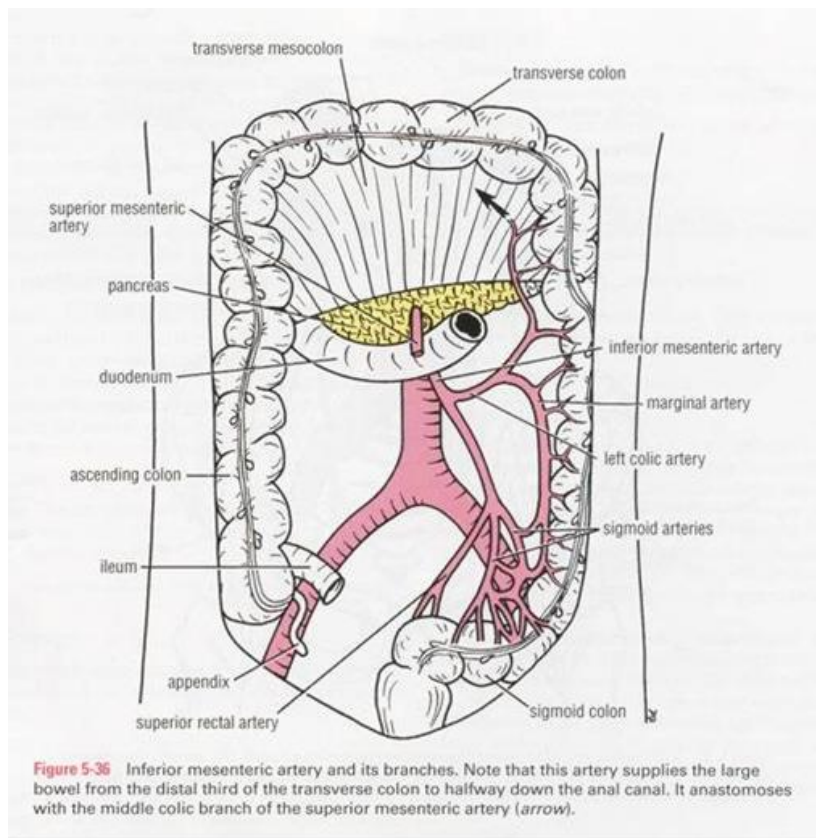
Usus besar dimulai dari caecum, kolon asendens, kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoid dan rektum serta anus. Kolon asendens panjangnya sekitar 13 cm, dimulai dari caecum pada fossa iliaca dextra sampai flexura coli dextra pada dinding dorsal abdomen sebelah kanan, terletak di sebelah ventral ren dextra, hanya bagian ventral ditutup peritoneum viseralis. Jadi letak kolon asendens retroperitoneal, kadang-kadang dinding dorsalnya langsung melekat pada dinding dorsal abdomen yang ditempati musculus quadratus lumborum dan ren dextra. Arterialisasi kolon asendens dari cabang arteri ileocolica dan arteri colica dextra yang berasal dari arteri mesenterika superior (gambar 1).



Gambar 1. Arteri Mesenterika Superior

Kolon 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 sinistra 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 hubungannya dengan facies visceralis hepar (lobus dextra bagian caudal) yang terletak di sebelah ventralnya. Arterialisasi didapat dari cabang cabang arteri colica media. Arterialisasi kolon transversum didapat dari arteri colica media yang berasal dari arteri mesenterika superior pada 2/3 proksimal, sedangkan 1/3 distal dari kolon transversum mendapat arterialisasi dari arteri colica sinistra yang berasal dari arteri mesenterika inferior (gambar 2).



Gambar 2. Arteri Mesenterika Inferior

Mesokolon transversum adalah duplikatur peritoneum yang menfiksasi kolon transversum sehingga letaknya intraperitoneal. Pangkal mesokolon transversa disebut radix mesokolon transversa, yang berjalan dari flexura coli sinistra sampai flexura coli

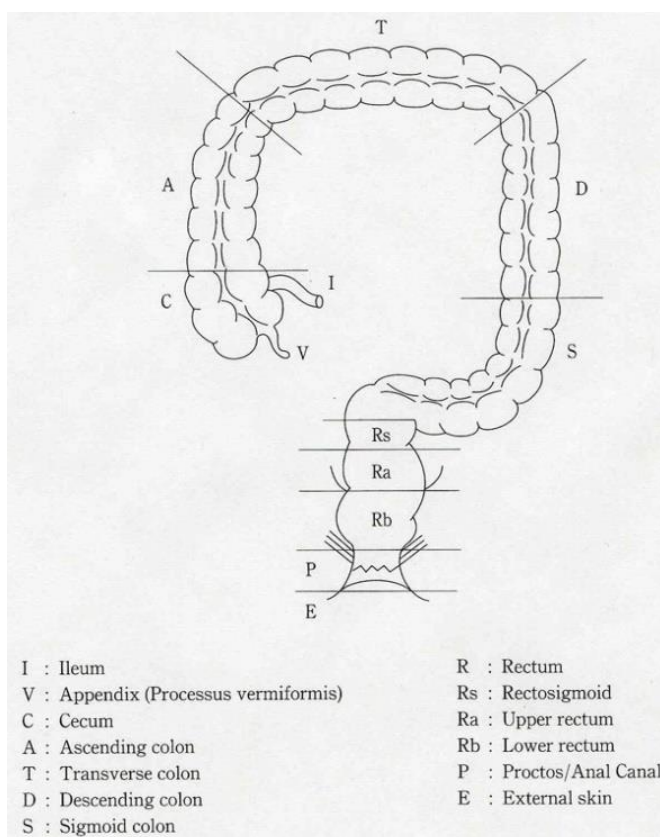
dextra. Lapisan cranial mesokolon transversa ini melekat pada omentum majus dan disebut ligamentum gastro (meso) colica, sedangkan lapisan caudal melekat pada pankreas dan duodenum, didalamnya berisi pembuluh darah, limfe dan saraf. Karena panjang dari mesokolon transversum inilah yang menyebabkan letak dari colon transversum sangat bervariasi, dan kadangkala mencapai pelvis.

Kolon desendens panjangnya sekitar 25 cm, dimulai dari flexura coli sinistra sampai fossa iliaca sinistra yang merupakan batas mulainya kolon 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 mesenterika inferior (gambar 2).

Kolon sigmoideum mempunyai mesosigmoideum sehingga letaknya intraperitoneal, dan terletak didalam fossa iliaca sinistra. Radix mesosigmoid mempunyai perlekatan yang variabel pada fossa iliaca sinistra. Kolon sigmoid membentuk lipatan-lipatan yang dipengaruhi oleh isi lumen usus, bila terisi penuh dapat memanjang dan masuk ke dalam cavum pelvis melalui aditus pelvis, bila kosong lebih pendek dan lipatannya ke arah ventral ke kanan dan akhirnya ke dorsal lagi. Kolon sigmoid melanjutkan diri kedalam rektum pada dinding mediodorsal pada aditus pelvis di sebelah depan os sacrum. Arterialisasi didapat dari cabang-cabang arteri sigmoidea dan arteri hemoroidalis superior cabang arteri mesenterika inferior. Aliran vena yang terpenting adalah adanya anastomosis antara vena hemoroidalis superior dengan vena hemoroidalis medius dan inferior, dari ketiga vena ini yang bermuara kedalam vena porta melalui vena mesenterika inferior hanya vena hemoroidalis 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 bendungan 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.

Berdasarkan *Japanese Classification of Colorectal Cancer* secara anatomis rektum dibagi atas rektosigmoid (Rs), rektum bagian atas (*upper rectum*/Ra) dan rektum (*lower rectum*/Rb). Rektosigmoid adalah level usus besar yang terletak antara promontorium dengan batas bawah vertebra sakralis dua. Sedangkan batas antara Ra dan Rb adalah pada level refleksi peritonium sekitar bagian tengah dari *Houston valve*. Struktur yang berada dibawah rektum adalah anal canal (proctos).



Gambar 3. Anatomi kolon dan rektum (*Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, Tokyo*)

Vaskularisasi kolon oleh cabang-cabang arteri mesenterika superior dan arteri mesenterika inferior, membentuk marginal arteri seperti periarcaden, yang memberi

cabang-cabang vasarecta pada dinding usus, dimana 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 mesenterika inferior, sedangkan yang lain dari arteri mesenterika superior. Pada umumnya pembuluh darah berjalan retroperitoneal kecuali arteri colica media dan arteri sigmoideum yang terdapat didalam mesokolon 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 mesenterika superior dan arteri mesenterika inferior yang bermuara ke dalam vena porta. Aliran limfe mengalir menuju ke limfonodus (Ln) ileocolica, Ln. colica dextra, Ln. colica media, Ln. colica sinistra dan Ln. mesenterika inferior. Kemudian mengikuti pembuluh darah menuju truncus intestinalis.

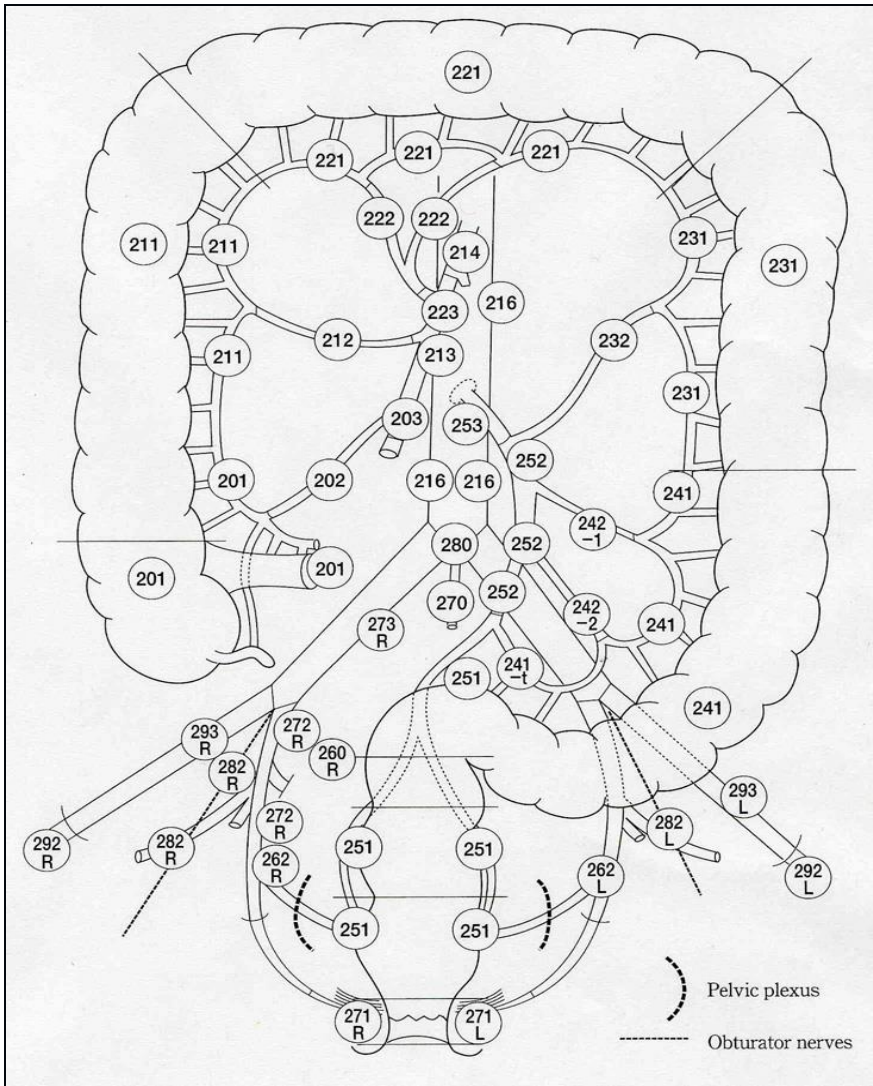
Japanese Society for Cancer of The Colon and Rectum telah memetakan limfonodus pada kolorektal berdasarkan penomoran pada limfonodus yang disebut sebagai *lymph node station numbers*. Limfonodus dikelompokkan berdasarkan aliran limfe (*independent lymphatic spread*). Pada kolon, aliran limfe terdiri dari; aliran limfe sepanjang intestinal (*paraintestinal drainage*) dan menembus Ln utama pada mesenterium (*mesenteric drainage*). Pada rektum, aliran limfe terdiri dari aliran limfe sepanjang intestinal (*paraintestinal drainage*) dan menembus Ln utama pada mesenterium (*mesenteric drainage*), selanjutnya ke dinding pelvix (*lateral drainage*).

Kode penomoran Ln terdiri dari tiga digit. Angka pada digit pertama (angka 2) menunjukkan Ln pada kolon dan rektum. Angka pada digit kedua menunjukkan arteri regional yang mengikuti Ln. Angka yang ada pada digit kedua tersebut adalah sebagai berikut:

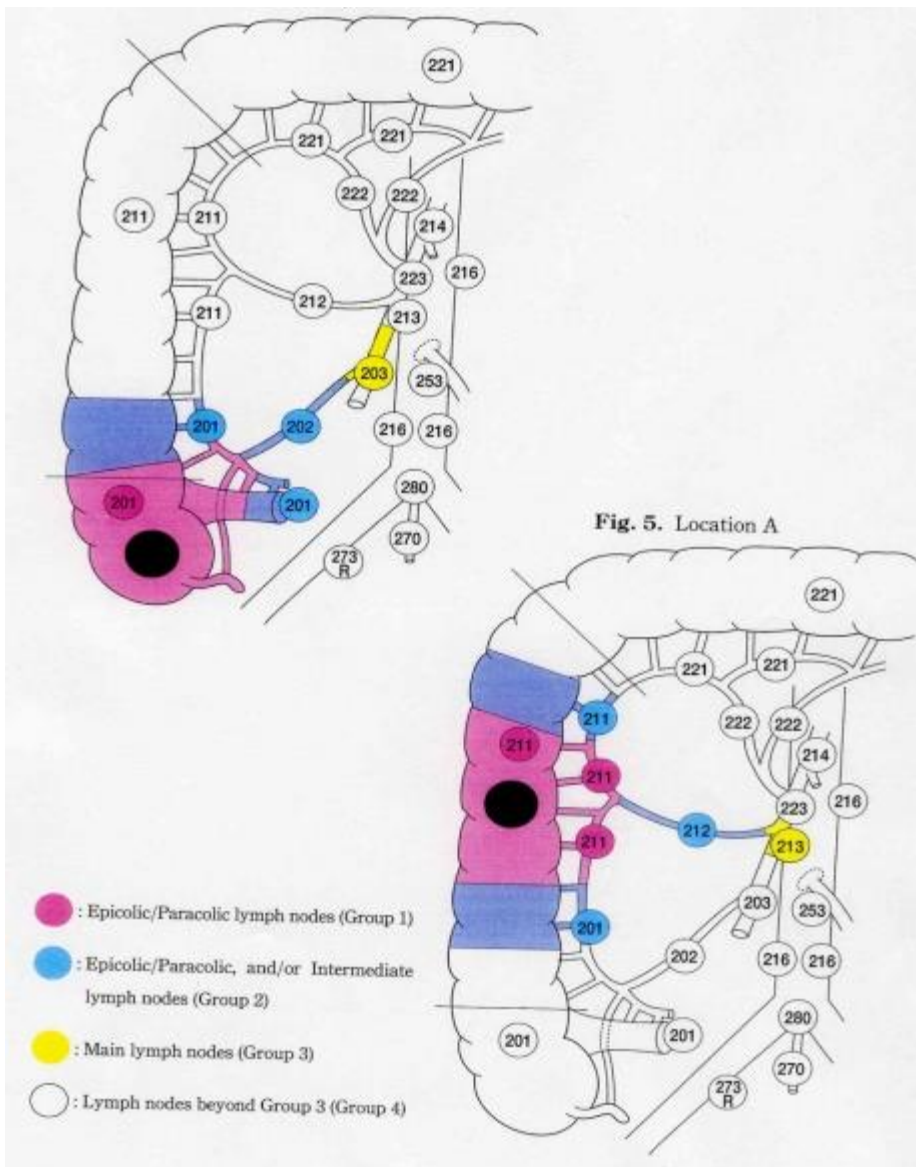
- 0: Arteri ileokolika
- 1: Arteri kolika dekstra
- 2: Arteri kolika media
- 3: Arteri kolika sinistra
- 4. Arteri sigmoid
- 5: Arteri mesenterika inferior dan arteri rektalis superior
- 6: Arteri rektalis media dan arteri sakralis lateralis
- 7: Arteri iliaka
- 8: Arteri obturator
- 9: Arteri iliaka eksterna

Angka pada digit ketiga menunjukkan sebagai berikut:

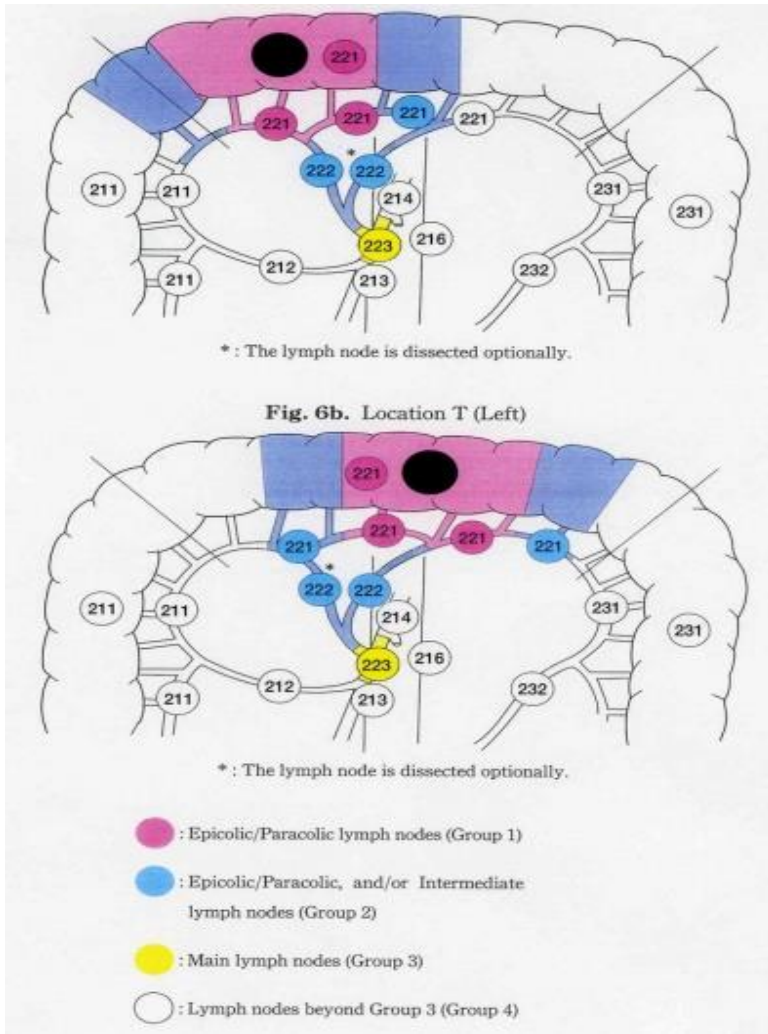
- 1: Ln epicolica/paracolica, dan limfonodus pararektal/rektal inferior
 - 2: Ln intermediat dan Ln yang terhubung dengan limfonodus intermediat.
 - 3: Ln utama dan Ln yang terhubung dengan limfonodus utama
- 0, 4 dan 6: Ln selain ketiga limfonodus tersebut diatas.



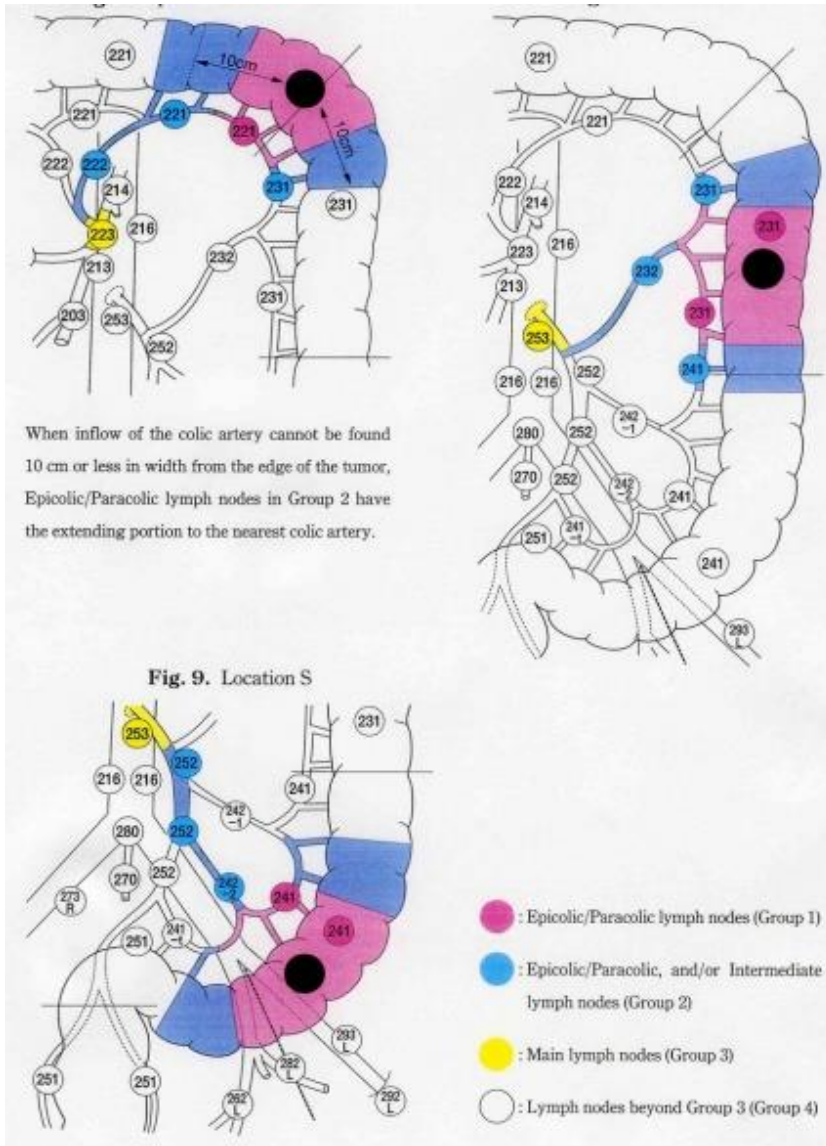
Gambar 4. Lymph node station numbers (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, 1997, Tokyo)



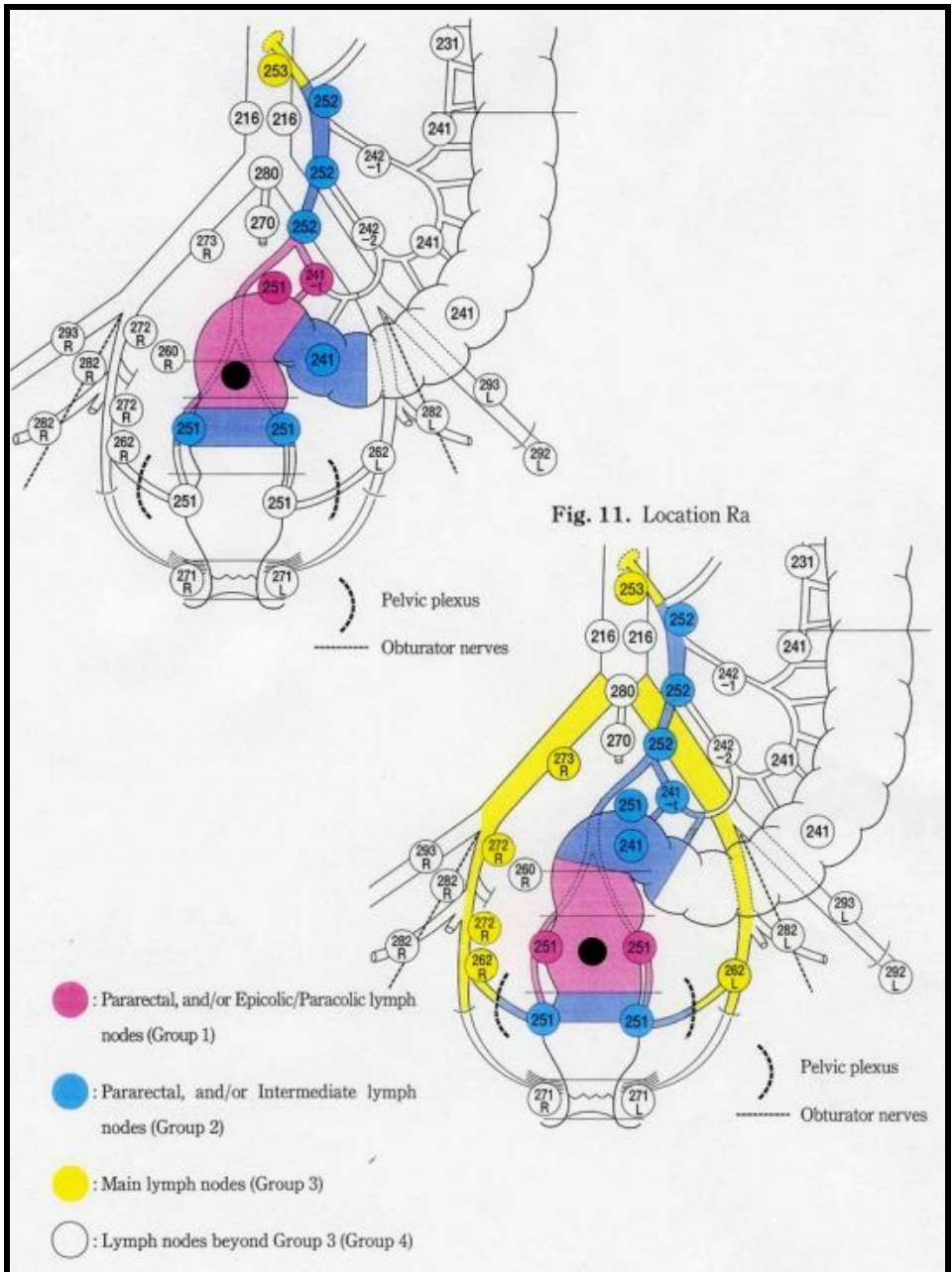
Gambar 5. Ln pada daerah (C) Caecum dan Ln daerah daerah (A) kolon asenden. (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, 1997, Tokyo)



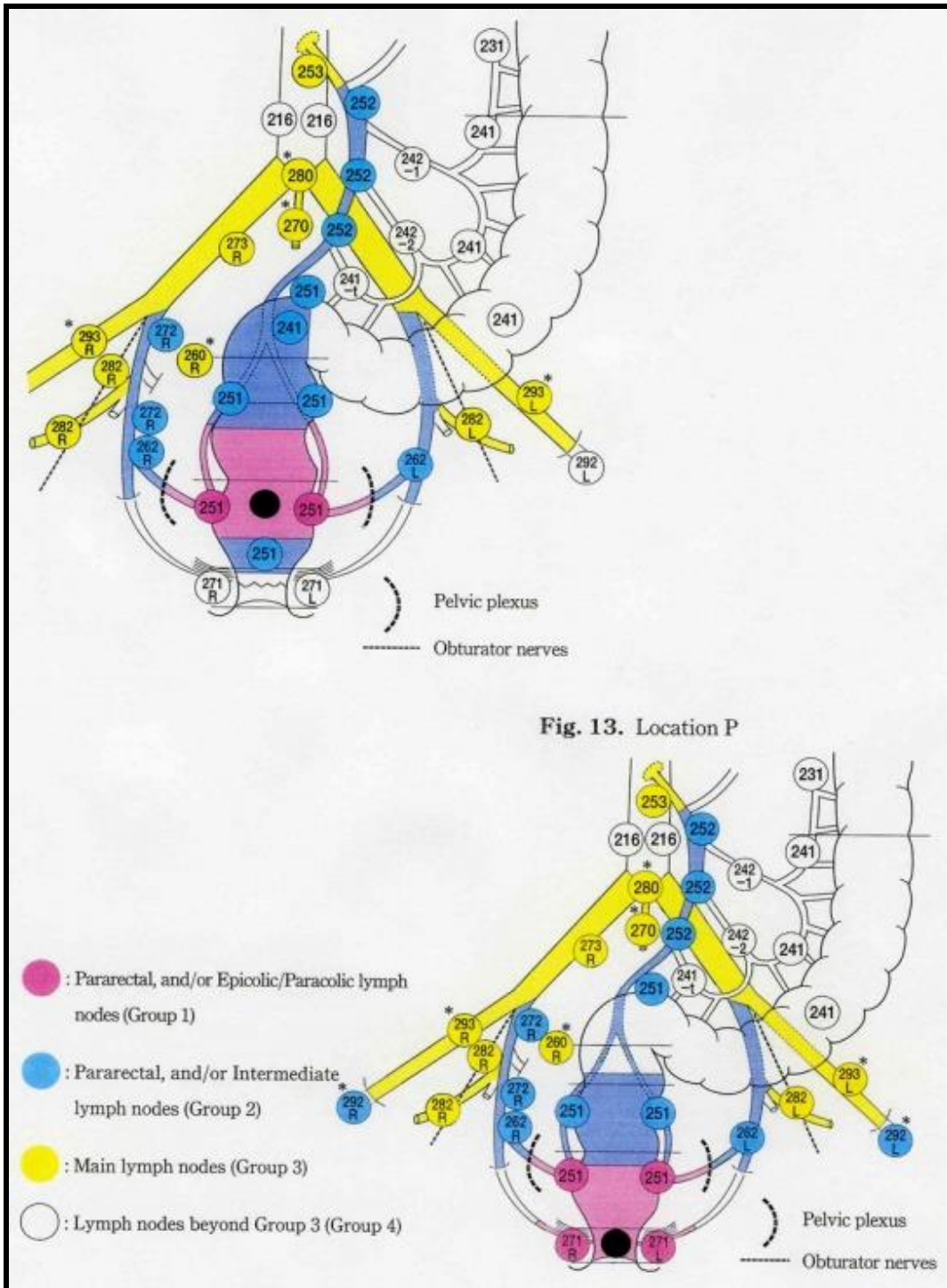
Gambar 6.Ln pada daerah colon transversum kanan dan kiri.
 (Japanese Classificaton of Colorectal Carcinoma, 1st ed,Kanehara, 1997, Tokyo)



Gambar 7. Ln pada flexura splenikus kolon desenden dan sigmoid. (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, 1997, Tokyo)



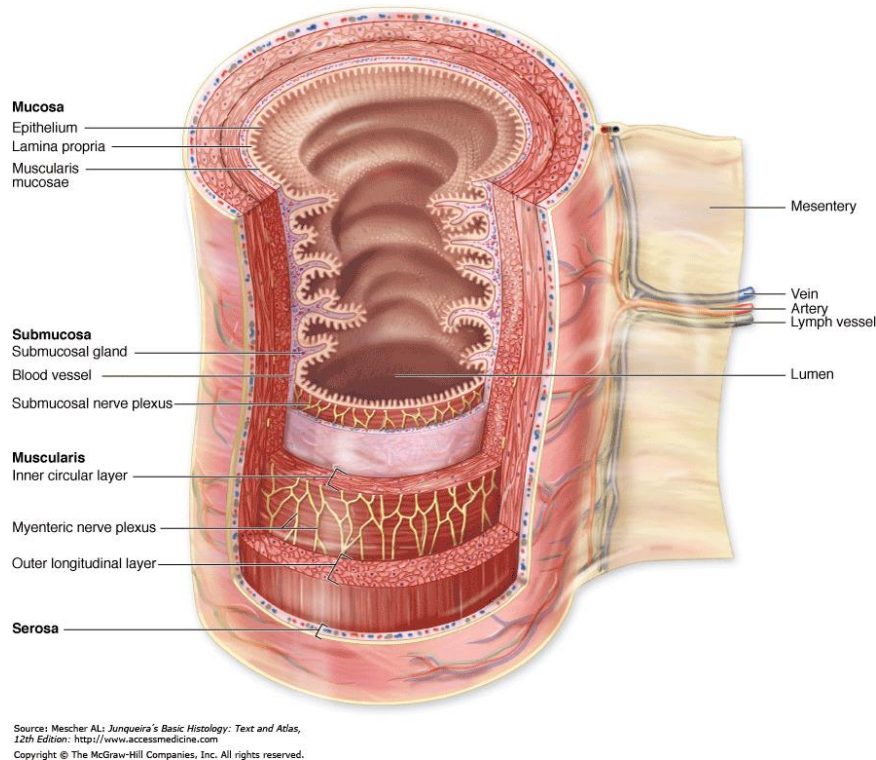
Gambar 8. Ln pada rektosigmoid (RS) dan rektum bagian atas (Ra).
 (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, 1997, Tokyo)



Gambar 9. Ln pada rektum bagian bawah dan daerah anus (P).
 (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, 1997, Tokyo)

2. Histologi kolorektal

Secara histologis, dinding kolon dan rektum terdiri dari 4 lapisan; yaitu tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis dan tunika serosa/adventitia.



Gambar 10. Lapisan dinding kolorektal

Tunika mukosa terdiri dari selapis epitel kolumnar yang mempunyai sel goblet. Fungsi utama dari lapisan epitel pada usus besar adalah menyediakan penyaring selektif yang permeabel antara isi saluran cerna dan jaringan tubuh, memfasilitasi transportasi dan pencernaan makanan, membantu penyerapan bahan yang dicerna, menghasilkan hormon yang mempengaruhi aktivitas sistem pencernaan, menghasilkan lendir untuk pelumasan dan perlindungan. Epitel tersebut disokong oleh lamina propria yang ada dibawahnya berupa jaringan ikat longgar kaya akan pembuluh darah, limfatik, limfosit dan sel-sel otot polos. Lamina propria yang terletak tepat di bawah epitel merupakan zona yang kaya makrofag dan limfosit, beberapa di antaranya aktif menghasilkan antibodi. Antibodi ini terutama imunoglobulin A (IgA) disekresikan ke dalam lumen usus, terikat dengan protein sekretori

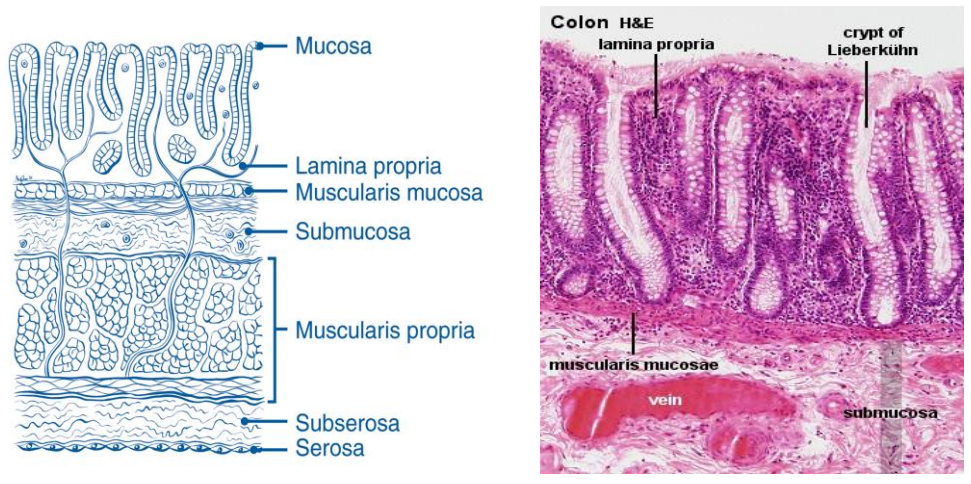
yang diproduksi oleh sel-sel epitel. Kompleks ini melindungi terhadap invasi virus dan bakteri. Immunoglobulin A resisten terhadap enzim proteolitik oleh karena itu dapat hidup berdampingan dengan protease yang ada dalam lumen usus. Pada lamina propria terdapat kelenjar intestinal yang lebih banyak dan nodulus limpatikus. Diantara tunika mukosa dan submukosa terdapat muskularis mukosa. Muskularis mukosa memungkinkan gerakan lokal mukosa tidak tergantung pada gerakan dari bagian lain saluran pencernaan dan juga meningkatkan kontak lapisan epitel dengan makanan. Kontraksi muskularis dihasilkan dan dikoordinasikan oleh pleksus saraf otonom, mendorong dan mencampur makanan di saluran pencernaan, pleksus ini terutama terdiri atas agregat sel saraf (neuron multipolar visceral) yang membentuk ganglia parasimpatis kecil. Terdapat jaringan yang kaya pre- dan post-ganglion serat saraf otonom dan beberapa serat saraf sensorik viseral yang memungkinkan komunikasi antara mereka. Jumlah ganglia ini di sepanjang saluran pencernaan adalah bervariasi, paling banyak di daerah dengan motilitas tertinggi.

Tunika submukosa terdiri dari jaringan ikat yang lebih padat dan banyak mengandung pembuluh darah, limfe serta pleksus saraf otonom. Pada lapisan ini juga ada kelenjar dan jaringan limfoid. Limfonodus yang sangat banyak pada lamina propria dan lapisan submukosa fungsinya adalah melindungi dari invasi bakteri. Sangat diperlukan dukungan sistem pertahanan tubuh karena hanya dilapisi oleh selapis epitel sederhana yang tipis dan rentan.

Tunika muskularis merupakan lapisan muskularis yang tebal terdiri dari sel-sel otot polos yang berjalan sirkuler dan longitudinal, di lapisan dalam (yang lebih dekat ke lumen) umumnya berjalan sirkuler berbentuk utuh, sedangkan lapisan yang lebih luar umumnya otot polos yang berjalan longitudinal yang terbagi tiga untaian besar (taenia coli). Pada jaringan ikat di antara sub-lapisan otot tersebut terdapat pembuluh darah, limfe, serta pleksus mienterikus saraf otonom (pleksus mienterikus auerbach). Pleksus saraf pada tunika

muskularis dan plexus yang ada pada submukosa bersama-sama terdiri dari sistem saraf enterik lokal pada saluran pencernaan yang mengandung banyak neuron otonom yang berfungsi secara independen dari sistem saraf pusat.

Tunika serosa/adventitia adalah lapisan tipis jaringan ikat longgar, kaya akan pembuluh darah, limfatik, dan jaringan adiposa serta terdapat selapis epitel skuamosa (mesothelium). Pada kolon transversum dan sigmoid, bagian ini melekat ke dinding tubuh melalui mesenterium, sehingga tunika serosa menjadi lapisan terluar bagian kolon ini. Sedangkan adventitia membungkus kolon ascendens dan descendens karena letaknya peritoneal.



Gambar 11. Gambaran histologi dinding kolon dan rektum

BAB III

PATOGENESIS KANKER KOLOREKTAL

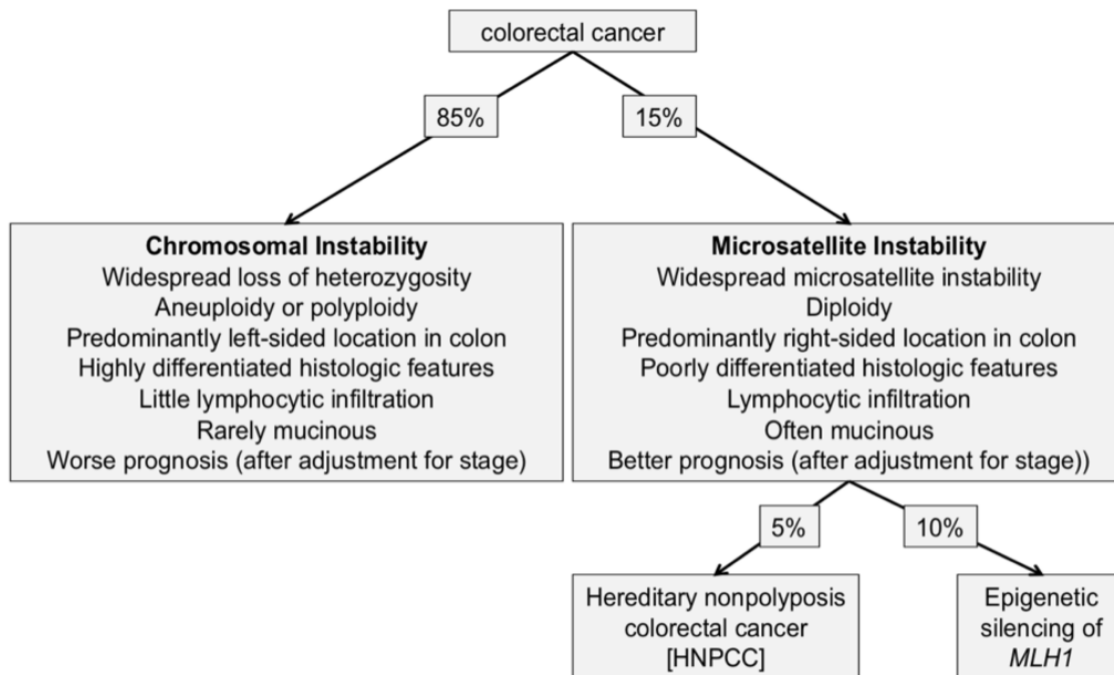
Pada keadaan normal, proses proliferasi sel kolorektal akan terjadi sesuai dengan kebutuhan melalui siklus sel normal yang dikendalikan secara terpadu oleh fungsi proto-onkogen, gen supresor tumor, dan gen *gatekeeper* secara seimbang. Jika terjadi ketidakseimbangan fungsi ketiga gen ini, atau salah satu tidak berfungsi dengan baik karena mutasi, maka keadaan ini akan menyebabkan 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 tersebut akan menyebabkan kelainan siklus sel, yang sering terjadi adalah mutasi gen yang berperan dalam mekanisme kontrol sehingga tidak berfungsi baik, akibatnya sel akan bertumbuh tanpa kontrol (yang sering terjadi pada manusia adalah mutasi gen p53). Akhirnya akan terjadi pertumbuhan sel yang tidak diperlukan, tanpa kendali yang merupakan awal dari proses karsinogenesis.

Secara umum, KKR merupakan hasil dari rangkaian perubahan genetik (*multistep carcinogenesis*) yang muncul sebagai konsekuensi adanya akumulasi dari instabilitas genetik dan epigenetik yang merubah sel epitel kolon normal menjadi sel karsinoma. Hilangnya stabilitas genomik yang menghasilkan perubahan pada gen merupakan langkah kunci terjadinya perubahan molekular pada tahap awal proses tumorigenesis kolorektal. Banyak kelainan genetik yang dikaitkan dengan keganasan kolorektal, diantaranya adalah sindroma polyposis. Namun demikian, sindroma polyposis hanya terhitung <1% dari semua kanker kolorektal. Selain itu, terdapat *Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (HNPCC* atau *syndrome lynch*) terhitung 2-3% dari kanker kolorektal. Kanker kolorektal terjadi sebagai

akibat kerusakan genetik pada lokus yang mengontrol pertumbuhan sel. Perubahan dari kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa dan akhirnya menjadi karsinoma melibatkan sejumlah mutasi gen yang mempercepat pertumbuhan sel. Terdapat dua mekanisme yang menimbulkan instabilitas genom dan berujung pada terjadinya kanker kolorektal, yakni :

1. Instabilitas kromosom (*chromosomal instability*)
2. Instabilitas mikrosatelit (*microsatellite instability*).

Dilaporkan juga adanya instabilitas epigenetik pada kanker kolorektal terutama adanya metilasi DNA yang menyimpang (*aberrant DNA methylation*). Namun, meskipun telah ditemukan sejak dua dekade terakhir tetapi penelitian mengenai epigenetik ini belum dilakukan secara luas. Umumnya kanker kolorektal melalui mekanisme *Chromosomal Instability (CIN)* yang menyebabkan penyebaran materi genetik yang tidak berimbang pada anak sel sehingga timbul aneuploidy. *Microsatellite Instability (MIN)* adalah suatu kondisi hipermutabilitas genetik (presidposisi mutasi) disebabkan oleh adanya mutasi pada gen *mismatch repair (MMR)* yaitu gen yang berperan mengenali dan memperbaiki kesalahan atau ketidakcocokan yang terjadi selama proses replikasi DNA dan rekombinasi, dan juga memperbaiki beberapa bentuk kerusakan DNA. Hal tersebut berkaitan erat dengan mekanisme terbentuknya kanker pada HNPCC.



Gambar 12. *The two genetic pathways of colorectal cancer (modified from de la Chapelle, NEJM 2003).*

Instabilitas Kromosom (Chromosomal Instability/CIN)

Sekitar 65-70% kasus kanker kolorektal sporadik terjadi melalui jalur CIN yang ditandai oleh adanya imbalance yang luas pada jumlah kromosom (aneuploidi) dan hilangnya heterozigositas (Loss of Heterozygosity/LOH). Hal ini dapat terjadi akibat defek pada segregasi kromosom, stabilitas telomerase, dan respon kerusakan DNA.

Awalnya proses kejadian kanker kolorektal yang melibatkan mutasi somatik terjadi pada gen adenomatous polyposis coli (APC). Gen APC mengatur kematian sel, dimana mutasi pada gen ini menyebabkan proliferasi yang tidak terkontrol dan selanjutnya berkembang menjadi adenoma. Mutasi pada protoonkogen selular K-ras yang biasanya terjadi pada adenoma kolon yang berukuran besar akan menyebabkan gangguan pertumbuhan sel yang tidak normal. Transisi dari adenoma ke karsinoma merupakan akibat mutasi gen supresor tumor p53. Dalam keadaan normal protein dari gen p53 menyebabkan sel dengan kerusakan DNA tetap dapat mengalami replikasi yang menghasilkan sel-sel dengan kerusakan DNA yang lebih parah. Replikasi sel-sel dengan kehilangan sejumlah segmen pada

kromosom yang berisi beberapa alel (misalnya *loss of heterozygosity*). Hal ini dapat menyebabkan kehilangan gen supresor tumor yang lain seperti *Deleted in Colon Cancer* (DCC) yang merupakan tahap akhir dari transformasi ke arah keganasan. Karsinogenesis kolon tidak selalu membutuhkan semua jenis mutasi di atas dan tampaknya masih ada kerusakan genetik yang lain yang berperan namun belum ditemukan saat ini. Bagaimanapun juga model mutasi gen yang dijelaskan di atas dapat menjadi kerangka konsep untuk memahami proses karsinogen kanker kolorektal.

Instabilitas mikrosatelit (MSI)

Pada instabilitas mikrosatelit terjadi peningkatan risiko terjadinya mutasi yang mempengaruhi satu atau lebih pasangan basa DNA secara acak sepanjang genom. Penyebab MSI dikaitkan dengan hilangnya fungsi sistem DNA MMR (*mismatch repair*). Korelasi antara MSI dan inaktivasi sistem MMR dimana MSI terjadi pada 15% -20% pada kanker kolorektal sporadis dan lebih dari 95% pada pasien dengan sindrom Lynch, suatu sindrom keluarga kanker menyebabkan peningkatan risiko kanker kolorektal, hal tersebut menunjukkan bahwa inaktivasi famili gen MMR adalah penyebab kanker kolorektal dengan mikrosatelit yang tidak stabil. Sebaliknya, pada sebagian besar kanker kolorektal, mekanisme yang bertanggung jawab menyebabkan terjadinya CIN dan *CpG island methylator phenotype* (CIMP) masih diidentifikasi. Dengan demikian, MSI merupakan penanda hilangnya aktivitas DNA MMR. Pada analisis DNA tumor, sudah jelas bahwa dalam beberapa tumor, urutan genetik dengan urutan nukleotida berulang singkat dapat menjadi lebih pendek atau lebih panjang jika dibandingkan dengan DNA nontumor dari individu yang sama.

Suatu mikrosatelit dapat memanjang pada sel anak jika ada pengulangan pasangan nukleotida sepanjang untai baru yang disintesis selama sintesis DNA atau dapat memendek

jika untai cetakan mikrosatelit menghilang selama replikasi DNA. Perubahan pada panjangnya mikrosatelit pada DNA genomik disebut sebagai MSI. Di laboratorium, MSI diidentifikasi dengan menggunakan elektroforesis. Meskipun sistem DNA MMR mengenali dan secara langsung memperbaiki nukleotida tunggal yang mengalami *mismatch*, aspek ini biasanya tidak tampak ketika memeriksa MSI tumor. Jika ketidakcocokan (*mismatch*) muncul pada lokasi coding regio gen tertentu, titik baru mutasi akan terbentuk dan dapat mempengaruhi ekspresi dan /atau fungsi gen. Proses mutasi DNA awalnya bersifat acak pada MSI kanker mempengaruhi setiap mikrosatelit yang rentan pengulangan; namun, pada akhirnya klon yang mengalami mutasi pada gen regulator sehingga menguntungkan untuk pertumbuhan dan promosi pembentukan kanker.

Berbeda dengan kanker kolorektal yang sporadik, HNPCC adalah akibat dari instabilitas mikrosatelit dimana mutasi pada gen MMR (*mismatch repair*) yang berfungsi memperbaiki gangguan replikasi DNA dan berakibat pada pembentukan kanker. Protein yang dihasilkan oleh gen-gen MMR dapat mendeteksi dan memperbaiki gangguan replikasi DNA pada sel (fase pasca mitosis). Sel-sel yang kehilangan aktivitas perbaikan ketidakcocokan (MMR) ini tampaknya masih memerlukan mutasi sebelum mengalami karsinogenesis oleh karena semua sel kolon memiliki satu gen lengkap maka mutasi somatik kedua diperlukan sebelum fungsi MMR hilang. Mekanisme *second hit* ini yang menjelaskan tidak munculnya polyposis pada HNPCC. HNPCC dapat dibedakan dari kanker kolorektal sporadik biasanya muncul pada usia lebih muda (± 40 tahun), risiko mendapat tumor sinkronous lebih tinggi, letak tumor sebelah kanan dan lebih sering tumor mucinosa. HNPCC dibagi dalam 2 varian yaitu sindroma Lynch I dan II. *Syndroma Lynch I* terisolir, kanker kolorektal muncul awal sedangkan *sindroma Lynch II*, bersamaan dengan karsinoma di tempat lain (misalnya endometrium, ovum, traktus digestivus).

BAB IV

FAKTOR RISIKO KANKER KOLOREKTAL

Berikut adalah beberapa faktor resiko kanker kolorektal:

a. Genetik.

Sekitar 5-10% dari pasien KKR mewarisi defek gen (mutasi) yang biasanya terjadi pada usia yang lebih muda.

b. Riwayat keluarga.

Individu yang mempunyai hubungan keluarga tingkat pertama (orang tua, saudara) yang menderita KKR akan meningkatkan risiko 2-3 kali terkena penyakit ini.

c. Ras dan etnik.

Keturunan Eropa Timur mempunyai risiko KKR tertinggi diantara semua ras di seluruh dunia. Sejumlah mutasi gen yang meningkatkan risiko KKR ditemukan pada keturunan ras tersebut. (*American Cancer Society, 2014; Schmoll, et al, 2012*).

d. Jenis kelamin.

Insidens dan laju mortalitas KKR 30-40% lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan, yang diduga dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara paparan hormonal dan faktor risiko lainnya.

e. Usia.

Meskipun KKR dapat mengenai semua usia, namun risiko kanker kolorektal meningkat 90% pada usia 50 tahun ke atas.

f. Riwayat polip kolorektal sebelumnya.

Individu dengan polip atau adenoma kolorektal memiliki risiko dua kali lebih besar untuk menderita KKR.

- g. Riwayat *chronic inflamamatory bowel disease* terutama penyakit kolitis ulseratif dan *Crohn's disease*. Inflamasi dalam waktu yang lama (kronik), dapat berubah menjadi sel kanker.
- h. Riwayat penyakit Diabetes Melitus tipe 2.
Hal ini dihubungkan dengan kesamaan faktor risiko seperti obesitas, gaya hidup tidak sehat dan index massa tubuh.
- i. Riwayat penggunaan obat-obatan.
Penggunaan terapi hormonal jangka panjang pada wanita post-menopause terbukti dapat menurunkan risiko KKR. (American Cancer Society, 2014).
- j. Diet.
Diet tinggi kadar lemak tidak jenuh seperti daging merah/olahan, atau daging yang dimasak pada temperatur tinggi dapat meningkatkan risiko KKR yang dipicu oleh zat-zat karsinogen.
- k. Aktivitas Fisik.
Aktivitas fisik dapat menurunkan risiko KKR hingga 25%, baik itu dalam bentuk pekerjaan atau olah raga.
- l. Merokok dan Alkohol.
Ada lebih dari 60 karsinogen yang diketahui dalam asap rokok, yang terpenting adalah hidrokarbon aromatik polisiklik, N-nitrosamin, amina aromatik, 1,3-butadiena, benzena, aldehida, dan etilen oksida. Konsumsi alkohol dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Sebuah meta-analisis terhadap 57 studi kohort dan studi kasus-kasus yang meneliti hubungan antara konsumsi alkohol dan risiko kanker kolorektal menunjukkan bahwa orang-orang yang secara teratur minum 50 gram atau lebih alkohol per hari (sekitar 3,5 gelas) memiliki 1,5 kali risiko terjadinya kanker kolorektal. Untuk setiap 10 gram alkohol yang dikonsumsi per hari, ada

peningkatan 7 persen risiko kanker kolorektal. Metabolisme etanol dalam minuman beralkohol menjadi asetaldehid, merupakan bahan kimia yang bersifat toksik dan bersifat karsinogen; Asetaldehida dapat merusak DNA, protein dan lipid melalui proses oksidasi.

m. Obesitas.

Obesitas dapat meningkatkan risiko KKR lebih tinggi pada pria, dibandingkan wanita. Kelebihan berat badan dapat mempengaruhi risiko kanker melalui sejumlah mekanisme, beberapa di antaranya mungkin spesifik untuk jenis kanker tertentu. Kelebihan lemak tubuh bisa mempengaruhi fungsi sistem imun dan inflamasi, kadar hormon tertentu, seperti insulin dan estrogen, Faktor-faktor yang mengatur pertumbuhan sel, seperti insulin-like growth factor-1 (IGF-1), serta protein yang mengatur bagaimana tubuh menggunakan hormone tertentu.

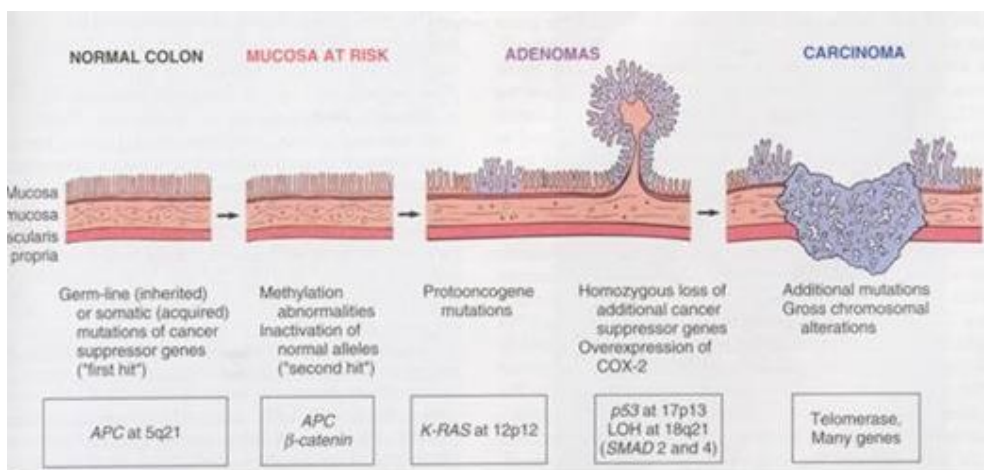
n. Bakteri.

Bakteri usus khususnya bakteri anaerob, dapat melakukan dekonjugasi garam empedu dan dapat memetabolisme asam empedu menjadi karsinogen.

Dibawah ini penjelasan mengenai beberapa faktor risiko terjadinya kanker kolorektal:

1. Polip

Telah diketahui bahwa polip di kolon dan rektum mempunyai potensi untuk menjadi kanker kolorektal. Evolusi dari kanker itu sendiri merupakan sebuah proses yang bertahap, dimana proses dimulai dari hiperplasia sel mukosa, pembentukan adenoma, perkembangan dari displasia menuju transformasi maligna dan kanker yang invasif. Aktifasi onkogen, inaktivasi gen yang mensupresi tumor, dan delesi kromosomal memungkinkan perkembangan dari formasi adenoma, perkembangan dan peningkatan displasia menjadi karsinoma maupun karsinoma invasif.



Gambar 13. Adenoma Carcinoma Sequences

Ada tiga kelompok utama gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel yaitu proto-onkogen, gen penekan kanker (*tumor suppressor gene* = TSG), dan *gatekeeper gene*. Proto-onkogen menstimulasi dan meregulasi pertumbuhan dan pembelahan sel. TSG 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 mempertahankan integritas genomik

dengan mendeteksi kesalahan pada genom dan memperbaikinya. Mutasi pada gen-gen ini karena berbagai faktor membuka peluang terbentuknya kanker.

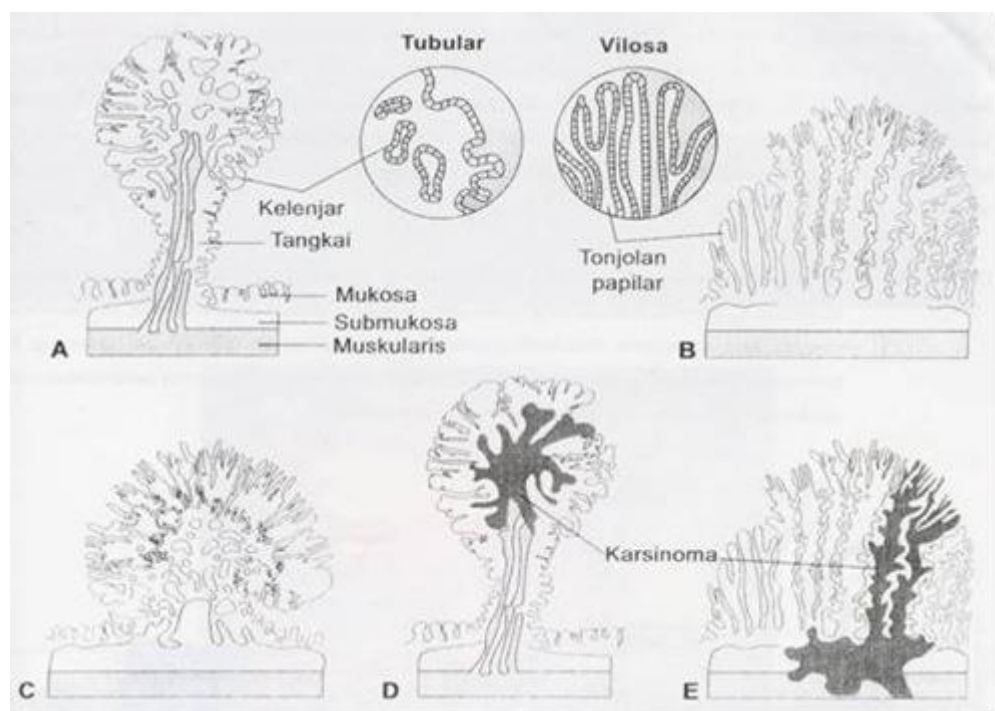
Pada keadaan normal, pertumbuhan sel akan terjadi sesuai dengan kebutuhan melalui siklus sel normal yang dikendalikan secara terpadu oleh fungsi proto-onkogen, TSG, dan gen *gatekeeper* secara seimbang. Jika terjadi ketidakseimbangan fungsi ketiga gen ini, atau salah satu tidak berfungsi dengan baik karena mutasi, maka keadaan ini akan menyebabkan 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 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.

Secara histologis polip diklasifikasikan sebagai neoplastik dan non neoplastik. Non neoplastik polip tidak berpotensi maligna, yang termasuk polip non neoplastik yaitu polip hiperplastik, *mukous retention polip*, hamartoma (juvenile polip), limfoid aggregate dan inflamatory polip.

Neoplastik polip atau adenomatous polip berpotensi berdegenerasi maligna; berdasarkan WHO diklasifikasikan sebagai tubular adenoma, tubulovillous adenoma dan villous adenoma. Tujuh puluh persen polip berupa adenomatous, dimana 75%-85% tubular adenoma, 10%-25% tubulovillous adenoma dan villous adenoma kurang dari 5%.

Displasia dapat dikategorikan menjadi *low* atau *high grade*. Enam persen dari adenomatous polip berupa high grade displasia dan 5% didalamnya berupa invasif karsinoma

pada saat terdiagnosa. Potensi malignansi dari adenoma berkorelasi dengan besarnya polip, tingkat displasia, dan umur. Polip yang diameternya lebih besar dari 1 cm, mengalami displasia berat dan secara histologi tergolong sebagai villous adenoma dihubungkan dengan risiko tinggi untuk menjadi kanker kolorektal. Polip yang berukuran kecil (<1 cm) tidak berhubungan dengan peningkatan timbulnya kanker kolorektal. Insiden kanker meningkat dari 2,5 sampai 4 kali lipat jika polip lebih besar dari 1 cm, dan 5-7 kali lipat pada pasien yang mempunyai multipel polip. Dari penelitian didapatkan bahwa polip yang lebih besar dari 1 cm jika tidak ditangani menunjukkan risiko menjadi kanker sebesar 2,5% pada 5 tahun, 8% pada 10 tahun dan 24% pada 20 tahun. Waktu yang dibutuhkan untuk menjadi malignansi tergantung beratnya derajat displasia. Tiga koma lima tahun untuk displasia sedang dan 11,5 tahun untuk atipia ringan.



Gambar 14. Polip neoplastik. (A) tubular adenoma, (B) villous adenoma, (C) tubulovillousadenoma, (D) karsinoma pada tangkai tubular adenoma, (E) karsinoma invasif yang muncul dari sebuah villous adenoma.

2. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Penyakit IBD dibedakan atas dua tipe yaitu kolitis ulseratif dan penyakit Crohn. Faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada patogenesis KKR pada IBD. Sebagian besar kasus KKR sporadis pada awalnya berasal dari adenoma (*adenoma-carcinoma cascade*) yang terkait dengan mutasi genetik yang unik. Kanker terkait IBD, bagaimanapun, dikaitkan dengan latar belakang genetik yang bervariasi. Mekanisme karsinogenesis kolitis ulseratif dengan KKR memerlukan penelitian lebih jauh, namun peradangan kronis dianggap sebagai mekanisme yang paling penting. Meskipun tiga jalur molekuler yang sama yang dikaitkan dengan karsinogenesis KKR sporadis [kehilangan heterozigositas (LOH), ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) dan CpG methylator phenotype (CIMP)] juga ditemukan pada neoplasma terkait colitis, namun waktu dan frekuensi beberapa perubahan genetik utama berbeda, hal ini diduga karena adanya mekanisme pemicu utama yang berbeda.

a. Kolitis ulseratif

Kolitis ulseratif merupakan faktor risiko yang jelas untuk kanker kolon, dimana faktor yang paling dihubungkan dengan kejadian kanker kolorektal adalah terkait dengan waktu dan luasnya kolitis ulseratif. Risiko berkembangnya kanker pada pasien ini berbanding terbalik dengan usia terkena kolitis dan berbanding lurus dengan keterlibatan dan keaktifan dari kolitis ulseratif. Risiko kumulatif adalah 2% pada 10 tahun, 8% pada 20 tahun, dan 18% pada 30 tahun. Strategi yang digunakan berdasarkan asumsi bahwa lesi displasia bisa dideteksi sebelum munculnya kanker yang invasif. Sebuah studi prospektif menyimpulkan bahwa kolektomi yang dilakukan dengan segera sangat penting untuk semua pasien yang didiagnosa dengan displasia yang berhubungan dengan massa atau lesi, yang paling penting dari analisis adalah memperlihatkan bahwa diagnosis displasia tidak menyingkirkan adanya kanker yang invasif. Diagnosis displasia mempunyai masalah

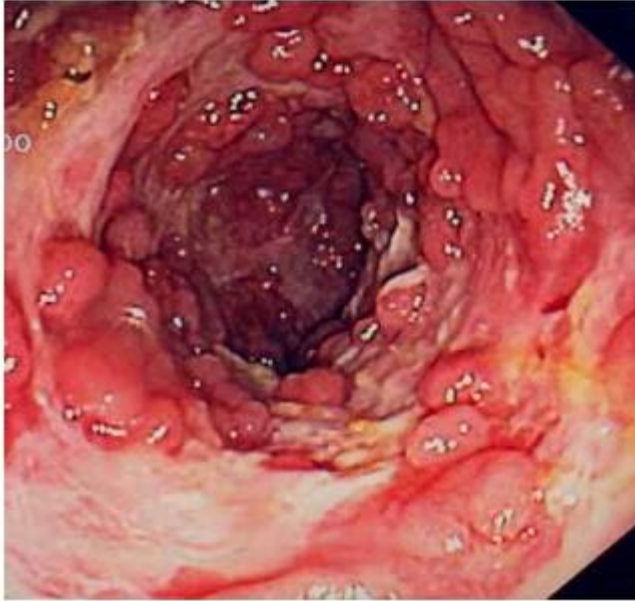
tersendiri pada pengumpulan sampling spesimen dan variasi perbedaan pendapat antara para ahli patologi anatomi.



Gambar 15. Kolitis ulseratif (<http://emedicine.medscape.com/article/2005396-overview#a7>)

b. Penyakit Crohn's

Pasien yang menderita penyakit Crohn's mempunyai risiko tinggi untuk menderita kanker kolorektal tetapi masih kurang jika dibandingkan dengan kolitis ulseratif. Weedon dkk, melaporkan kejadian KKR pada 8 dari 449 pasien dengan penyakit Crohn, atau sekitar 1,2% (yaitu, risiko 20 kali lebih besar dari populasi kontrol). Demikian pula, Gyde dkk, melaporkan peningkatan risiko KKR sekitar 4 kali lipat pada pasien dengan penyakit Crohn. Studi kohor penyakit Crohn yang diikuti lebih 2 dekade didapatkan 1% berkembang menjadi kanker dengan gambaran klinis KKR antara lain; riwayat penyakit Crohn yang lama, umumnya muncul lebih 20 tahun sebelum terjadinya kanker dan relatif usia muda.



Gambar 16. Penyakit Crohn's(<http://mcgillibd.ca/ibd/how-is-ibd-diagnosed>)

3. Faktor Genetik

Riwayat Keluarga

Sekitar 15% dari seluruh KKR muncul pada pasien dengan riwayat kanker kolorektal pada keluarga terdekat. Seseorang dengan keluarga terdekat yang mempunyai kanker kolorektal mempunyai kemungkinan untuk menderita kanker kolorektal dua kali lebih besar bila dibandingkan dengan seseorang yang tidak memiliki riwayat kanker kolorektal dalam keluarganya.

Kanker Kolorektal Hereditas

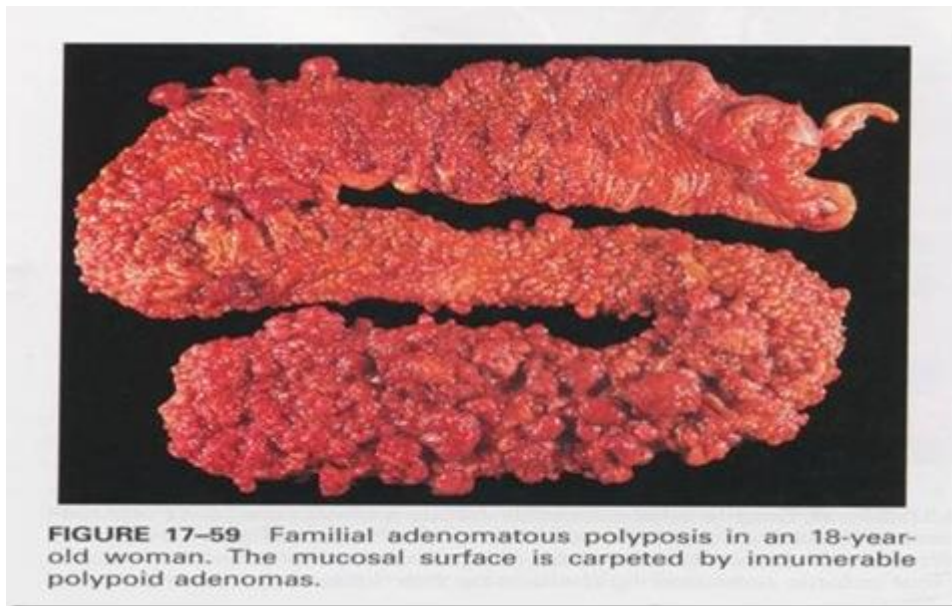
Abnormalitas genetik mampu memediasi progresi dari mukosa kolon normal menjadi mukosa kolon yang malignan. Langkah yang paling penting dalam menegakkan diagnosa dari sindrom kanker hereditas yaitu mengetahui riwayat kanker dalam keluarga. Mutasi sangat jarang terlihat pada adenoma yang lebih kecil dari 1 cm. Delesi allel pada kromosom 17p muncul pada tiga perempat (75%) dari seluruh KKR, dan delesi pada kromosom 5q muncul pada lebih dari sepertiga KKR dan adenoma yang besar. Dua sindrom yang utama yaitu *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary non polyposis colorectal cancer* (HNPCC), serta beberapa varian yang utama dari sindrom ini menyebabkan kanker

kolorektal telah dikenali karakternya. Kedua sindrom ini mempunyai predisposisi menuju kanker kolorektal melalui mekanisme yang berbeda.

Ada dua klasifikasi kanker kolorektal hereditas berdasarkan lokasi dominan yaitu distal dan proksimal. kanker kolorektal yang melibatkan usus distal lebih mungkin untuk memiliki DNA aneuploid, gen yang mengalami mutasi adalah gen adenomatosa poliposis coli (APC), p53, dan K-ras, dimana jenis kanker ini berperilaku lebih agresif. Kanker kolorektal pada bagian proksimal lebih mungkin untuk memiliki DNA diploid, memiliki ketidakstabilan mikrosatelit (*microsatellite instability/MSI*), terjadi mutasi pada gen MMR (*mismatch-repair*), jenis kanker ini berperilaku kurang agresif, seperti pada kanker hereditas nonpolyposis (HNPCC).

Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

Gen yang bertanggung jawab pada FAP yaitu gen *adenomatous polyposis coli* (APC) yang berlokasi pada kromosom 5q21. Adanya defek pada gen APC yang merupakan gen supresor tumor dapat memungkinkan pembentukan kanker kolorektal pada umur 40 sampai 50 tahun. Pada FAP yang telah berlangsung cukup lama, didapatkan polip yang sangat banyak. Skrining untuk polip harus dimulai pada saat usia muda.



Gambar 17. Familial Adenomatous Poliposis

Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

Pola autosomal dominan dari HNPCC termasuk lynch's sindrom I dan II. Herediter nonpolyposis kanker kolorektal juga disebut sebagai sindrom Lynch, adalah penyakit herediter yang dapat meningkatkan resiko terjadinya KKR. Beberapa generasi mengalami kanker kolorektal pada usia dini (sekitar 45 tahun) dengan dominasi kanker kolorektal sisi kanan (sekitar 70 persen proksimal ke fleksura lienalis). Abnormalitas genetik ini terdapat pada mekanisme *mismatch repair* yang bertanggung jawab pada terjadinya *mikrosatellite instability*. Karsinogenesis dapat muncul pada HNPCC, pada keadaan ini adenoma kolon yang berukuran kecil dapat menjadi karsinoma dalam 2-3 tahun, bila dibandingkan dengan proses pada rata-rata kanker kolorektal yang membutuhkan waktu 8-10 tahun. Apabila Kriteria Amsterdam digunakan untuk menentukan proporsi dari kanker kolorektal yang dikarenakan HNPCC, estimasi keakurasiannya sekitar 1-6 %.

Mutasi gen spesifik pada kromosom 2 dan 3, dikenal sebagai hMSH2, hMLH1, hPMS1 dan hPMS2, telah dihubungkan dengan HNPCC. Sembilan puluh persen dari seluruh mutasi gen yang teridentifikasi adalah MLH1 dan MSH2. Pemeriksaan imunohistokimia

dapat digunakan untuk menentukan apakah kanker bermanifestasi pada MSI dan kemudian pasien yang tidak mempunyai ekspresi gen harus menjalani germ line testing untuk selanjutnya melakukan konseling yang tepat pada anggota keluarga. Pasien dengan HNPCC mempunyai kecenderungan untuk menderita kanker kolorektal pada umur yang sangat muda, dan screening harus dimulai pada umur 20 tahun atau lebih dini 5 tahun dari umur anggota keluarga yang pertama kali terdiagnosa kanker kolorektal yang berhubungan HNPCC. Angka rata-rata pasien dengan HNPCC yang didiagnosa menderita kanker kolorektal pada umur 44 tahun, dibandingkan dengan pasien kontrol yang menderita kanker kolorektal pada umur 68 tahun. Prognosis dari pasien HNPCC terlihat lebih baik daripada pasien dengan KKR sporadik.

4. Diet

Orang dengan diet tinggi lemak, tinggi kalori, daging dan diet rendah serat berkemungkinan besar untuk menderita kanker kolorektal, meskipun terdapat juga penelitian yang tidak menunjukkan adanya hubungan antara serat dan kanker kolorektal. Mengonsumsi daging merah baik yang diolah sendiri maupun olahan pabrik yang berbahan daging merah sangat potensial terkena kanker usus . Orang yang sering menyantap daging merah telah terbukti berisiko menderita penyakit kanker, hal ini sudah dibuktikan oleh serangkaian riset, antara lain dilakukan oleh American Institute for Cancer Research (AICR) dan world Cancer Fund. Konsumsi setiap 100 gm daging merah perhari resiko 17% menderita kanker dibandingkan mereka yang tidak mengonsumsi daging merah.

Ada dua hipotesis yang menjelaskan mekanisme hubungan antara diet dan resiko kanker kolorektal. Salah satu teori yang dapat menjelaskan adalah dari bukti epidemiologi adanya hubungan antara resistensi insulin dengan adenoma dan kanker kolorektal.

Mekanismenya adalah mengonsumsi diet yang berenergi tinggi mengakibatkan terjadinya resistensi insulin diikuti dengan peningkatan level insulin, trigliserida dan asam lemak tak jenuh pada sirkulasi. Faktor sirkulasi ini mengarah pada sel epitel kolon untuk menstimulasi proliferasi dan juga memperlihatkan kaitannya dengan oksigen reaktif. Pemaparan jangka panjang hal tersebut dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker kolorektal. Hal lain yang dapat menjelaskan adalah dari identifikasi berkelanjutan secara *experimental* terhadap *agent* yang secara signifikan menghambat karsinogenesis kolon. Dari pengamatan tersebut dapat disimpulkan mekanismenya, yaitu hilangnya fungsi pertahanan lokal epitel yang disebabkan oleh kegagalan diferensiasi dari daerah yang lemah akibat terpapar toksin yang tak dapat dikenali dan adanya respon inflamasi lokal, karakteristik ini didapat dari bukti teraktifasinya enzim COX-2 dan stres oksidatif dengan lepasnya mediator oksigen reaktif. Hasil dari proliferasi lokal dan mutagenesis dapat meningkatkan resiko terjadinya adenoma dan *aberrant crypt foci*. Kedua mekanisme tersebut, misalnya resistensi insulin yang berperan melalui tubuh dan kegagalan pertahanan lokal epitel yang berperan secara lokal, dapat menjelaskan hubungan antara diet dan risiko kanker kolorektal.

Kandungan dari mikronutrien dan makronutrien berhubungan dengan kanker kolorektal. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa lemak hewani terutama dari sumber daging merah berpengaruh pada kejadian kanker kolorektal. Penelitian pada binatang yang diberi diet tinggi lemak meningkatkan proliferasi kolonosit dan pembentukan tumor. Pada percobaan terhadap hewan, pembatasan asupan energi telah menurunkan perkembangan kanker. Sebaliknya, masyarakat yang mengonsumsi ikan laut memiliki insiden kanker kolorektal yang rendah.

Transformasi sel tampaknya juga dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi empedu dalam kolon dan ini telah diketahui sebagai promotor kanker. Lagi pula masyarakat dengan konsumsi serat rendah disertai dengan insiden kanker kolon yang tinggi. Diet folat tinggi

berhubungan dengan resiko mendapat kanker kolorektal yang lebih rendah. Meskipun antioksidan seperti vitamin A, E, dan C dianggap dapat menurunkan resiko kanker, namun sebuah penelitian prospektif gagal membuktikan penurunan insiden polip pada kelompok yang mendapat suplemen vitamin tersebut.

Sejumlah bukti menunjukkan bahwa lingkungan berperan penting dalam kejadian kanker kolorektal. Resiko mendapat kanker kolorektal meningkat pada masyarakat yang bermigrasi dari wilayah dengan insiden kanker kolorektal yang rendah ke wilayah insidens yang lebih tinggi. Hal ini menambah bukti bahwa lingkungan dengan perbedaan pola makanan berpengaruh pada karsinogenesis

4. Gaya Hidup

Banyak penelitian membuktikan bahwa merokok akan meningkatkan resiko terjadinya kanker termasuk kanker kolorektal. Tembakau yang terbakar menghasilkan banyak senyawa genotoksik, termasuk hidrokarbon aromatik polynuclear, amina heterosiklik, nitrosamin, dan amina aromatik. Karsinogen dari tembakau mencapai mukosa kolorektal baik melalui saluran pencernaan atau sistem sirkulasi dan mungkin bisa merusak atau mengubah ekspresi gen penting yang terkait kanker. Dua puluh satu dari 22 studi menemukan bahwa merokok jangka panjang akan meningkatkan 2-3 kali lipat risiko adenoma kolorektal. Pria dan wanita yang merokok kurang dari 20 tahun mempunyai risiko tiga kali terjadinya adenokarsinoma yang kecil, tapi tidak untuk yang besar. Sedangkan merokok lebih dari 20 tahun berhubungan dengan risiko dua setengah kali untuk menderita adenomakarsinoma yang berukuran besar. Diperkirakan 5000-7000 kematian karena kanker kolorektal di Amerika dihubungkan dengan pemakaian rokok.

Konsumsi alkohol juga menunjukkan hubungan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Keseringan minum alkohol meningkatkan 2-3 kali lipat kejadian kanker kolon.

Dilaporkan bahwa acetaldehid dapat bereaksi dengan berbagai protein intraseluler dan ekstraseluler untuk membentuk produk kondensasi stabil dan tidak stabil. Beberapa protein yang terlibat dalam reaksi ini telah terbukti membentuk ikatan silang dengan acetaldehid, termasuk albumin, tubulin, hemoglobin, kolagen, dan sitokrom P-450IIE. Pembentukan protein-acetaldehid dapat menyebabkan kerusakan sel atau disfungsi melalui perubahan pada fungsi protein biologis atau yang memicu respon imun seluler. Telah dilaporkan bahwa alkohol dapat terlibat pada jalur karsinogenesis KKR yang ditunjukkan melalui mutasi K-ras tertentu.

Berbagai penelitian telah menunjukkan hubungan antara aktifitas, obesitas dan asupan energi dengan kanker kolorektal. Interaksi antara obesitas dan aktifitas fisik menunjukkan penekanan pada aktifitas prostaglandin intestinal yang berhubungan dengan risiko KKR. *The Nurses Health Study* telah menunjukkan hubungan terbalik antara aktifitas fisik dengan terjadinya adenoma yang dapat diartikan bahwa penurunan aktifitas fisik akan meningkatkan risiko terjadinya adenoma.

Usia

Proporsi dari semua kanker pada orang usia lanjut (≥ 65 tahun) pria dan wanita adalah 61% dan 56%. Kejadian kanker pada pria berusia lanjut hampir 7 kali dan pada wanita berusia lanjut sekitar 4 kali lipat bila dibandingkan dengan orang yang berusia lebih muda (30-64 tahun).

Usia merupakan faktor paling relevan yang mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada sebagian besar populasi. Risiko dari kanker kolorektal meningkat bersamaan dengan meningkatnya usia, terutama pada pria dan wanita usia 50 tahun atau lebih dan hanya 3% dari KKR muncul pada orang dengan usia dibawah 40 tahun. Terdapat 55% KKR pada usia ≥ 65 tahun.

Di Amerika, insidensi berdasarkan usia dibawah 20 tahun sebesar 0,0%, 20-34 tahun sebesar 0,9%, 35-44 tahun sebesar 3,5%, 45-54 tahun sebesar 10,9%, 55-64 tahun sebesar 17,6%, 65-74 tahun sebesar 25,9%, 75-84 tahun sebesar 28,8%, dan > 85 sebesar 12,3%. Di Indonesia insiden kanker kolorektal berbeda dengan di beberapa negara maju, data menunjukkan angka penderita kanker kolorektal di bawah 40 tahun mencapai hingga 35,26 %.

Proporsi orang yang berusia lanjut telah meningkat di berbagai negara beberapa dekade terakhir dan akan terus meningkat lebih jauh beberapa tahun mendatang. Tingkat harapan hidup di Indonesia pada saat kelahiran diperkirakan adalah 67,86 tahun untuk pria dan wanita. Peningkatan usia harapan hidup yang ada beserta populasi Indonesia yang menduduki peringkat 4 dunia akan menjadikan Indonesia pada tahun 1990-2025 akan mempunyai jumlah usia lanjut paling tinggi di dunia. Kanker pada usia lanjut di masa-masa yang akan datang merupakan masalah yang perlu ditangani dengan serius dikarenakan perubahan populasi penduduk dengan kelompok usia lanjut yang semakin banyak. Oleh karena itu sangat perlunya penggalakan penelitian mengenai pencegahan kanker dan perencanaan terapi pada orang yang berusia lanjut.

BAB V

LOKASI KANKER KOLOREKTAL

Embriologi usus besar berasal dari usus tengah dan usus belakang. Bagian traktus digestivus yang berasal dari usus tengah dimulai tepat di sebelah distal muara duktus biliaris ke dalam duodenum dan berakhir di dua pertiga proksimal kolon transversum. Bagian traktus digestivus yang embriologinya berasal dari usus tengah mendapatkan perdarahan yang berasal dari arteri mesenterika superior. Sepertiga distal kolon transversum, kolon desenden, kolon sigmoid, rektum dan bagian atas kanalis analis berasal dari usus belakang dan mendapatkan perdarahan dari arteri mesenterika inferior. Berdasarkan embriologi inilah kolon dapat dibagi menjadi 2, yaitu kolon kanan yang terdiri dari caecum, kolon asenden, fleksura hepatica dan 2/3 proksimal kolon transversum serta kolon kiri yang terdiri dari 1/3 distal kolon transversum, fleksura lienalis, kolon desenden, kolon sigmoid dan rektum.

Menurut lokasi, KKR dapat diklasifikasikan menjadi kanker kolon kanan dan kanker kolon kiri. Lokasi tumor pada KKR mempengaruhi gejala klinis pada pasien. Dilaporkan bahwa dua pertiga dari KKR muncul pada kolon kiri dan sepertiga muncul pada kolon kanan. Sebagian besar terdapat di rektum (51,6%), diikuti oleh kolon sigmoid (18,8%), kolon desenden (8,6%), kolon transversum (8,06%), kolon asenden (7,8%), dan multifokal (0,28%). Data dari kanker statistik di Amerika Serikat terlihat bahwa sekitar 60% dari KKR ditemukan pada rektum, hal ini juga terlihat di China yaitu sekitar 80% dari KKR ditemukan di rektum. 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.

BAB VI

STADIUM KANKER KOLOREKTAL

Stadium karsinoma kolorektal merupakan salah satu faktor yang penting untuk menentukan prognosis yang dihubungkan dengan dalamnya penetrasi tumor ke dinding kolon, keterlibatan kelenjar getah bening regional atau adanya metastasis jauh. Semua variabel tersebut digabung dan ditentukan dalam sistem *staging Dukes* dan diaplikasi dalam metode klasifikasi TNM oleh AJCC (*American Joint Committee of Cancer*).

a. Berdasarkan klasifikasi Dukes (1932)

Stadium A : tumor terbatas pada lapisan mukosa

Stadium B1 : tumor invasi sampai lapisan muskularis propria

Stadium B2 : tumor invasi menembus lapisan muskularis propria

Stadium C1 : Tumor B1 dan ditemukan anak sebar pada kelenjar getah bening

Stadium C2 : Tumor B2 dan ditemukan anak sebar pada kelenjar getah bening

Stadium D : Metastase jauh

b. Kalasifikasi TNM oleh *American Joint Committee of Cancer*(AJCC).

T (tumor) adalah invasi lokal tumor ke jaringan sekitarnya, N (nodul) adalah metastasus tumor ke limfonodus dan M (metastasis) adalah metastasis tumor ke organ lain.

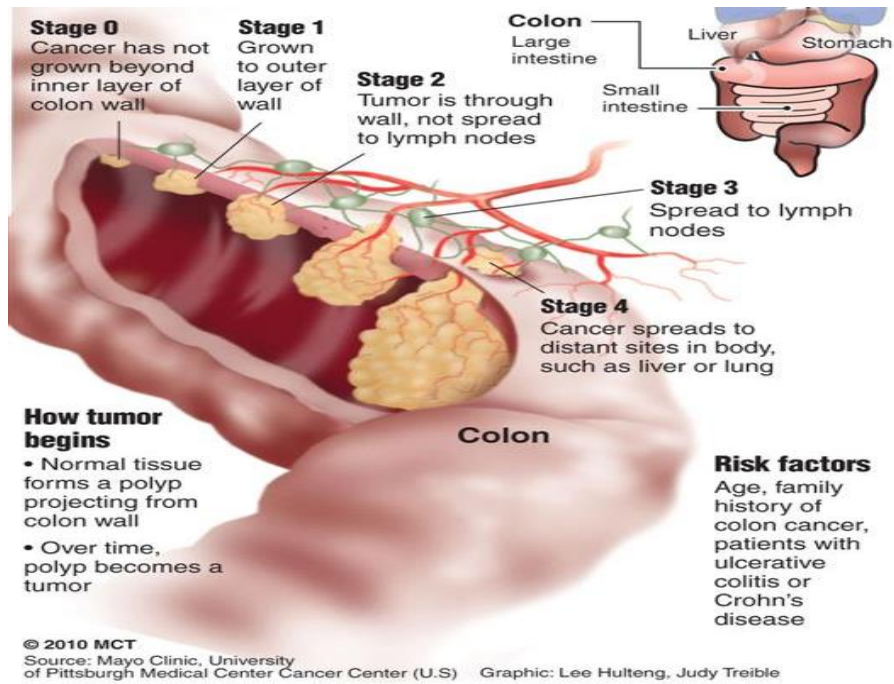
Klasifikasi stadium TNM berdasarkan AJCC, 2009

T_x	Tumor primer yang tidak dapat dinilai
T₀	Tidak ada tumor primer
T_{is}	Karsinoma in situ (mukosa), intraepitel atau invasi ke lamina propria
T₁	Tumor menginvasi submucosa
T₂	Tumor menginvasi muskularis mukosa
T₃	Tumor menginvasi muskularis propria ke dalam jaringan perikolorektal
T_{4a}	Tumor penetrasi ke permukaan peritoneum visceral

T_{4b}	Tumor menginvasi organ/struktur lain
N_x	Kelenjar limfe regional tidak dapat ditentukan
N₀	Tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional
N₁	Metastasis ke 1-3 kelenjar limfe regional
N₂	Metastasis ke ≥ 4 kelenjar limfe regional
N_{2a}	Metastasis ke 4-6 kelenjar limfe regional
N_{2b}	Metastasis ke ≥ 7 kelenjar limfe regional
M₀	Tidak ada metastasis jauh
M₁	Metastasis jauh
M_{1a}	Metastasis jauh terbatas pada 1 lokasi/organ
M_{1b}	Metastasis jauh ≥ 1 lokasi/organ atau peritoneum

Stadium berdasarkan klasifikasi TNM adalah sebagai berikut:

Stadium 0	: T is N0 M0
Stadium 1A	: T1 N0 M0
Stadium 1 B	: T2 N0 M0
Stadium II A	: T3 N0 M0
Stadium II B	: T4 N0 M0
Stadium III A	: Semua T N1 M0
Stadium III B	: Semua T, N2, M0
Stadium IV	: Semua T, Semua N, M1



Gambar 18: Stadium kanker kolorektal

BAB VII

METASTASIS KANKER KOLOREKTAL

Penyebab utama kematian pada KKR adalah akibat adanya metastasis. Terjadinya metastasis melibatkan interaksi yang sangat kompleks antar sel tumor sendiri dengan matriks ekstraselluler, membrana basalis, dan reseptor pada endotel vaskuler serta sel imun tubuh. Selain hal tersebut, metastasis juga dipengaruhi oleh topografi anatomi dan tempat sel bermetastasis. Walaupun topografi anatomi sangat berperan, namun masih banyak hal yang tidak dapat dijelaskan pada terjadinya metastasis. Metastasis KKR dapat terjadi melalui proses invasi langsung, transperitoneal, hematogen dan limfogen. Konsep dasar terjadinya metastasis diawali oleh proses terlepasnya sel-sel tumor dari kelompoknya (*detachment*) yang disertai oleh rusaknya *adhesion molecule* sehingga sel tumor dapat menembus matrix extracellular (ECM) yang berada di sekitar sel tumor yang selanjutnya proses metastasis akan dipengaruhi oleh adanya pelepasan *angiogenic growth factors*, pelepasan *lymphangiogenic growth factors*, dan juga adanya pengaruh faktor mekanik, pelepasan enzim proteolitik serta motilitas sel kanker. Penelitian membuktikan bahwa pada KKR terjadi disfungsi *epithelial cadherin (E-cadherin)* yang merupakan *adhesion molecule* yang menyebabkan terjadinya peregangan antar sel-sel tumor primer. Lebih jauh dilaporkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi marker-marker angiogenesis dan limfangiogenesis pada KKR.

Kebanyakan pasien KKR dengan metastasis juga terjadi metastase ke hepar. Metastasi dapat terjadi melalui rute vena mesenterial, vena kolika atau vena mesenterika inferior dan vena porta, sel-sel kanker akhirnya sampai ke hepar. Aliran limfe berjalan melalui saluran limfe di mesenterium yang berada di sepanjang arteri dan vena. Di dalam mesenterium kebanyakan metastase kelenjar limfe terdapat di sepanjang aorta. Penyebaran dapat juga terjadi di dalam rongga peritoneum karena sel-sel tumor yang tumbuh menembus sampai di serosa terlepas dan melekat pada peritoneum dan bertumbuh lanjut.

Tiga mekanisme terjadinya metastasis yaitu melalui invasi lokal, angiogenesis dan lymphangiogenesis. Satu faktor prognostik terpenting pada KKR adalah penyebaran (stadium) tumor pada saat diagnosis ditetapkan yang sekaligus penting untuk penentuan tindakan yang akan diambil. Lebih jauh, prognosis buruk KKR dihubungkan dengan adanya penyebaran ke limfonodus jika dibandingkan bila penyebaran hanya terbatas pada dinding kolon. Dengan adanya metastasis ke limfonodus, *5-years survival* akan menurun dari 90% ke 60%, mendukung bahwa hal tersebut sangat mempengaruhi prognosis KKR. Metastasis ke limfonodus regional ditemukan pada 40-70% kasus pada saat direseksi. Invasi ke pembuluh darah vena ditemukan pada lebih 60% kasus. Metastasis sering ke hepar, cavum peritoneum, paru-paru, diikuti kelenjar adrenal, ovarium dan tulang. Metastasis ke otak sangat jarang karena jalur limfatik dan vena dari rektum menuju vena cava inferior maka metastasis kanker rektum lebih sering muncul pertama kali di paru-paru. Berbeda dengan kolon dimana jalur limfatik dan vena menuju vena porta maka metastasis kanker kolon pertama kali paling sering di hepar.

Angiogenesis sangat berperan pada pertumbuhan KKR dan metastasis. Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang berasal dari pembuluh darah setempat yang ada disekitar tumor melalui mekanisme *sprouting*. Angiogenesis memungkinkan pertumbuhan tumor dan metastasis melalui tersedianya nutrisi dan oksigen untuk sel tumor dan jaringan sekitarnya, dan juga sarana dimana sel dapat lepas dari tumor primernya dan melalui aliran darah akan bermetastasis ketempat yang lebih jauh. Dilaporkan bahwa pertumbuhan tumor dan metastasis sangat tergantung pada tumor angiogenesis, dimana tumor tidak dapat bertumbuh lebih dari 1-2 mm dalam diameter tanpa adanya angiogenesis dan dilaporkan pula bahwa peningkatan tumor angiogenesis dihubungkan dengan prognosis buruk

BAB VIII

KLASIFIKASI BERDASARKAN GAMBARAN MAKROSKOPIK

Berdasarkan *Japanese Classification of Colorectal Carcinoma*, tipe kanker kolorektal berdasarkan gambaran makroskopik dibagi atas:

Tipe 0 : Superfisial, tumor datar (flat) dengan atau tanpa elevasi atau depresi minimal

0-I : Tipe Protruded (tipe 0-Ip: pedunculated, 0-Isp: semipedunculated, tipe 0-Is: sessile)

0-II : Tipe Superfisial (tipe 0-IIa: elevasi superficial, 0-IIb: tipe flat superficial, 0-IIc : Tipe depresi Superficial)

0-III : *Excavated type*

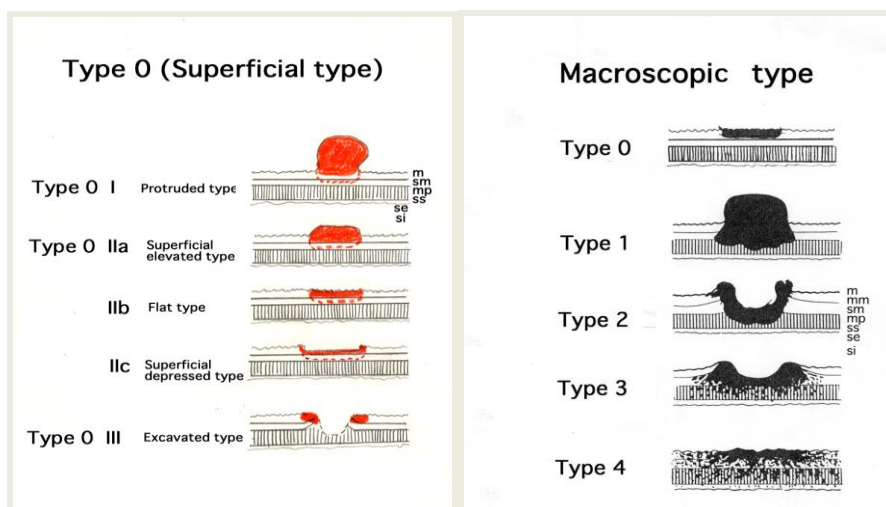
Tipe 1 : Protuberant

Tipe 2 : Ulcerasi dengan batas yang jelas

Tipe 3 : Ulcerasi dengan infiltrasi

Tipe 4 : Difus infiltrasi

Tipe 5 : Tidak dapat diklasifikasikan (*Unclassified type*)



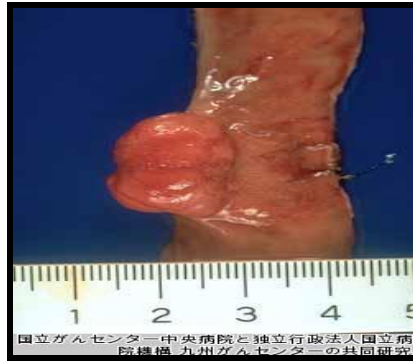
Gambar 19. Klasifikasi kanker kolorektal berdasarkan gambaran makroskopik (*Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 1st ed, Kanehara, 1997, Tokyo*)

Berikut beberapa contoh tipe gambaran makroskopik KKR yang dikutip dari buku *Japanese*

Classificaton of Colorectal Carcinoma:



Gambar 20.1. Tipe 0-Ip: pedunculated



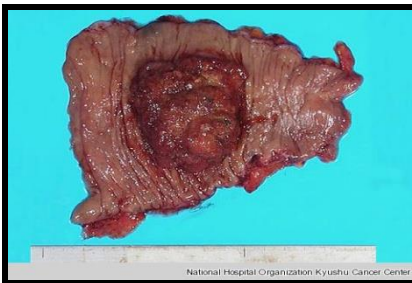
Gambar 20.2. Tipe 0-Isp: semipedunculated



Gambar 20.3. Tipe 0-Is: sessile



Gambar 20.4. Tipe 0-IIa : elevasi superficial



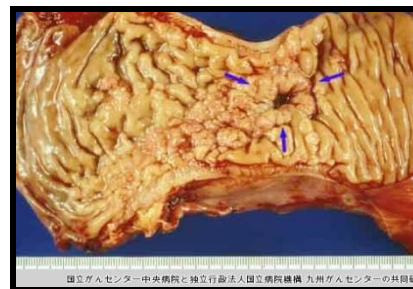
Gambar 20.5. Tipe 1: Protuberant



Gambar 20.6. Tipe 2:Ulcerasi dengan batas yang jelas



Gambar 20.7. Tipe 3: Ulcerasi dengan infiltrasi



Gambar 20.8. Tipe 4: Infiltrasi difus

BAB IX

KLASIFIKASI BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI

Menurut *American Cancer Society*, jenis-jenis kanker yang dapat terjadi pada kolon dan rektum yakni sebagai berikut :

1. Adenokarsinoma. Lebih dari 95% kanker kolorektal adalah tipe adenokarsinoma. Umumnya, adenokarsinoma berkembang dari adenoma yang menetap. Secara mikroskopik, adenokarsinoma dapat muncul dalam bentuk signet ring adenokarsinoma (ditemukan mucin intrasitoplasmik >50%) atau mucinous adenokarsinoma (bila komponen mucinosum >50%).
2. Karsinoid tumor, merupakan jenis tumor yang berkembang dari sel *Kulchitsky (enterochromaffin cell)* yang memproduksi hormon pada dinding usus yaitu 5-*hidroksitriptamin*. Umumnya asimtomatik pada rektum dan apendiks, dan jarang metastasis.
3. Gastrointestinal stromal tumor (GISTs), tumor yang berasal dari sel spesifik pada dinding kolon disebut *intestinal cells of Cajal*.
4. Limfoma, tumor dari sel imun yang berawal dari limfonodus, namun dapat juga terbentuk dari kolon, rektum, atau organ lain.
5. Sarkoma, merupakan jenis tumor yang bermula dari pembuluh darah, otot dan jaringan ikat dinding kolon dan rektum (*American Cancer Society, 2014*).

Sedangkan menurut WHO, tumor pada kolon dan rektum dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

a. Tumor Epitel

1. Adenoma
2. Neoplasia intraepitel terkait penyakit inflamasi kronik

3. Karsinoma :

- Adenokarsinoma
- Karsinoma adenoskuamosa
- Adenokarsinoma Mucinosum
- Karsinoma signet ring sel
- Karsinoma sel skuamosa
- Karsinoma medulare
- Karsinoma yang tidak diferensiasi

4. Karsinoid (neoplasma endokrin diferensiasi baik)

5. Karsinoid-adenokarsinoma campuran

6. Tumor epitel yang tidak dapat diklasifikasikan

b. Tumor non-epitel

1. Lipoma

2. Leiomioma

3. Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

4. Leiomiosarkoma

5. Angiosarkoma

6. Sarkoma kaposi

7. Melanoma maligna

8. Limfoma maligna

9. Tumor non-epitel yang tidak dapat diklasifikasikan

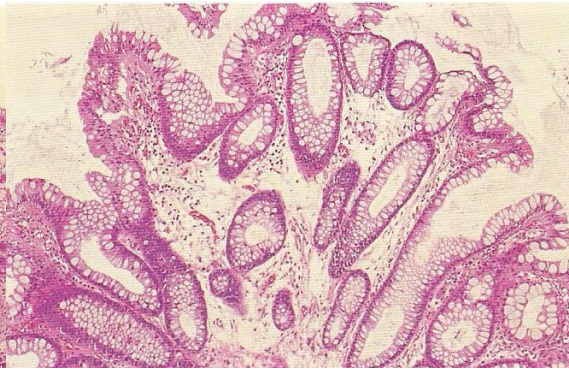
c. Tumor sekunder

d. Polip (Bosman et.al, 2010)

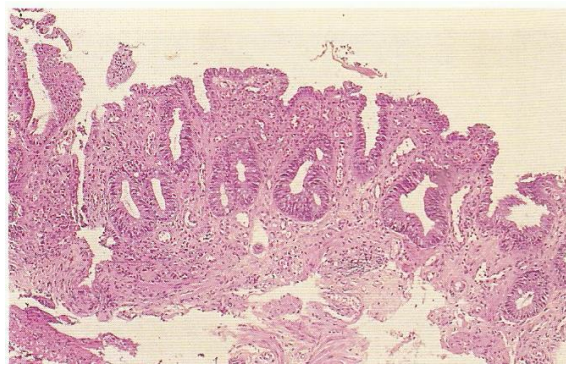
Berikut beberapa gambaran histopatologi kanker kolorektal yang dikutip dari buku *Japanese Classification of Colorectal Carcinoma*



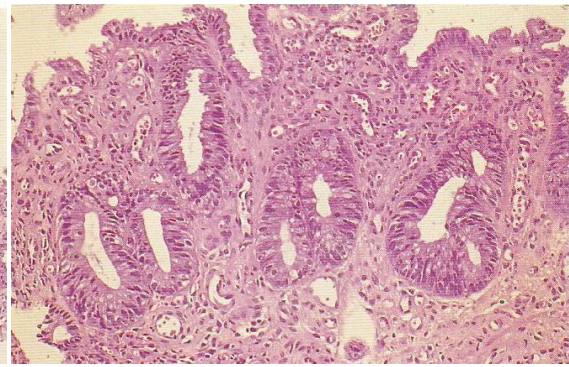
Gambar 21.1. Normal mukosa kolon



Gambar 21.2. Hiperplastik mukosa tanpa atipia



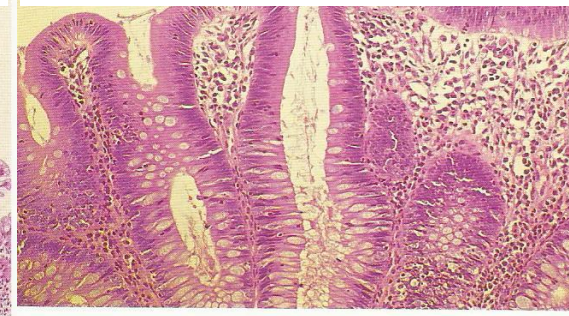
Gambar 21.3. Regeneratif/Inflamasi mukosa dengan atipia



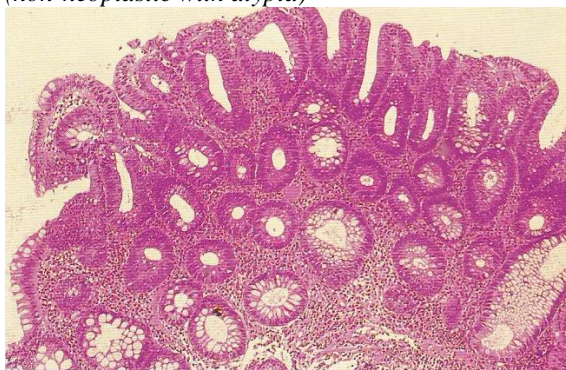
Gambar 21.4. Regeneratif/Inflamasi mukosa dengan atipia



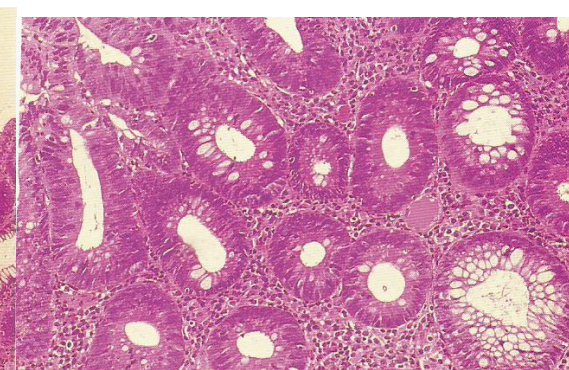
Gambar 21.5. Hiperplastik polip dengan atipia ringan (*non-neoplastic with atypia*)



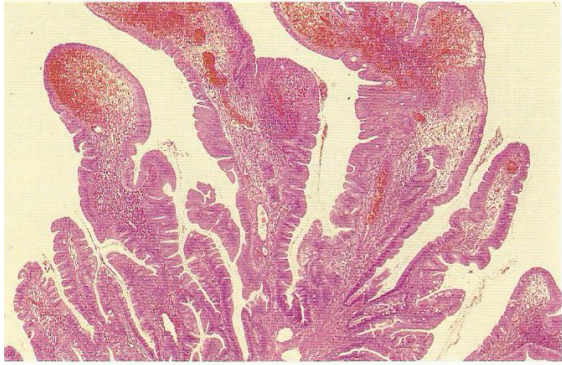
Gambar 21.6. Lesi neoplastik dengan atipia ringan



Gambar 21.7. Tubular adenoma dengan atipia moderat



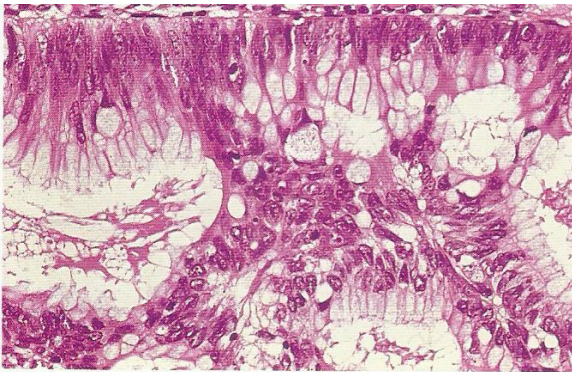
Gambar 21.8. Tubular adenoma dengan atipia moderat



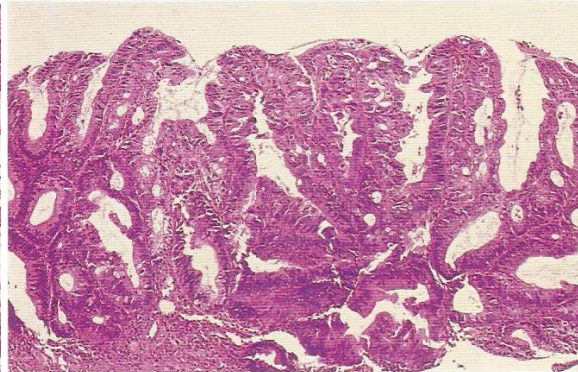
Gambar 21.9. *Serrated adenoma*



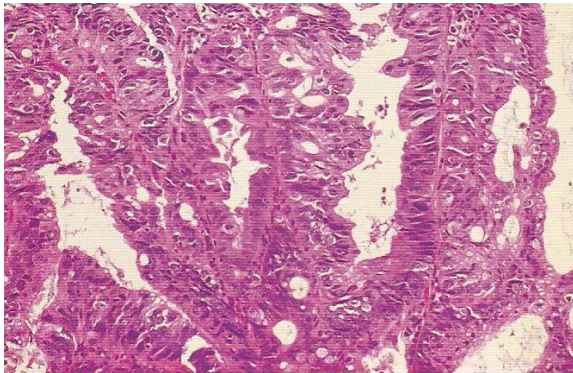
Gambar 21.10. Tubular adenoma dengan atipia berat



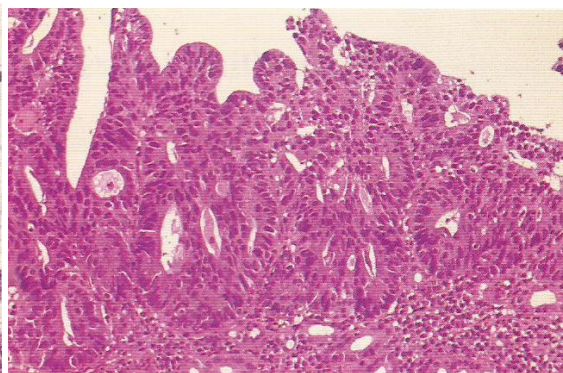
Gambar 21.11. Lesi neoplastik dengan atipia berat



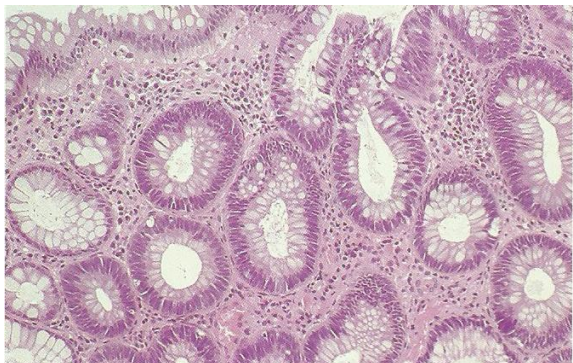
Gambar 21.12. Adenokarsinoma diferensiasi baik



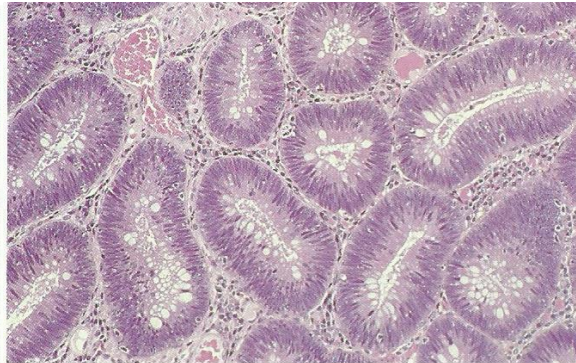
Gambar 21.13. Adenokarsinoma diferensiasi baik



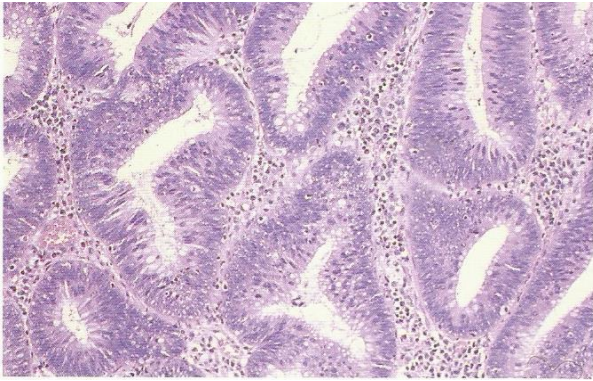
Gambar 21.14. Adenokarsinoma diferensiasi sedang



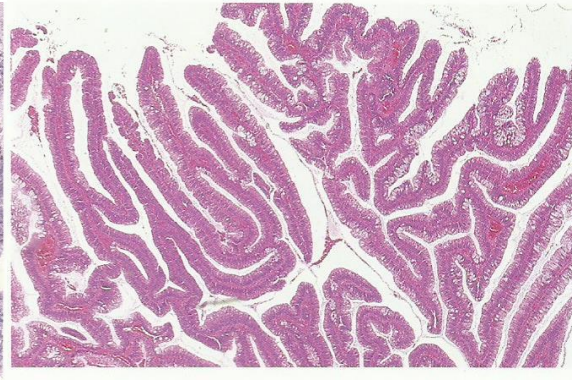
Gambar 21.15. Tubular adenoma (*slight atypia*)



Gambar 21.16. Tubular adenoma (*Moderate atypia*)



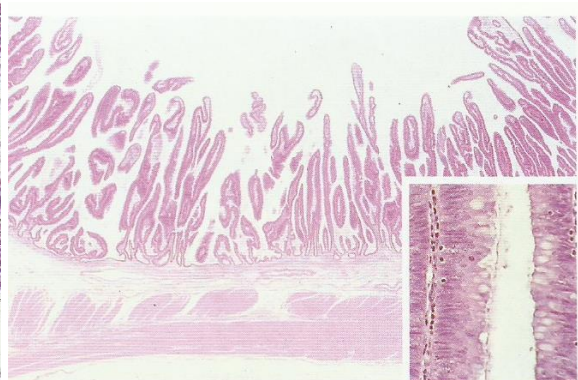
Gambar 21.17. Tubular adenoma (*severe atypia*)



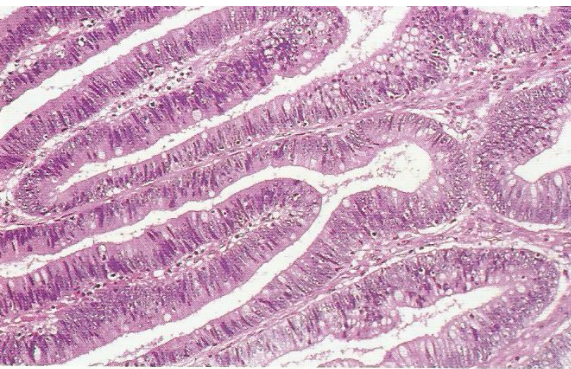
Gambar 21.18. Tubulovillous adenoma



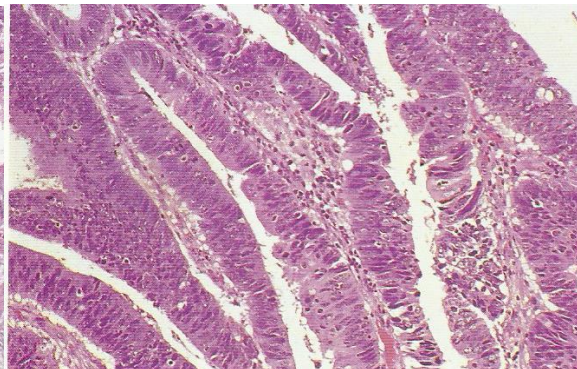
Gambar 21.19. Tubulovillous adenoma



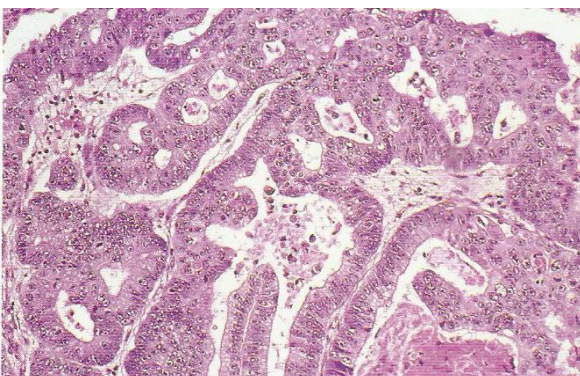
Gambar 21.20. Tubulovillous adenoma



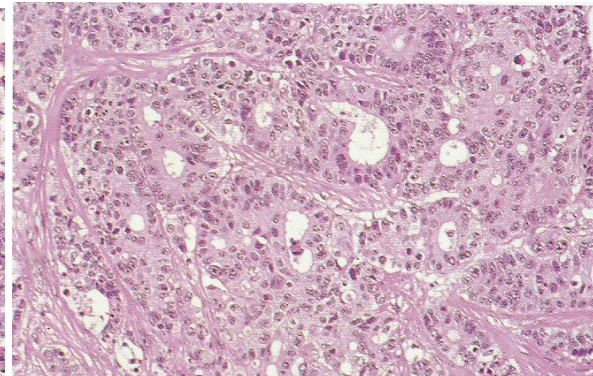
Gambar 21.21. Adenokarsinoma diferensiasi baik



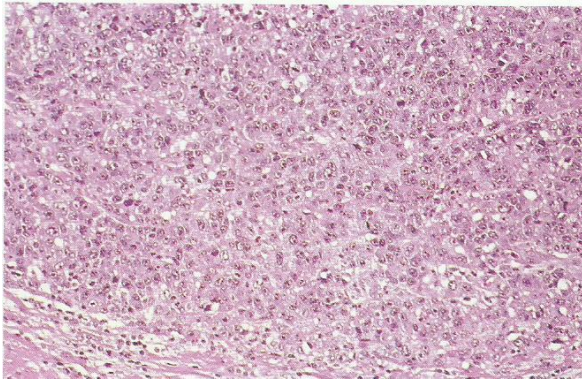
Gambar 21.22. Adenokarsinoma diferensiasi baik



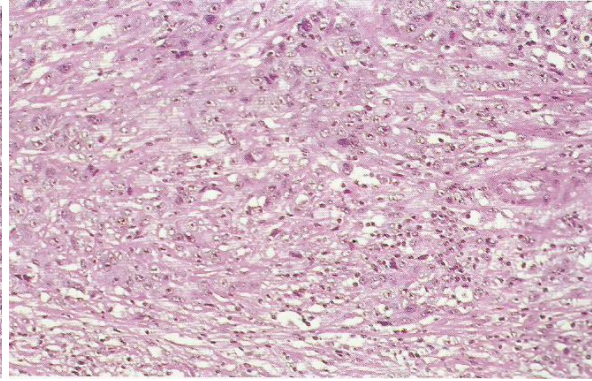
Gambar 21.23. Adenokarsinoma diferensiasi baik



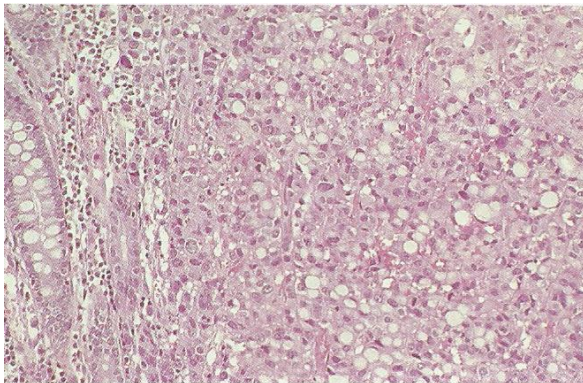
Gambar 21.24. Adenokarsinoma diferensiasi sedang



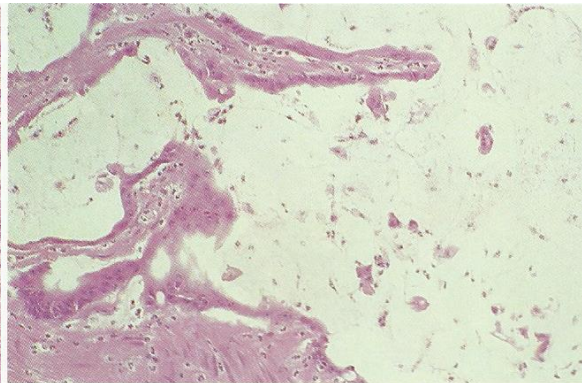
Gambar 21.25. Adenokarsinoma diferensiasi buruk



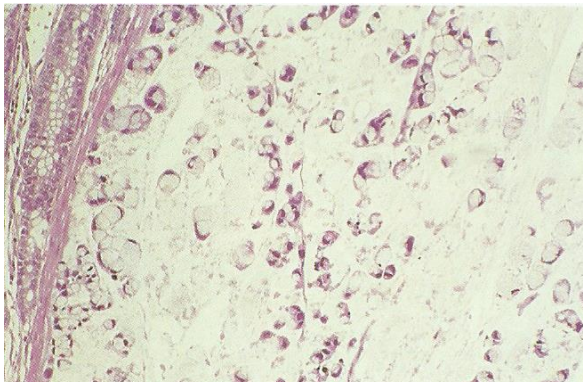
Gambar 21.26. Adenokarsinoma diferensiasi buruk



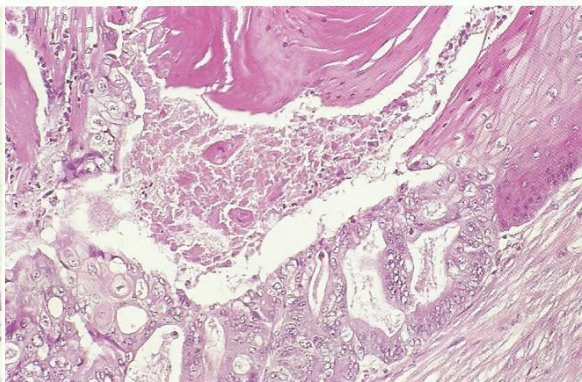
Gambar 21.27. *Signet-ring cell carcinoma*



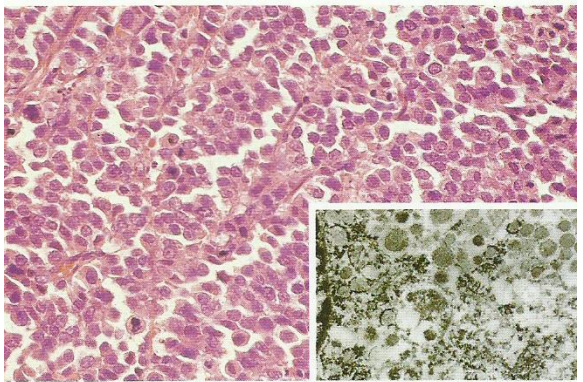
Gambar 21.28. Adenokarsinoma Musinosum



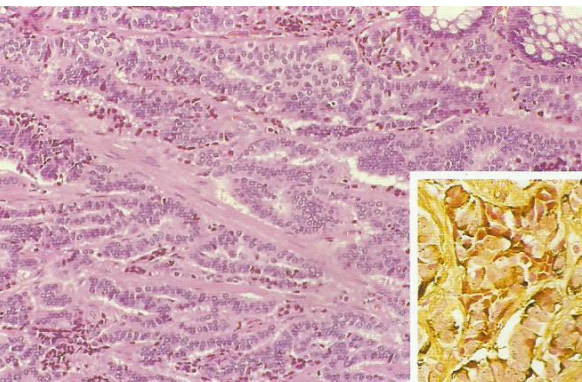
Gambar 21.29. Adenokarsinoma Musinosum



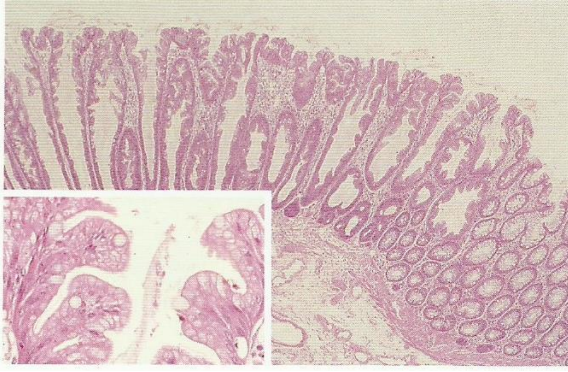
Gambar 21.30. Karsinoma Adenoskuamosa



Gambar 21.31. *Endocrine cell carcinoma/ Small-cell* (dengan EM tampak granula endokrin)



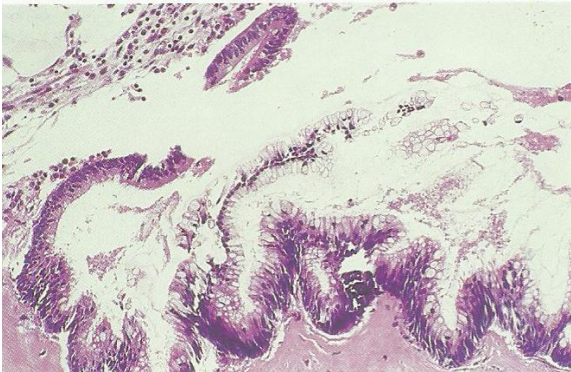
Gambar 21.32. Tumor Karsinoid pada rektum (pewarnaan Grimelius argyrophyl)



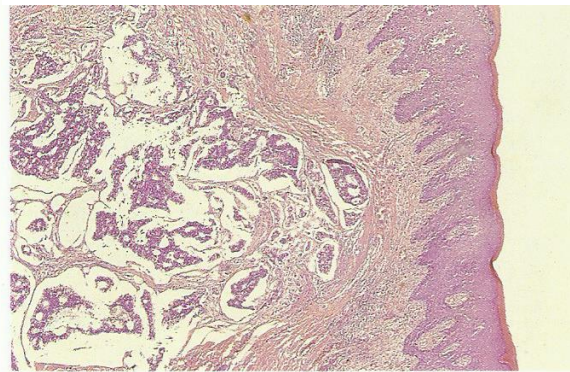
Gambar 21.33. Hyperplastic polyp



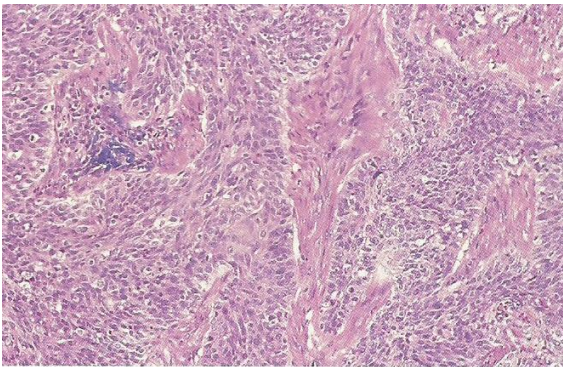
Gambar 21.34. Inflammatory polyp



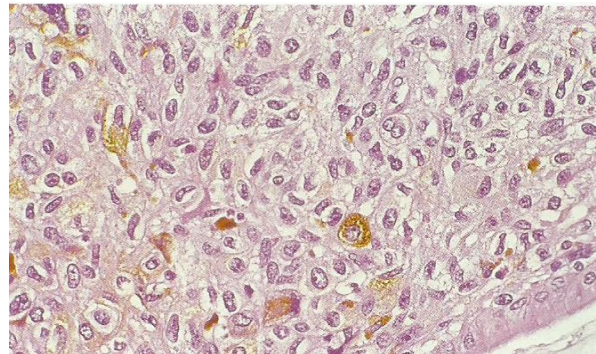
Gambar 21.35. Mucinous cystadenocarcinoma



Gambar 21.36. Adenokarsinoma yang berasal dari glandula pada anus



Gambar 21.37. Karsinoma Basaloid pada kanal anal



Gambar 21.38. Malignan Melanoma pada kanal anal

Pembagian derajat keganasan tumor berdasarkan derajat diferensiasinya (*grading differentiation*) dapat ditentukan melalui pemeriksaan histopatologi jaringan KKR. Kriteria berdasarkan WHO sebagai berikut:

Grade I : Tumor berdiferensiasi baik, mengandung struktur glandular > 95 %

Grade II : Tumor berdiferensiasi sedang mengandung komponen glandular 50-95%

Grade III : Tumor berdiferensiasi buruk, mengandung komponen glandular 5-50%.

Adenokarsinoma mucinosum dan signet ring cell carcinoma termasuk dalam grade III.

Grade IV : Tumor tidak berdiferensiasi, kandungan komponen glandular < 5 %,

Adenokarsinoma medular termasuk dalam grade IV.

BAB X

GEJALA KLINIS KANKER KOLOREKTAL

Gejala umum KKR meliputi; perdarahan pada usus besar, ditandai dengan ditemukannya darah pada feses saat buang air besar, perubahan kebiasaan buang air besar meliputi frekwensi dan konsistensi (diare atau sembelit) tanpa sebab yang jelas, berlangsung lebih dari enam minggu, ada penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, rasa sakit di perut atau bagian belakang, perut masih terasa penuh meskipun sudah buang air besar, kadang-kadang kanker dapat menjadi penghalang dalam usus besar yang tampak pada beberapa gejala seperti kesakitan, sulit buang air besar dan rasa kembung.

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

Kanker yang berada di kolon kanan seringkali tidak menyebabkan perubahan pada pola buang air besar (meskipun besar). Kanker yang memproduksi mukus dapat

menyebabkan diare. Pasien mungkin memperhatikan perubahan warna feses menjadi gelap, tetapi kanker 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 KKR harus dipikirkan dan pemeriksaan yang tepat harus dilakukan. Karena perdarahan yang disebabkan oleh KKR biasanya bersifat samar atau intermitten, hasil negatif dari tes darah samar (*occult blood test*) tidak dapat menyingkirkan kemungkinan adanya kanker kolon. Sakit perut bagian bawah biasanya berhubungan dengan kanker 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 KKR 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 KKR.

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 KKR, 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 kanker primer, dan hal ini dapat disalahartikan sebagai akut divertikulosis. Pada kasus metastasis, perforasi juga bisa terjadi

pada vesika urinaria atau vagina. Metastasis ke hepar dapat memberi gejala pruritus dan ikterus.

BAB XI

DETEKSI DINI

Deteksi dini adalah investigasi pada individu asimtomatik yang bertujuan untuk mendeteksi adanya penyakit pada stadium dini sehingga dapat dilakukan terapi kuratif. Kebanyakan KKR berasal dari polip, dimana progresi polip adenoma yang kecil menjadi besar dan menjadi polip displasia dan berakhir dengan perubahan menjadi kanker sedikitnya membutuhkan waktu sekitar 10 tahun. Progresi perubahan tersebut terjadi rangkaian mutasi gen sebagaimana yang dilaporkan oleh Vogelstain yang sudah kami jelaskan pada bab patofisiologi diatas. Tujuan dari skrining adalah untuk mendeteksi polip sebelum berubah menjadi kanker. Petunjuk untuk skrining mempertimbangkan efektifitas, sensitifitas, spesifisitas, serta biaya yang dibutuhkan.

Berdasarkan Buku Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal (2006), indikasi pemeriksaan dini atau skrining KKR ditujukan pada individu dengan risiko sedang dan risiko tinggi, yang termasuk risiko sedang adalah: individu berusia 50 tahun atau lebih, individu yang tidak mempunyai riwayat KKR atau *inflammatory bowel disease*, individu tanpa riwayat keluarga kanker kolorektal, individu yang terdiagnosis adenoma atau KKR setelah berusia 60 tahun. Sedangkan yang termasuk risiko tinggi adalah: Individu dengan riwayat polip adenomatosa, individu dengan riwayat reseksi kuratif kanker kolorektal, individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama KKR atau adenoma kolorektal (rekomendasi berbeda berdasarkan umur keluarga saat diagnosis), individu dengan riwayat *inflammatory bowel disease* yang lama, Individu dengan diagnosis HNPCC atau sindrom Lynch atau FAP. Individu dengan risiko meningkat atau risiko tinggi KKR perlu menjalani pemeriksaan yang lebih sering, yang dimulai pada umur yang lebih muda.

Metode skrining untuk KKR berdasarkan Buku Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal (2006) dibagi menjadi:

1. Pemeriksaan colok dubur, dilakukan sekali pada usia lebih dari 50 tahun. Pemeriksaan ulang dilakukan jika sudah muncul gejala klinis. Bermanfaat terutama pada tumor rektum distal. Akurasi stadium yang ditentukan oleh pemeriksaan colok dubur sangat tergantung kepada pengalaman dokter pemeriksa, Pemeriksaan colok dubur lebih akurat dalam penetapan stadium lokal lanjut daripada stadium tumor dini, sehingga nilainya untuk kriteria pemilihan pasien yang akan mendapat terapi lokal adalah terbatas.
2. Pemeriksaan *Guaiac-based fecal occult blood tests* (gFOBTs), *fecal immunochemical tests* (FITs) dan pemeriksaan feses untuk exfoliated DNA. Pemeriksaan ini bermanfaat pada kanker kolorektal stadium dini, tetapi hasil yang positif belum tentu disebabkan oleh kanker kolorektal sehingga memerlukan pemeriksaan lanjutan. Bila ditemukan kelainan pada colok dubur atau FOBT maka pasien harus dirujuk ke Fasilitas Kesehatan Rujukan Tingkat Lanjut (FKRTL).
3. Pemeriksaan untuk mendeteksi kanker dan lesi kanker lanjut: Pemeriksaan endoskopi (fleksibel sigmoidoskopi, kolonoskopi) dan pemeriksaan radiologik (barium enema dengan kontras ganda, dan computed tomography colonography). Kolonoskopi dilakukan setiap 5 tahun, jika fasilitas layanan tidak mempunyai kolonoskopi, dapat dilakukan CT kolonografi atau Barium enema. Hal ini tergantung keadaan klinis pasien, standar pelayanan di tempat pelayanan dan keputusan tim dokter.

Deteksi dini pada populasi:

Pilihan pemeriksaan skrining ditentukan berdasarkan risiko individual, pilihan individual dan akses. Pada orang dewasa dengan risiko sedang, skrining harus dimulai pada individu berusia 50 tahun dengan pilihan berikut: colok dubur, FOBT setiap 1 tahun, sigmoidoskopi fleksibel setiap 5 tahun, kolonoskopi setiap 10 tahun, barium enema dengan kontras ganda setiap 5 tahun, CT kolonografi setiap 5 tahun.

Deteksi Dini pada Individual Dengan Risiko Meningkat dan Risiko Tinggi

Rekomendasi skrining pada individual dengan risiko meningkat dibagi menjadi 3: pasien dengan riwayat polip pada kolonoskopi sebelumnya, Pasien dengan kanker kolorektal, Pasien dengan riwayat keluarga. Deteksi dini pada kelompok risiko meningkat dan risiko tinggi hampir selalu dianjurkan kolonoskopi.

BAB XII

DIAGNOSIS

Gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi kanker kolorektal:

- Perdarahan per-anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal 6 minggu (semua umur)
- Perdarahan per-anum tanpa gejala anal (di atas 60 tahun)
- Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (di atas 60 tahun)
- Massa teraba pada fossa iliaka dekstra (semua umur)
- Massa intra-luminal di dalam rektum
- Tanda-tanda obstruksi mekanik usus.
- Setiap penderita dengan anemia defisiensi Fe dengan hemoglobin < 11 g% pada pria dan hemoglobin < 10 g% pada wanita yang tidak jelas penyebabnya.

Diagnosis kanker kolorektal ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis pasti dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi

Anamnesis

Perjalanan penyakit kanker kolorektal umumnya berjalan lambat, keluhan dan tanda-tanda fisik timbul sebagai bagian dari komplikasi stadium lanjut misalnya akibat perdarahan atau obstruksi kolorektal. Anamnesis penting untuk menggali keluhan pasien serta faktor risiko yang dimiliki pasien. Berikut gejala dan tanda umum pada KKR:

- a. Perubahan kebiasaan defekasi (*change of bowel*), seperti diare, konstipasi, atau sensasi defekasi yang tidak tuntas dan tidak nyaman.

- b. Perdarahan, dapat sedikit atau banyak, bercampur atau tidak bercampur dengan mukus atau tinja.
- c. Rasa tidak nyaman pada perut (*abdominal discomfort*), seperti nyeri, kram, begah, kembung, distensi abdomen akibat adanya massa.
- d. Mual, muntah, malaise, disertai penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya.
- e. Pada stadium lanjut, bisa terjadi hematuria, infeksi saluran kemih, dan obstruksi uretra bila metastasis ke saluran kemih. Akut abdomen (kolik) terjadi bila timbul perforasi akibat tumor. Asites malignan terjadi apabila tumor menginvasi ke lapisan serosa dan peritoneal. Kadang timbul fistula antara kolon dengan lambung atau usus halus. Metastasis jauh ke hati dapat menimbulkan nyeri perut, ikterus, dan hipertensi portal.

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik penting untuk menentukan perluasan lokal, mengetahui adanya metastasis jauh dan mendeteksi penyakit organ lain yang mempengaruhi terapi.

- a. Pemeriksaan fisik umum untuk menilai kondisi umum pasien. Adanya penurunan berat badan yang cepat, anemis, ikterus. Pemeriksaan abdomen, untuk mencari massa, hepatomegali, asites, dilatasi vena dinding abdomen, ada tidaknya bising abdomen atau tanda-tanda obstruksi.
- b. Colok dubur bermanfaat untuk mengetahui lokasi, ukuran, dan penyebaran tumor pada rektum bagian distal. Pada pemeriksaan colok dubur ini yang harus dinilai adalah:
 - Keadaan tumor: ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, cervix uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung os coccygeus.

- Mobilitas tumor: hal ini sangat penting untuk mengetahui tingkat keberhasilan terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini biasanya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum. Pada lesi dalam yang sudah mengalami ulserasi umumnya terjadi perlekatan dan fiksasi pada struktur ekstra-rektal.
- Ekstensi penjalaran yang diukur dari besar ukuran tumor dan karakteristik pertumbuhan primer dan sebagian lagi dari mobilitas atau fiksasi lesi.

Pemeriksaan Penunjang

a. Laboratorium

- Pemeriksaan feces: adanya darah makroskopik/mikroskopik atau darah samar dapat dilakukan dengan tes Benzidin
- Tes darah: darah lengkap, tes fungsi hati dan *carcinoembryonic antigen* (CEA). Peningkatan CEA serum tidak spesifik karena dapat meninggi pada keadaan lain sehingga pemeriksaan ini penting sebagai penunjang hasil pemeriksaan fisik..

b. Pemeriksaan Radiologi

- Pemeriksaan barium enema kontras ganda : mendeteksi sebagian besar tumor-tumor kolorektal dengan diameter minimum 5 mm dengan spesifisitas 85% dan memerlukan rektosigmoidoskopi. Kontraindikasi mencakup peradangan akut yang berat, suspek perforasi, dan biopsi dinding usus.
- Chest X-Ray : untuk menilai adanya metastasis paru.
- CT-Scan & MRI : mengenali lesi pada jaringan lunak tubuh, mengenali kedalaman penetrasi tumor primer, mendeteksi pembesaran limfonodus, dan menentukan ada tidaknya indikasi kemoradiasi preoperatif.

- *Endorectal Ultrasound* (ERUS) : memperkirakan kedalaman invasi kanker lebih akurat (72-94%).

c. Endoscopy dan Biopsi

Biopsi biasanya dilakukan untuk menegakkan diagnosis pasti dari KKR. Sampel jaringan diambil dengan kolonoskopi atau sigmoidoskopi yaitu pemeriksaan mukosa kolon/sigmoid yang sangat akurat. Konfirmasi adanya malignansi dengan pemeriksaan biopsi sangat penting. Jika terdapat sebuah obstruksi sehingga tidak memungkinkan dilakukannya biopsi maka sikat sitologi akan sangat berguna.

Colonoscopy mempunyai sensitivitas (95%) dan spesifisitas (99%) paling tinggi untuk mendeteksi polip adenoma. Jaringan kemudian diperiksa dibawah mikroskop untuk melihat gambaran histopatologinya.

BAB XIII

PENATALAKSANAAN KANKER KOLOREKTAL

Penatalaksanaan kanker kolorektal tergantung saat kanker terdiagnosis. Terapi terbaik untuk kanker kolorektal tahap awal adalah operasi. Sekitar 95% Stadium I dan 65-80% kanker kolorektal stadium II dapat disembuhkan dengan operasi. Modalitas terapi untuk stadium lanjut (stadium III dan IV) adalah kombinasi terapi, termasuk: operasi, kemoterapi, dan radiasi.

Meskipun stadium kanker merupakan indikasi penting dalam penentuan terapi yang akan diberikan, namun di beberapa pusat pelayanan kanker stadium bukan satu-satunya faktor dalam menentukan pengobatan spesifik. Semua terapi diputuskan berdasarkan hasil diskusi bersama dokter onkologi medik, bedah dan radiasi, karena tidak ada dua jenis kanker dan tidak ada dua orang yang identik. Beberapa faktor lain dipertimbangkan dalam penilaian individu, termasuk usia, kesehatan umum, riwayat keluarga kanker, kondisi medis lainnya, dan apakah itu kanker baru atau kanker lama yang telah kambuh kembali.

Rekomendasi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 untuk pengobatan KKR berdasarkan stadium TNM adalah sebagai berikut:

- Tis, T1,N0,M0: Tidak ada terapi adjuvant
- T2, N0,M0: Tidak ada terapi adjuvant
- T3, N0, M0: Tidak ada terapi adjuvant
- T3^{high risk}/T4,N0, M0: Capecitabine, 5FU, Leucovorin, FOLFOX, CapeOX
- T1-4, N1-2, M0: FOLFOX, CapeOX
- Any T, any N, M1:
 - FOLFIRI / FOLFOX / CapeOX ± Bevacizumab
 - FOLFIRI/ FOLFOX ± Cetuximab/Panitumumab (hanya untuk gen K-RAS/N-RAS *wild-type*)

Sekitar 30-50% pasien KKR diketahui positif mutasi gen K-RAS, sehingga diperkirakan sekitar 50% kasus gen K-RAS *wild type* respon terhadap terapi anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody. Akan tetapi 40-60% pasien KKR dengan K-RAS wild-type ternyata tidak respon terhadap terapi anti-EGFR antibody, pasien yang tidak respon terhadap anti-EGFR antibody tersebut diketahui mengalami mutasi pada gen BRAF. Pasien yang diindikasikan untuk mendapatkan terapi anti-EGFR antibody (Cetuximab, Panitumumab) harus dilakukan terlebih dulu pemeriksaan gen K-RAS sebelum diberikan terapi untuk memastikan ada atau tidaknya mutasi gen K-RAS.

BAB XIV

PROGNOSIS KANKER KOLOREKTAL

Setiap orang berbeda dan begitupun responnya terhadap terapi yang diberikan. Namun, dengan terapi yang cepat dan tepat, prognosis seseorang dengan KKR akan memberikan harapan yang lebih baik. Tingkat kelangsungan hidup pasien KKR tergantung pada stadium kanker pada saat diagnosis dan respons individu terhadap pengobatan. Selain itu, banyak penemuan baru berpotensi memperbaiki pengobatan KKR, begitu pula dengan prognosinya.

Tingkat ketahanan hidup dalam lima tahun pasien KKR berdasarkan stadium klasifikasi Dukes berbeda sesuai beratnya penyakit. Duke A >90%, Dukes B 60-80%, Dukes C 20-50% dan Dukes D <5% pasien yang survive dalam 5 tahun. Derajat diferensiasi gambaran histologi jaringan KKR secara signifikan juga mempengaruhi tingkat survival disamping stadium. Pasien dengan gambaran histologi diferensiasi baik (*well differentiated*) mempunyai survival 5 tahun yang lebih baik dibandingkan dengan gambaran diferensiasi buruk (*poor differentiated karsinoma*). Lokasi kanker terlihat sebagai faktor prognostik yang independen. Pada stadium yang sama pasien dengan kanker yang berada di rektum mempunyai prognosis yang lebih buruk bila dibandingkan dengan kanker yang berada di kolon.

KEPUSTAKAAN

1. Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-65.
2. WHO. Colorectal cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Globocan 2012. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal
3. Arnold M, Sierra MS, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2016. pii: gutjnl-2015-310912.
4. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.
5. Tejpar S, Van Cutsem E. Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(2):171-85.
6. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 1984;3(4):303-24.
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1182-6.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Arnold D et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422.
9. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Colon cancer. Version 2. 2016. available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
10. Watanabe T, Itabashi M, Sugihara K, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer.
11. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):207-39.
12. RS. Darmais. Statistik kanker. Available at: <http://www.dharmais.co.id/index.php> Accessed September 27, 2016
13. Wospodo. Kanker Kolorektal. <http://www.dharmais.co.id>. Accessed September 27, 2016.
14. McGrath A. Anatomy and physiology of the bowel and urinary systems. Available at: http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL_Images/Content_store/Sample_chapter/9781405114073/9781405114073_4_001.pdf. Accessed September 29, 2016.
15. Anthony M. Histology of large intestine. Junqueira's Basic Histology. 13th ed. Available at <https://books.google.co.id/books?id=hD3MAwAAQBAJ&pg=PT372> & [lpg=PT372&dq=histology+of+large+intestine,+junqueira&source](https://books.google.co.id/books?id=hD3MAwAAQBAJ&pg=PT372&dq=histology+of+large+intestine,+junqueira&source). Accessed on Oct 10th, 2016
16. American Joint Committee of Cancer. Staging colorectal cancer. AJCC 7th Ed. Available <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/colonmedium.pdf>. Accessed on October 10th, 2016
17. McQuaid KR. Alimentary tract cancer. In Tierney JR, et al (eds). *Current Medical Diagnosis and Treatment 2008*. Stamford, CT: Appleton and Lange. 2008; pp1411-16.
18. Fearon ER, Vogelstein B. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 61:759-170.
19. Mason P. Colorectal cancer, the disease and its management. *Hospital Pharmacist*. 2004;11: 175-177.
20. Christian N, Arnold CN, Ajay G, et al. Molecular pathogenesis of colorectal cancer, implications for molecular diagnosis. *Cancer*. 2005;104:2035-47.
21. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.
22. Tejpar S, Van Cutsem E. Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(2):171-85.
23. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterol*. 2010 June ; 138(6): 2073–2087.
24. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 1984;3(4):303-24.

25. Beauchemin, Nicole. Cancer Metastasis. In Huot, Jacques (Eds). *Biology and Treatment* 1st Edition. 2010;XVI: pp416.
26. Riihimäki M, Hemminki A, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6:29765.
27. Ayşe NA, Serdar Y, Cahit Ö, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(9): 2828–35.
28. American Cancer Society. Colorectal cancer stages. Available at <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-staged>. Accessed on October 10th, 2016
29. Lashner BA. Colorectal cancer in ulcerative colitis patients: survival curves and surveillance. *Cleve Clin J Med*. 1994;61(4):272-5.



dr. Rahmawati Minhajat. PhD, SpPD-KHOM, FINASIM.

Menyelesaikan pendidikan dokter (1995), Spesialis Penyakit Dalam (2012) serta Konsultan Hematologi dan Onkologi Medik (2017) di Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyelesaikan pendidikan tingkat Doktoral (S3) di Department of Pathology and Biodefense, Medical Faculty Saga University Japan tahun 2007 dengan fokus riset dan publikasi mengenai kanker, dimana beberapa diantaranya mengenai kanker kolorektal. Saat ini penulis menjalankan tugas sebagai tenaga pengajar pada jenjang pendidikan S1, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Selain itu, penulis juga menjalankan tugas pelayanan sebagai Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Rumah Sakit.

KANKER KOLOREKTAL:

PATOFISIOLOGI, GAMBARAN KLINIS
DAN HISTOLOGI



dr. Rahmawati Minhajat. PhD, SpPD-KHOM, FINASIM. Menyelesaikan pendidikan dokter (1995), Spesialis Penyakit Dalam (2012) serta Konsultan Hematologi dan Onkologi Medik (2017) di Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyelesaikan pendidikan tingkat Doktoral (S3) di Department of Pathology and Biodefense, Medical Faculty Saga University Japan tahun 2007 dengan fokus riset dan publikasi mengenai kanker, dimana beberapa diantaranya mengenai kanker kolorektal. Saat ini penulis menjalankan tugas sebagai tenaga pengajar pada jenjang pendidikan S1, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Selain itu, penulis juga menjalankan tugas pelayanan sebagai Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Rumah Sakit.

Penerbit:

 **UPT Unhas Press**

