



Manajemen Tatalaksana Kanker Kolorektal

M. Rizki Fazrian Danu
Universitas Malikussaleh

M. Sayuti
Universitas Malikussaleh

Abstract. According to available data, colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant neoplasms. Depending on location, type of cancer, or gender, this disease ranks 2nd to 4th in terms of worldwide incidence. CRC from year to year shows an increasing trend both in terms of morbidity and mortality. Many factors may be responsible for the development of this disease, including genetic and environmental factors. Although CRC-related mortality is very high in high-income countries, CRC-related incidence and mortality is also increasing in developing countries. CRC that is detected early is completely curable with surgery and subsequent treatment. However, the recurrence rate is high, and cancer drug resistance increases the treatment failure rate. Access to early diagnosis and treatment of CRC for survival is somewhat possible in developed countries. However, these facilities are rarely available in developing countries.

Keywords: Management, Colorectal C

Abstrak. Menurut data yang tersedia, kanker kolorektal (CRC) adalah salah satu neoplasma ganas yang paling umum. Tergantung pada lokasi, jenis kanker, atau jenis kelamin, penyakit ini menduduki peringkat ke-2 hingga ke-4 dalam hal kejadian di dunia. CRC dari tahun ke tahun menunjukkan kecenderungan yang meningkat baik dari segi morbiditas maupun kematian. Banyak faktor yang mungkin bertanggung jawab atas perkembangan penyakit ini, termasuk faktor genetik dan lingkungan. Meskipun kematian yang terkait dengan CRC sangat tinggi di negara-negara berpenghasilan tinggi, insiden dan kematian terkait CRC juga meningkat di negara-negara berkembang. CRC yang terdeteksi dini sepenuhnya dapat disembuhkan dengan pembedahan dan pengobatan selanjutnya. Namun, tingkat kekambuhannya tinggi, dan resistensi obat kanker meningkatkan tingkat kegagalan pengobatan. Akses ke diagnosis dini dan pengobatan CRC untuk bertahan hidup agak mungkin dilakukan di negara maju. Namun, fasilitas ini jarang tersedia di negara berkembang.

Kata kunci: Manajemen Tatalaksana, Kanker Kolorektal

LATAR BELAKANG

Kanker kolorektal (Colorectal Cancer / CRC) adalah kanker yang paling sering didiagnosis keempat dan penyebab utama kematian kedua akibat kanker di Amerika Serikat. Pada tahun 2020 diperkirakan akan terjadi 104.610 kasus baru kanker usus besar dan 43.340 kasus kanker rektal. Angka kematian akibat CRC telah menurun selama beberapa dekade (sejak 1947 pada wanita dan sejak 1980 pada pria) dan saat ini turun lebih dari 50% dari angka kematian tertinggi.

Peningkatan ini dalam kejadian dan kematian akibat CRC dianggap sebagai akibat dari pencegahan kanker dan diagnosis dini melalui skrining dan modalitas pengobatan yang lebih baik. Data terbaru menunjukkan penurunan insiden yang cepat di antara mereka yang berusia 65 tahun atau lebih, dengan penurunan 3,3% setiap tahun antara 2011 dan 2016. European Society for Medical Oncology (ESMO) menjelaskan peningkatan dalam diagnosis, stadium dan pengobatan pasien CRC metastatik (mCRC), yang telah berkontribusi pada pendekatan

pengobatan 'canggih' saat ini, dan memberikan panduan untuk manajemen komprehensif pasien dengan mCRC.

TINJAUAN PUSTAKA

Kanker adalah salah satu neoplasma ganas yang paling umum, kanker dapat berkembang dari proliferasi abnormal dari salah satu jenis sel yang berbeda di dalam tubuh; dengan demikian, ada >100 jenis kanker yang berbeda, yang dapat berbeda secara substansial dalam perilaku dan responsnya terhadap pengobatan. Sedangkan istilah 'tumor' digunakan untuk menggambarkan proliferasi sel yang tidak normal, dan bisa jinak atau ganas.

Karsinoma adalah tumor ganas yang timbul dari jaringan epitel dan terdiri dari ~ 90% kanker pada manusia. Sarkoma adalah tumor padat langka yang timbul dari jaringan ikat dan tulang. Leukemia dan limfoma masing-masing muncul dari sel induk di sumsum tulang dan dari sel sistem kekebalan. Empat jenis kanker yang paling umum, terhitung lebih dari setengah dari total kasus kanker, adalah kanker payudara, prostat, paru-paru dan kolorektal (CRC).

Istilah CRC didasarkan pada tiga aspek yang berbeda. Aspek pertama adalah hipotesis bahwa CC dan RC berkembang di usus besar, yang dianggap sebagai satu organ. Aspek kedua adalah struktur anatomi dinding kolon dan rektum yang serupa, yang terdiri dari mukosa, lapisan otot dan, sebagian, serosa, serta histologinya yang serupa. Aspek ketiga adalah fungsi serupa dari saluran kolorektal, yang melibatkan konsentrasi feses, resorpsi cairan, transportasi feses, dan ekskresi.

Kanker kolorektal adalah kanker paling umum kedua dan ketiga pada wanita dan pria. Pada tahun 2012, 614.000 wanita (9,2% dari semua kasus kanker baru) dan 746.000 pria (10,0% dari kasus kanker baru) didiagnosis menderita kanker kolorektal di seluruh dunia. Dikombinasikan, pada kedua jenis kelamin, kanker kolorektal adalah kanker paling umum ketiga dan menyumbang 9,7% dari semua kanker tidak termasuk kanker kulit non-melanoma. Lebih dari separuh kasus terjadi di wilayah yang lebih maju di dunia. Tingkat kejadian standar usia (ASRI) kanker kolorektal lebih tinggi pada pria (20,6 per 100.000 individu) dibandingkan pada wanita (14,3 per 100.000). Mayoritas pasien dengan kanker sporadis berusia >50 tahun, dengan 75% pasien dengan kanker rektum dan 80% pasien dengan kanker usus besar berusia ≥60 tahun pada saat diagnosis.

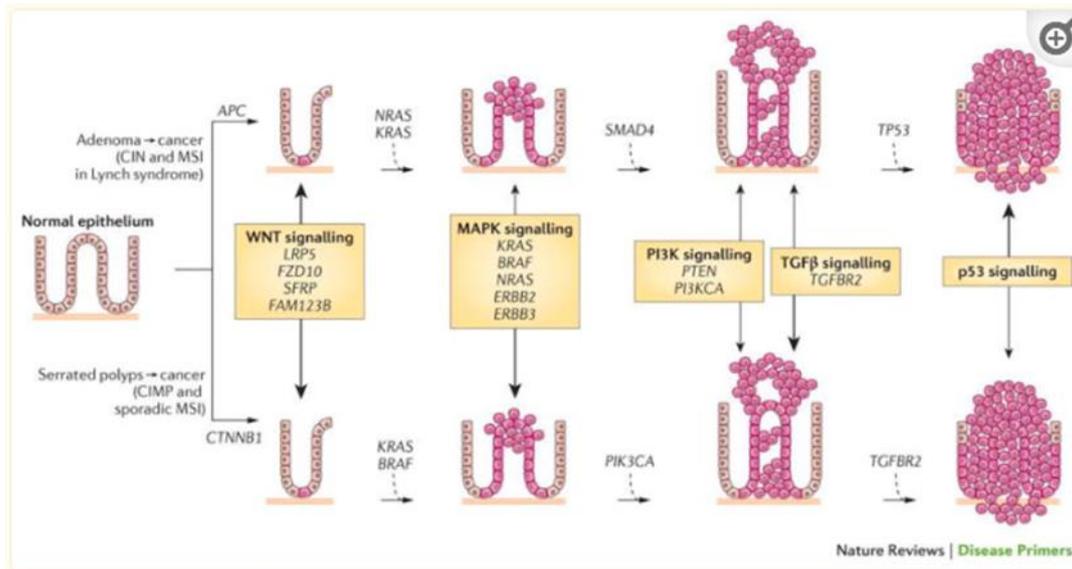
Perkembangan CRC terkait dengan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Riwayat medis pribadi (jenis kelamin, usia, ras, riwayat polip adenomatous, riwayat penyakit radang usus (IBD)) dan riwayat keluarga tidak dapat dikontrol oleh individu. Faktor yang dapat dimodifikasi terkait dengan kebiasaan atau gaya

hidup individu. Dengan memodifikasi atau mengubah faktor yang dapat dimodifikasi, risiko CRC dapat dikurangi.

Hilangnya stabilitas genomik dan / atau epigenomik telah diamati pada sebagian besar lesi neoplastik awal di usus besar (yaitu, fokus crypt yang menyimpang, adenoma dan polip bergerigi/serrated polyps) dan menjadi peristiwa molekuler dan patofisiologis yang penting dalam inisiasi dan pembentukan kanker kolorektal. Hilangnya stabilitas genomik dan epigenomik mempercepat akumulasi mutasi dan perubahan epigenetik pada gen penekan tumor dan onkogen, yang mendorong transformasi ganas sel usus besar melalui putaran ekspansi klon yang memilih sel-sel dengan perilaku paling agresif dan ganas. 6

Berdasarkan pathogenesis dari kanker kolorektal penyakit ini dihasilkan dari akumulasi perubahan gen yang kemudian mendorong pembentukan tumor dalam konteks faktor pemicu tumor yang berasal dari jaringan yang berdekatan. Penelitian telah menunjukkan keberadaan Fusobacteria yang tinggi, khususnya pada kanker dengan status CIMP, yang mungkin berbanding terbalik dengan sel T CD3+ pada kanker kolorektal.

Berikut adalah perkembangan histologi bagaimana polip menjadi kanker kolorektal.



Gambar 1 Perkembangan Histologi Bagaimana Polip Menjadi Kanker Kolorektal

Saat ini, dua usus besar normal diskrit untuk urutan kanker kolorektal telah diidentifikasi. Kedua urutan tersebut melibatkan perkembangan sel epitel usus besar normal menjadi fokus crypt yang menyimpang, diikuti oleh polip awal dan lanjutan dengan perkembangan selanjutnya menjadi kanker dini dan kemudian kanker lanjut. Jalur 'klasik' atau tradisional (atas) melibatkan pengembangan adenoma tubular yang dapat berkembang menjadi adenokarsinoma. Jalur alternatif (bawah) melibatkan polip bergerigi dan perkembangannya

menjadi kanker kolorektal bergerigi telah dijelaskan dalam 5-10 tahun terakhir. Gen yang bermutasi atau diubah secara epigenetik ditunjukkan dalam setiap urutan; beberapa gen dibagi antara dua jalur sedangkan yang lain unik. Jalur pensinyalan yang dideregulasi selama urutan perkembangan juga ditunjukkan, dengan lebar panah yang mencerminkan pentingnya jalur pensinyalan dalam pembentukan tumor.

Diagnosis kanker kolorektal dapat dihasilkan dari penilaian pasien yang menunjukkan gejala, atau sebagai hasil skrining. Penyakit ini dapat dikaitkan dengan spektrum gejala, termasuk darah dalam tinja, perubahan kebiasaan buang air besar, dan sakit perut. Gejala lain termasuk kelelahan, gejala terkait anemia seperti penampilan pucat dan sesak napas, dan penurunan berat badan. Nilai prediktif dari gejala-gejala ini untuk adanya kanker kolorektal pada pasien usia lanjut terbatas, tetapi hal tersebut memerlukan evaluasi klinis lebih lanjut.

Manajemen Penatalaksanaan

1. Tahap sangat awal: cT1 sm1/2.

- cT1 sm1 dengan diferensiasi baik/sedang: eksisi transanal, jika memungkinkan dengan bedah mikro endoskopik transanal (TEM) merupakan metode pilihan.
- cT1 sm2 dengan diferensiasi baik/sedang: TEM atau TME dapat dilakukan dan harus didiskusikan dengan pasien. Alternatif untuk pembedahan lokal, radioterapi lokal (misalnya brakiterapi atau terapi kontak) dapat digunakan. Pengalaman, bagaimanapun, terbatas pada pusat-pusat yang sangat terspesialisasi.

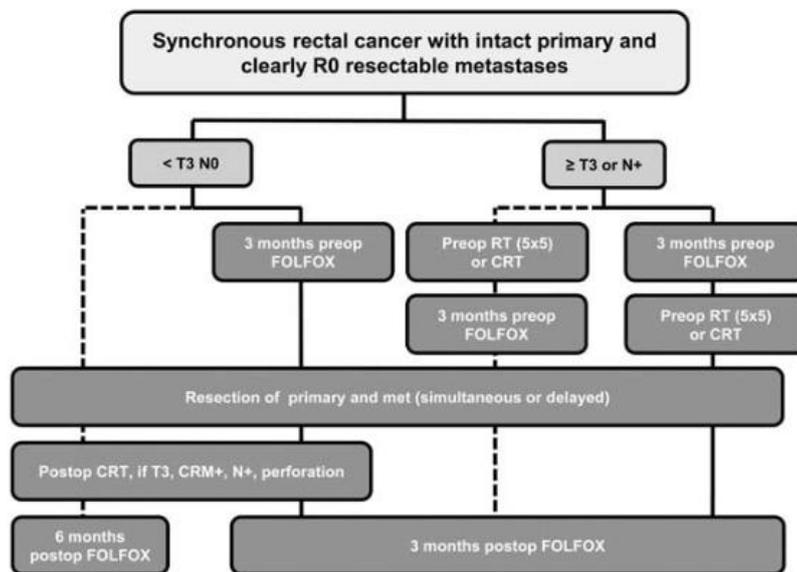
Jika tumor tampak pada stadium yang lebih tinggi (> pT1 sm2) atau menunjukkan faktor prognostik yang lebih buruk (diferensiasi, invasi vena, invasi perineural), setelah eksisi lokal pasien harus menerima TME, karena CRT pasca operasi setelah TEM tidak sebaik TME.

2. Tahap awal: >cT1 sm2-cT2, cT3a/b MRF-N0 rektum atas/tengah.

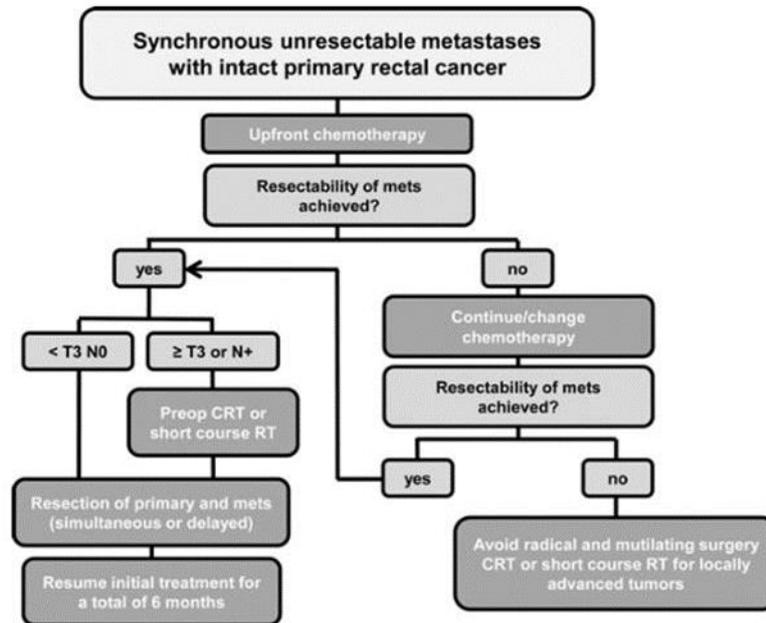
- >cT1 sm2-cT2: Reseksi transabdominal, termasuk TME tanpa perawatan pra operasi dianjurkan.
- cT3a/b MRF- N0 rektum atas/tengah dapat dikelola dua arah:
 - Baik reseksi awal diikuti dengan pengawasan saja atau
 - 5 × 5 radiasi diikuti dengan operasi, yang mengurangi risiko kekambuhan lokal, namun dikaitkan dengan gejala yang lebih lama.

Catatan: CRT pasca operasi harus diberikan pada pasien dengan CRMs positif, perforasi di area tumor atau dalam kasus lain dengan risiko tinggi kekambuhan lokal, jika pra operasi (C)RT belum diberikan.

3. Tahap menengah: $>cT3b$ MRF $-$, $cT4$ dengan levator terbatas hanya di rectum atas/tengah atau $\geq cT3a/b$ MRF $-$ N0 di rektum bawah. Dalam kasus ini ($>cT3b$ tanpa ancaman dan tanpa keterlibatan MRF (MRF $-$) menurut MRI) pengobatan pra operasi diikuti dengan pembedahan (TME) direkomendasikan. CRT dan radioterapi jangka pendek tampaknya memiliki hasil yang setara dalam hal tingkat kekambuhan lokal dan toksisitas jangka panjang. Radioterapi jangka pendek memiliki keuntungan toksisitas yang lebih rendah dan biaya yang lebih murah.
4. Tahap Lanjutan Lokal: $cT3$ MRF $+$ dan $cT4$ dan kepositifan “kelenjar getah bening lateral”.
 - Kelenjar getah bening lateral didefinisikan sebagai drainase arteria rectalis media (jika ada) atau sepanjang obturator dan pembuluh iliaka interna.
 - Pada $>cT3$ MRF $+$ tumor CRT pra operasi dengan agen tunggal oral atau i.v. FU harus diberikan, diikuti dengan operasi. Dalam kasus morbiditas bersamaan yang melarang CRT, radioterapi jangka pendek dengan operasi tertunda dapat dipertimbangkan, meskipun pendekatan ini masih dalam penyelidikan klinis.



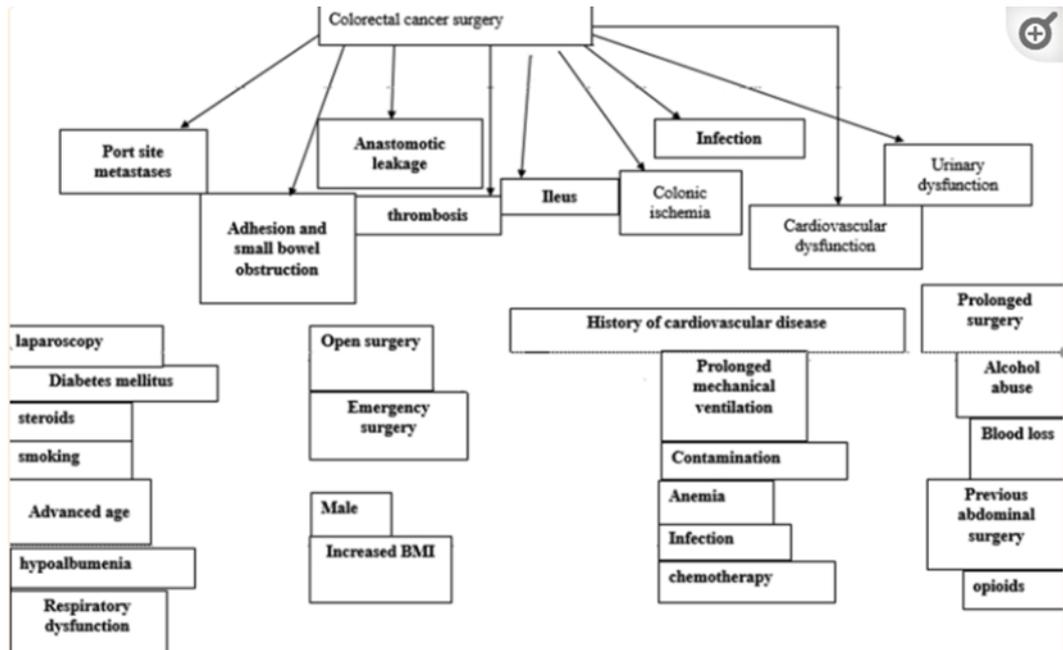
Gambar 2 Algoritme pengobatan untuk kanker rektal metastatik sinkron yang dapat dioperasi.



Gambar 3 Algoritme pengobatan untuk kanker rektal metastatik sinkron yang tidak dapat dioperasi

Kanker kolorektal selama beberapa dekade terakhir menjadi salah satu kanker yang paling umum, dan kejadiannya diperkirakan akan terus meningkat di tahun-tahun mendatang. Meskipun kemajuan besar dalam pengobatan, kematian akibat kanker kolorektal tetap tinggi dan 40-50% pasien akhirnya meninggal karena penyakitnya. Seperti dibahas di atas, kanker kolorektal muncul sebagai akibat dari faktor lingkungan dan faktor genetik yang bekerja sama untuk menghasilkan polip usus besar yang berkembang menjadi kanker kolorektal. Urutan perkembangan polip menjadi kanker terutama didorong pada tingkat sel oleh mutasi gen dan perubahan epigenetik dan sekarang dikenal sebagai proses yang heterogen. Secara luas diantisipasi bahwa wawasan tentang perubahan gen yang unik akan mengarah pada perawatan yang lebih tepat dan individual untuk orang dengan polip dan kanker, yang akan dipandu oleh karakterisasi molekuler dari tumor usus besar individu.

Pembedahan kolorektal dilakukan untuk banyak penyakit seperti kanker kolorektal, kolitis ulserativa, penyakit Crohn, obstruksi usus mekanis, dan divertikulitis berulang, yang seringkali mengakibatkan rekonstruksi besar saluran pencernaan. Cedera, iskemia, prolaps rektal, dan gangguan proktologis mungkin juga memerlukan reseksi usus besar atau kecil. Potensi risiko operasi kolorektal terutama dari operasi perut besar, dan biasanya terjadi saat pasien masih di rumah sakit. Karena banyaknya indikasi dan berbagai tingkat reseksi kolorektal atau usus kecil, tingkat dan spektrum komplikasinya berbeda



Gambar 4 Menunjukkan komplikasi yang terkait dengan operasi kanker kolorektal dan faktor risiko terkait.

KESIMPULAN DAN SARAN

CRC adalah penyakit heterogen yang mencakup banyak jalur karsinogenik. Pada sebagian besar kasus, mortalitas terkait CRC dapat dikurangi dengan diagnosis dini (kolonoskopi), menerapkan pengetahuan yang ada tentang pencegahan kanker dan pengobatan yang efektif. Meskipun ada banyak mutasi molekuler yang terlibat dalam CRC, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk sepenuhnya menjelaskan dasar CRC. Menghindari faktor risiko CRC paling menjanjikan untuk mencegah perkembangannya di antara populasi yang berbeda di seluruh dunia. Akhirnya, studi CRC yang berfokus pada penemuan dan pengembangan terapi baru yang kurang agresif dan lebih efektif daripada pengobatan konvensional diperlukan untuk memperbaiki kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien CRC secara keseluruhan di masa depan.

DAFTAR REFERENSI

- Sawicki, T.; Ruszkowska, M.; Danielewicz, A.; Nied 'zwiedzka, E.; Arłukowicz, T.; Przybyłowicz, K.E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* 2021, 13, 2025.
- Benson, et al. Colon Cancer. 2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; Vol. 19; Issue 3.
- Hossain, M.S.; Karuniawati, H.; Jairoun, A.A.; Urbi, Z.; Ooi, D.J.; John, A.; Lim, Y.C.; Kibria, K.M.K.; Mohiuddin, A.M.; Ming, L.C.; et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers* 2022, 14, 1732.
- A. Cervantes, et al. 2023. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Analysis of oncology*; Volume 34; Issue 1.
- Alzahrani, S.M., Al Doghaither, H.A., & Al Ghafari, A.B. (2021). General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 15, 271.
- Kuipers et al. 2016. Colorectal Cancer. *National Library of MEDICINE*. 1: 15065
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Taberero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making.
- Kirchhoff, P., Clavien, PA. & Hahnloser, D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg* 4, 5 (2010).