



PANDUAN PENATALAKSANAAN KANKER KOLOREKTAL

KOMITE PENANGGULANGAN KANKER NASIONAL





KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
PANDUAN PENATALAKSANAAN
KANKER KOLOREKTAL

Disetujui oleh:

Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia (IKABDI)
Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (PERHOMPEDIN)
Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)
Ikatan Ahli Patologi Anatomi Indonesia (IAPI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (PDSRI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia (PDGKI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Fisik & Rehabilitasi Indonesia (PERDOSRI)

DAFTAR KONTRIBUTOR

Dr. Ibrahim Basir, SpB-KBD
DR. Dr. Reno Rudiman, MSc, SpB-KBD
DR. Dr. Ronald Lusikoy, SpB-KBD
DR. Dr. Kiki Lukman, M(Med)Sc, SpB-KBD
Dr. Wifanto Sadiyah Jeo, SpB-KBD
Dr. Abdul Hamid Rochanan, SpB-KBD, M.Kes
Prof. DR. Dr. IGN. Riwanto, SpB-KBD
Dr. Imam Syafei, SpB-KBD
Dr. B. Parish Budiono,MSi-Med, SpB-KBD
Dr. Maman Wastaman, SpB-KBD
Dr. Nurhayat Usman, SpB-KBD
Dr. Iwan Kristian, SpB-KBD
Dr. Mamiek Dwi Putro, SpB-KBD
Dr. Benny Phillippi, SpB-KBD
Prof. DR. Dr. Soehartati Gondhowiardjo, SpRad(K)OnkRad
Dr. Angela Giselvania, SpOnkRad

Dr. Gregorius Ben Prajogi, MPd, SpOnkRad
DR. Dr. Murdani Abdullah, SpPD-KGEH
Prof. DR. Dr. Rista D. Soetikno, SpRad(K), M.Kes
Dr. Sahat Matondang, SpRad(K)
Dr. Diah Rini Handjari, SpPA (K)
Dr. Ening Krisnuhoni, MS, SpPA (K)
Dr. Bethy Suryawathy Hernowo, SpPA(K), Ph.D
Prof. DR. Dr. Aru W. Sudoyo, SpPD-KHOM
Dr. Djohan Kurnianda, SpPD-KHOM
Dr. Ronald Hukom, SpPD-KHOM
DR. Dr. Fiastuti Witjaksono, MSc, SpGK
Dr. Nurul Ratna Mutu Manikam, SpGK
Dr. Siti Annisa Nuhonni, SpKFR(K)
Dr. Kumari Bakti Hera Pratiwi, SpKFR(K)
Dr. Indriani, SpKFR(K)

KATA PENGANTAR

PENYANGKALAN

Panduan Penatalaksanaan ini merupakan panduan yang dibuat berdasarkan data dan konsensus para kontributor terhadap tata laksana saat ini yang dapat diterima. Panduan ini secara spesifik dapat digunakan sebagai panduan pada pasien dengan keadaan pada umumnya, dengan asumsi penyakit tunggal (tanpa disertai adanya penyakit lainnya/penyulit) dan sebaiknya mempertimbangkan adanya variasi respon individual. Oleh karena itu Panduan ini bukan merupakan standar pelayanan medis yang baku. Para klinisi diharapkan tetap harus mengutamakan kondisi dan pilihan pasien dan keluarga dalam mengaplikasikan Panduan ini.

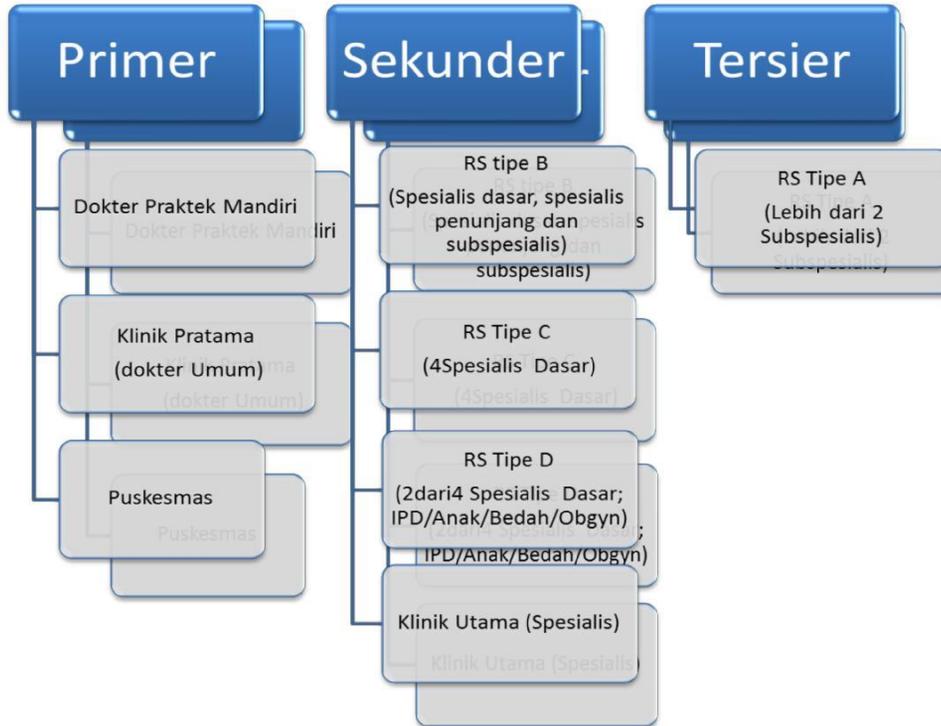
Apabila terdapat keraguan, para klinisi diharapkan tetap menggunakan penilaian klinis independen dalam kondisi keadaan klinis individual yang bervariasi dan bila diperlukan dapat melakukan konsultasi sebelum melakukan suatu tindakan perawatan terhadap pasien.

Panduan ini disusun dengan pertimbangan pelayanan kesehatan dengan fasilitas dan SDM sesuai kompetensi yang dibutuhkan tersedia.

Bila fasilitas atau SDM dengan kompetensi yang dibutuhkan tidak terpenuhi, agar melaksanakan sistem rujukan.

KLASIFIKASI TINGKAT PELAYANAN

KLASIFIKASI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN BERDASAR TINGKAT PELAYANAN KLASIFIKASI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN BERDASAR TINGKAT PELAYANAN



Tingkat Pelayanan Primer (I)

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan dasar (Primer) adalah:

- Dokter Praktek Mandiri,
- KlinikPratama (DokterUmum) dan
- Puskesmas.

Tingkat PelayananSekunder (II)

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan sekunder adalah:

- Klinik Utama (Spesialistik),
- RS Tipe B, C, dan D.

Tingkat PelayananTersier (III)

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan tersieradalah: RS Tipe A.

Segala tindak tatalaksana diagnosis dan terapi pada Panduan Praktek Klinis ini ditujukan untuk panduan penanganan di Tingkat PelayananTersier (III). Namun demikian, tidak menutup kemungkinan bahwa hal tersebut dapat dilakukan di Tingkat Pelayanan Sekunder (II) bila kompetensi SDM dan fasilitas yang tersedia memenuhi persyaratan.

DAFTAR ISI

Lembar Persetujuan Perhimpunan.....	iii	Prinsip Tatalaksana Sistemik.....	12
Daftar Kontributor.....	iv	Terapi Radiasi	20
Kata Pengantar	v	Surveilans KKR	29
Penyangkalan	vi	INFORMASI DAN EDUKASI	34
Klasifikasi Tingkat Pelayanan.....	vii	PROGNOSIS	37
Daftar Isi.....	viii	Dukungan Nutrisi.....	37
		Rehabilitasi Medik pada Pasien KKR.....	44
PENGERTIAN	1	ALGORITMA TATALAKSANA	47
EPIDEMIOLOGI	1	LAMPIRAN	
FAKTOR RISIKO DAN PENCEGAHAN	1	Lampiran 1. Prinsip Tatalaksana KKR Lokal/Lokoregional	48
DIAGNOSIS		Lampiran 2. Prinsip Terapi Sistemik KKR Lokal/Lokoregional	50
Deteksi Dini.....	1	Lampiran 3. Prinsip Tatalaksana KKR Metastasis.....	52
Diagnosis	3	Lampiran 4. Prinsip Terapi Sistemik KKR Metastasis.....	53
Pemeriksaan Penunjang	4	Lampiran 5. Prinsip Radioterapi	62
Diagnosis Banding	5		
PENTAHAPAN	5	KEPUSTAKAAN.....	64
TATALAKSANA			
Prinsip Tatalaksana Bedah	7		

PENGERTIAN

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan/atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus).¹

EPIDEMIOLOGI

Menurut *American Cancer Society*, kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian ketiga terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Serikat.¹ Berdasarkan survei GLOBOCAN 2012, insidens KKR di seluruh dunia menempati urutan ketiga (1360 dari 100.000 penduduk [9,7%], keseluruhan laki-laki dan perempuan) dan menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian (694 dari 100.000 penduduk [8,5%], keseluruhan laki-laki dan perempuan).² Di Amerika Serikat sendiri pada tahun 2016, diprediksi akan terdapat 95.270 kasus KKR baru, dan 49.190 kematian yang terjadi akibat KKR.³

Secara keseluruhan risiko untuk mendapatkan kanker kolorektal adalah 1 dari 20 orang (5%).¹ Risiko penyakit cenderung lebih sedikit pada wanita dibandingkan pada pria. Banyak faktor lain yang dapat meningkatkan risiko individual untuk terkena kanker kolorektal. Angka kematian kanker kolorektal telah berkurang sejak 20 tahun terakhir. Ini berhubungan dengan meningkatnya deteksi dini dan kemajuan pada penanganan kanker kolorektal.¹

FAKTOR RISIKO DAN PENCEGAHAN

Secara umum perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik.

Faktor tidak dapat dimodifikasi: adalah riwayat KKR atau polip adenoma individual dan keluarga^{4,5,6}, dan riwayat individual penyakit kronis inflamatori pada usus⁷. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi:

inaktivitas⁷, obesitas⁷, konsumsi tinggi daging merah^{7,8,9}, merokok⁷ dan konsumsi alkohol moderat-sering. Sementara aktivitas fisik⁶, diet berserat⁶ dan asupan vitamin D¹⁰ termasuk dalam faktor protektif.

Pencegahan kanker kolorektal dapat dilakukan mulai dari fasilitas kesehatan layanan primer melalui program KIE di populasi/masyarakat dengan menghindari faktor-faktor risiko kanker kolorektal yang dapat di modifikasi dan dengan melakukan skrining atau deteksi dini pada populasi, terutama pada kelompok risiko tinggi.

DETEKSI DINI DAN DIAGNOSIS

A. Deteksi Dini

Tujuan

Tujuan skrining kanker kolorektal adalah deteksi dini, membuang lesi pre-kanker dan mendeteksi penyakit pada stadium dini sehingga dapat dilakukan terapi kuratif.

Indikasi

Indikasi pemeriksaan dini atau skrining kanker kolorektal adalah individu dengan risiko sedang dan risiko tinggi. Yang termasuk risiko sedang adalah:¹¹

1. Individu berusia 50 tahun atau lebih;
2. Individu yang tidak mempunyai riwayat kanker kolorektal atau *inflammatory bowel disease*
3. Individu tanpa riwayat keluarga kanker kolorektal;
4. Individu yang terdiagnosis adenoma atau kanker kolorektal setelah berusia 60 tahun.

Yang termasuk risiko meningkat atau risiko tinggi adalah:

1. Individu dengan riwayat polip adenomatosa;

2. Individu dengan riwayat reseksi kuratif kanker kolorektal;
3. Individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama kanker kolorektal atau adenoma kolorektal (rekomenadasi berbeda berdasarkan umur keluarga saat diagnosis);
4. Individu dengan riwayat *inflammatory bowel disease* yang lama;
5. Individu dengan diagnosis atau kecurigaan sindrom *hereditary non-polyposis olorectal cancer* (HNPCC) atau sindrom *Lynch* atau *familial adenomatous polyposis* (FAP).

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.¹¹

1. Colok dubur
2. FOBT atau FIT setiap 1 tahun
3. Sigmoidoskopi fleksibel setiap 5 tahun
4. Kolonoskopi setiap 10 tahun
5. Barium enema dengan kontras ganda setiap 5 tahun
6. 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: (1) Pasien dengan riwayat polip pada kolonoskopi sebelumnya, (2) Pasien dengan kanker kolorektal, (3) Pasien dengan riwayat keluarga.¹¹

Kategori Risiko	Usia Dimulai	Rekomendasi
Risiko Meningkat - Pasien dengan Riwayat Polip pada Kolonoskopi Sebelumnya		
Pasien dengan polip hiperplastik kecil ¹²	-	Kolonoskopi atau pilihan skrining lain dengan interval yang dianjurkan kepada individual dengan risiko sedang
Pasien dengan 1 atau 2 buah adenoma tubuler dengan <i>low-grade dysplasia</i> ¹²	5 sampai 10 tahun setelah polipektomi awal	Kolonoskopi
Pasien dengan 3- 10 buah adenoma atau 1 buah adenoma >1 cm atau adenoma dengan fitur <i>villous/ high-grade dysplasia</i> ¹²	3 tahun setelah polipektomi awal	Kolonoskopi, setiap 5 tahun
Pasien dengan >10 adenoma pada satu kali pemeriksaan ¹²	<3 tahun setelah polipektomi awal	Kolonoskopi
Pasien dengan adenoma sessile yang diangkat dalam satu waktu ¹²	2 sampai 6 bulan untuk memastikan pengangkatan yang komplet	Kolonoskopi. Komplet atau tidaknya pengangkatan berdasarkan asesmen endoskopik dan patologi.
Risiko Meningkat - Pasien dengan Kanker Kolorektal		

Tabel 1. Kategori risiko dan rekomendasi skrining¹¹

Pasien dengan kanker kolon dan rektum harus menjalani kliring perioperatif kualitas-tinggi ¹³	3- 6 bulan setelah reseksi kanker, bila tidak didapatkan <i>unresectable</i> metastasis	Kolonoskopi
--	---	-------------

Pasien setelah reseksi kuratif untuk kanker kolon atau rektum ¹⁴	1 tahun setelah reseksi	Kolonoskopi
---	-------------------------	-------------

Risiko Mengingkat - Pasien dengan Riwayat Keluarga

Terdapat riwayat kanker kolorektal atau polip adenomatus pada keluarga derajat pertama sebelum umur 60 tahun atau 2 atau lebih keluarga derajat pertama pada umur berapa saja ¹⁵	Usia 40 tahun atau 10 tahun sebelum kasus termuda dalam keluarga langsung	Kolonoskopi, setiap 5 tahun
--	---	-----------------------------

Terdapat riwayat kanker kolorektal atau polip adenomatus pada keluarga derajat pertama >60 tahun atau terdapat dua anggota keluarga derajat kedua dengan kanker kolorektal ¹⁵	Usia 40 tahun	Pilihan skrining dan interval dapat disesuaikan dengan rekomendasi untuk individual dengan risiko sedang
--	---------------	--

Risiko Tinggi

Diagnosis genetik <i>familial adenomatous</i>	Usia 10- 12 tahun	Fleksibel sigmoidoskopi setiap
---	-------------------	--------------------------------

<i>polyposis</i> (FAP) tanpa bukti pemeriksaan genetik ¹⁵		1 tahun untuk melihat ekspresi genetik yang abnormal. Pikirkan pemeriksaan genetik Bila hasil pemeriksaan genetik positif, pertimbangkan kolektomi
--	--	--

Diagnosis genetik atau klinis <i>hereditary nonpolyposis colon cancer</i> (HNPCC) atau individual dengan risiko meningkat HNPCC ¹⁵	Usia 20- 25 tahun atau 10 tahun sebelum kasus termuda dalam keluarga langsung	Kolonoskopi setiap 1-2 tahun Pertimbangkan pemeriksaan genetik untuk HNPCC
--	---	---

Pasien dengan <i>inflammatory bowel disease</i> (IBD), atau kolitis ulseratif kronis, atau kolitis Crohn's ¹⁵	Risiko kanker dimulai 8 tahun setelah onset pancolitis atau 12-15 tahun setelah onset kolitis sebelah kiri	Kolonoskopi setiap 1-2 tahun Biopsi untuk displasia
--	--	--

B. Diagnosis

Nilai prediksi tinggi KKR

Berikut ini adalah gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi akan adanya KKR: ^{15,16}

a. Keluhan utama dan pemeriksaan klinis:

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 pasien dengan anemia defisiensi Fe (Hb <11g% untuk laki-laki atau <10g% untuk perempuan pascamenopause)

b. Pemeriksaan colok dubur

Pemeriksaan colok dubur dilakukan pada setiap pasien dengan gejala ano-rektal. Pemeriksaan ini bertujuan untuk menetapkan keutuhan sfingter ani dan menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan 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 coccygis.

Mobilitas tumor: Hal ini sangat penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan.

Ekstensi dan ukuran tumor dengan menilai batas atas, bawah, dan sirkuler.

Pemeriksaan penunjang¹⁷

1. Endoskopi

Endoskopi merupakan prosedur diagnostik utama dan dapat dilakukan dengan sigmoidoskopi (>35% tumor terletak di rektosigmoid) atau dengan kolonoskopi total.

2. Enema barium dengan kontras ganda

Pemeriksaan enema barium yang dipilih adalah dengan kontras ganda.

3. CT colonography (Pneumocolon CT)

Modalitas CT yang dapat melakukan CT kolonografi dengan baik adalah modalitas CT scan yang memiliki kemampuan rekonstruksi multiplanar dan 3D volume rendering. Kolonoskopi virtual juga memerlukan software khusus.

Penetapan stadium pra-operatif

Penetapan stadium pre-operatif harus dilakukan, karena strategi terapi untuk setiap stadium berbeda. Prosedur yang dilakukan untuk penetapan stadium pre-operatif adalah:

Deteksi perluasan tumor primer dan infiltrasinya;

Deteksi kelenjar getah bening regional dan para-aorta;

Deteksi metastasis ke hepar dan paru-paru;

Deteksi metastasis ke cairan intraperitoneal.

1. Penetapan stadium pra-operatif pada karsinoma kolon^{17,18}

Rekomendasi Tingkat A

- Seluruh pasien karsinoma kolon yang akan menjalani pembedahan elektif, harus menjalani pemeriksaan pencitraan hepar dan paru preoperatif dengan CT scan atau MRI, dan foto thoraks.
- Pada pasien yang harus menjalani bedah emergensi, pemeriksaan ultrasonografi intraoperatif dan pemeriksaan pencitraan CT scan atau MRI post-operatif.

Rekomendasi Tingkat C

- Apabila fasilitas CT scan atau MRI tidak tersedia, maka ultrasonografi trans-abdominal dapat digunakan untuk mendeteksi metastasis ke hepar.

Diperlukan pemeriksaan Abdomino-pelvic CT- scanning, MRI,

ultrasonografi transabdominal dan foto thoraks. (hal 25,sign 126; hal 19, sign 67)

2. Penetapan stadium pra-operatif pada karsinoma rekti

a. Pemeriksaan colok dubur:

b. Endorectal Ultrasonography (ERUS):

Dilakukan oleh spesialis bedah kolorektal (operator dependent) atau spesialis radiologi,

Digunakan terutama pada T1 yang akan dilakukan eksisi transanal,

Digunakan pada T3-4 yang dipertimbangkan untuk terapi neoajuvan,

Digunakan apabila direncanakan reseksi trans-anal atau kemoradiasi

c. Computed Tomography (CT) Scan:

Memperlihatkan invasi ekstra-rektal dan invasi organ sekitar rektum, tetapi tidak dapat membedakan lapisan-lapisan dinding usus,

Akurasi tidak setinggi ultrasonografi endoluminal untuk mendiagnosis metastasis ke kelenjar getah bening,

Berguna untuk mendeteksi metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal dan metastasis ke hepar,

Berguna untuk menentukan suatu tumor stadium lanjut apakah akan menjalani terapi adjuvan pre-operatif

Untuk mengevaluasi keadaan ureter dan buli-buli.

d. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Rektum:

Dapat mendeteksi lesi kanker dini (cT1-T2),

Lebih akurat dalam menentukan staging lokal T dan N (margin sirkumferensial dan keterlibatan sakral pada kasus rekurens). Jarak terdekat antara tumor dengan fascia

mesorektal dapat memprediksi keterlibatan fascia mesorektal:

- o Jika jarak tumor dengan fascia mesorektal \leq 1mm terdapat keterlibatan fascia mesorektal
- o Jika jarak tumor dengan fascia mesorektal 1-2mm ancaman keterlibatan fascia mesorektal
- o Jika jarak tumor dengan fascia mesorektal $>$ 2mm tidak terdapat keterlibatan fascia mesorektal.

Lebih sensitif dibandingkan CT untuk mendeteksi metastasis hati pada pasien dengan steatosis (fatty liver).

Rekomendasi Tingkat A

- Seluruh pasien karsinoma rektum harus menjalani pemeriksaan ultrasonografi endoluminal trans-rektal.
- Seluruh pasien karsinoma rektum yang akan menjalani pembedahan elektif, harus menjalani pemeriksaan pencitraan hepar dan paru-paru pre-operatif dengan CT scan atau MRI, dan foto thoraks.
- Pada pasien yang harus menjalani bedah emergensi, pemeriksaan ultrasonografi intra-operatif dan pemeriksaan pencitraan CT scan atau MRI post-operatif.

Rekomendasi Tingkat C

- Apabila fasilitas ultrasonografi endoluminal tidak tersedia, pemeriksaan colok dubur dapat dilakukan untuk menentukan kurabilitas tumor.
- Apabila fasilitas CT scan atau MRI tidak tersedia, maka ultrasonografi trans-abdominal dapat digunakan untuk mendeteksi metastasis ke hepar.

DIAGNOSIS BANDING¹⁹

Diagnosis banding dari kanker kolorektal adalah:

Irritable bowel syndrome (IBS)

Kolitis ulseratif

Penyakit Crohn
 Hemoroid
 Fisura anal
 Penyakit divertikulum

Sistem Pentahapan (*Staging*)²⁰

Klasifikasi pentahapan kanker digunakan untuk menentukan luas atau ekstensi kanker dan nilai prognostik pasien. Sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 (Tabel 2 - Tabel 5).

Tabel 2. Tumor primer (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed.
T0	No evidence of primary tumor.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial or invasion of lamina propria
T1	Tumor invades submucosa.
T2	Tumor invades muscularis propria.
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues.
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum.
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures.

Tabel 3. Kelenjar getah bening (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	No regional lymph node metastasis.
N1	Metastases in 1–3 regional lymph nodes.
N1a	Metastasis in 1 regional lymph node.
N1b	Metastases in 2–3 regional lymph nodes.

N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastases.
N2	Metastases in ≥4 regional lymph nodes.
N2a	Metastases in 4–6 regional lymph nodes.
N2b	Metastases in ≥7 regional lymph nodes.

Tabel 4. Metastasis (M)

M0	No distant metastasis.
M1	Distant metastasis.
M1a	Metastasis confined to 1 organ or site (e.g., liver, lung, ovary, nonregional node).
M1b	Metastases in >1 organ/site or the peritoneum.

Tabel 5. Stadium kanker kolorektal

Stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
IVA	T4b	N1–N2	M0	C	C3
	Any T	Any N	M1a	--	--

IVB	Any T	Any N	M1b	--	--
-----	-------	-------	-----	----	----

TATALAKSANA

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rektum. Saat ini, terapi biologis (targeted therapy) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya. Penatalaksanaan kanker kolorektal dibedakan menjadi penatalaksanaan kanker kolon (tabel 6) dan kanker rektum (tabel 7).

PRINSIP TATALAKSANA BEDAH

Tabel 6. Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon²¹

Stadium	Terapi
Stadium 0 (T _{is} N ₀ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> Eksisi lokal atau polipektomi sederhana Reseksi <i>en-bloc</i> segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium I (T ₁₋₂ N ₀ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi ajuvan
Stadium II (T ₃ N ₀ M ₀ , T _{4a-b} N ₀ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis Terapi ajuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
Stadium III (T apapun N ₁₋₂ M ₀)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis

	<ul style="list-style-type: none"> Terapi ajuvan setelah pembedahan
Stadium IV (T apapun, N apapun M ₁)	<ul style="list-style-type: none"> Reseksi tumor primer pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang dapat direseksi Kemoterapi sistemik pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang tidak dapat direseksi dan tanpa gejala

Tabel 7. Rangkuman penatalaksanaan kanker rektum²²

Stadium	Terapi
Stadium I	Eksisi transanal (TEM) atau Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-III C	Kemoradioterapi neoajuvan (5-FU/RT jangka pendek atau <i>capecitabine</i> /RT jangka pendek), Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi ajuvan (5-FU ± <i>leucovorin</i> atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIIC dan/atau locally unresectable	Neoajuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi transabdominal + teknik TME bila memungkinkan dan Ajuvan pada T apapun (5-FU ± <i>leucovorin</i> or FOLFOX or CapeOx)
Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi)	Kombinasi kemoterapi atau

	<p>Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis+ lesi rektum atau 5-FU/RT pelvis.</p> <p>Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.</p>
Stadium IVA/B (metastasis borderline resectable)	<p>Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/pelvic RT.</p> <p>Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.</p>
Stadium IVA/B (metastasis synchronous tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi)	<p>Bila simptomatik, terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau kolon <i>stenting</i>.</p> <p>Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut.</p> <p>Bila asimtomatik berikan terapi non-bedah lalu kaji ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi.</p>

Terapi endoskopi

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal, yaitu lesi mukosa kolorektal yang menonjol ke dalam lumen.

Metode yang digunakan untuk polipektomi tergantung pada ukuran, bentuk dan tipe histopatologinya. Polip dapat dibiopsi terlebih dahulu untuk menentukan tindakan selanjutnya. Biopsi polip umumnya dilakukan dengan mengambil 4-6 spesimen atau 8-10 spesimen untuk lesi yang lebih besar.

Panduan *American College of Gastroenterology* menyatakan bahwa²³:

Polip kecil harus dibuang secara utuh.

Jika jumlahnya banyak (lebih dari 20), harus dilakukan biopsi

representatif.

Polip pendukulata besar biasanya mudah dibuang dengan hot snare.

Polip sesil besar mungkin membutuhkan *piecemeal resection* atau injeksi submukosal untuk menaikkan mukosa dari tunika muskularis propria agar dapat dilakukan endoscopic mucosa resection (EMR).

Persiapan praoperasi

Sebagian besar pasien kanker kolorektal akan menjalani pembedahan. Persiapan praoperatif meliputi:²⁴

- Informed consent.
- Pembuatan stoma.
- Persiapan usus (kolon).
- Transfusi darah perioperatif.
- Profilaksis antibiotik.

Rekomendasi Tingkat A

Seluruh pasien bedah kolorektal dengan kemungkinan diperlukannya stoma perlu dipersiapkan. Termasuk penjelasan dan konsultasi prabedah dengan perawatan stoma.

Rekomendasi Tingkat A

Persiapan usus secara mekanis sebelum operasi kolorektal tidak terbukti mengurangi angka kebocoran anastomosis, tetapi mengurangi risiko komplikasi infeksi. Keputusan persiapan usus dilakukan secara individual tergantung dari kebutuhan dan pengalaman dokter bedah.

Rekomendasi Tingkat B

Jika dianggap pasien memerlukan transfusi darah, jangan ditunda atas dasar hubungan dengan risiko meningkatnya kekambuhan.^{25,26}

Rekomendasi Tingkat A

Profilaksis antibiotik dosis tunggal, yang mencakup kuman aerobik dan anaerobik diberikan sekitar 30 menit sebelum induksi anestesi secara IV.²⁷

Kombinasi sefalosporin dan metronidazol atau aminoglikosida dan metronidazol merupakan regimen yang efektif.²⁷

Pemberian antibiotika disesuaikan dengan pola resistensi kuman di setiap rumah sakit.

Modalitas tatalaksana bedah

1. Eksisi Lokal (Polipektomi Sederhana)

Eksisi lokal dilakukan baik untuk polip kolon maupun polip rektum. Polipektomi endoskopik harus dilakukan apabila struktur morfologik polip memungkinkan. Kontraindikasi relatif polipektomi kolonoskopik antara lain adalah pasien yang mendapat terapi antikoagulan, memiliki kecenderungan perdarahan (bleeding diathesis), kolitis akut, dan secara klinis terdapat bukti yang mengarah pada keganasan invasif, seperti ulserasi sentral, lesi keras dan terfiksasi, nekrosis, atau esi tidak dapat dinaikkan dengan injeksi submukosal.

Rekomendasi Tingkat A

Penjelasan kepada penderita tentang morbiditas operasi dan kemungkinan kambuh kembali harus dilakukan sebelum melakukan prosedur ini.

Pembedahan selanjutnya untuk polip *pedunculated* dilakukan jika:

Pada pemeriksaan histopatologi terdapat tumor dalam radius 1 mm dari tepi sayatan.

Terdapat invasi limfovaskular

Tumor berdiferensiasi buruk

2. Eksisi Transanal²²

Eksisi transanal dilakukan pada kanker rektum. Syarat untuk melakukan eksisi transanal adalah:

<30% dari lingkaran rektum

Ukuran <3 cm

Margin bersih (>3 mm)

Dapat digerakkan (mobile), tidak terfiksasi

Terletak < 8 cm dari linea dentata

T1 saja

Polip yang diangkat secara endoskopik dengan patologi kanker atau tidak dapat ditentukan

Tidak ada invasi limfovaskular atau

PNI Diferensiasi baik atau sedang

3. Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM)

Jika lesi dapat diidentifikasi secara adekuat di rektum, dapat dilakukan transanal endoscopic microsurgery (TEM). Prosedur TEM memudahkan eksisi tumor rektum yang berukuran kecil melalui anus. Kedua tindakan (eksisi transanal dan TEM) melibatkan eksisi full thickness yang dilakukan tegak lurus melewati dinding usus dan kedalam lemak perirektal. Fragmentasi tumor harus dihindarkan, selain itu harus dipastikan pula bahwa garis tepi mukosal dan batas tepi dalam harus negatif (>3 mm). Keuntungan prosedur lokal adalah morbiditas dan mortalitas yang minimal serta pemulihan pasca operasi yang cepat. Keterbatasan eksisi transanal adalah evaluasi penyebaran ke KGB secara patologis tidak dapat dilakukan. Hal ini menyebabkan angka kekambuhan lokal lebih tinggi dibandingkan pasien yang menjalani reseksi radikal.

4. Kolektomi dan reseksi KGB regional *en-Bloc*

Teknik ini diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat

direseksi (*resectable*) dan tidak ada metastasis jauh. Luas kolektomi sesuai lokasi tumor, jalan arteri yang berisi kelenjar getah bening, serta kelenjar lainnya yang berasal dari pembuluh darah yang ke arah tumor dengan batas sayatan yang bebas tumor (R0). Bila ada kelenjar getah bening yang mencurigakan diluar jalan vena yang terlibat sebaiknya direseksi. Reseksi harus lengkap untuk mencegah adanya KGB positif yang tertinggal (*incomplete resection* R1 dan R2).

Reseksi KGB harus mengikuti kaidah-kaidah sebagai berikut:

KGB di area asal pembuluh harus diidentifikasi untuk pemeriksaan patologis. KGH yang positif secara klinis di luar lapangan reseksi yang dianggap mencurigakan, harus dibiopsi atau diangkat

KGB positif yang tertinggal menunjukkan reseksi inkomplit (R2)

Minimal ada 12 KGB yang harus diperiksa untuk menegakkan stadium N.

3. Reseksi transabdominal

Reseksi abdominoperineal dan *sphincter-saving* reseksi anterior atau anterior rendah merupakan tindakan bedah untuk kanker rektum. Batas reseksi distal telah beberapa kali mengalami revisi, dari 5 cm sampai 2 cm. Bila dihubungkan dengan kekambuhan lokal dan ketahanan hidup, tidak ada perbedaan mulai batas reseksi distal 2 cm atau lebih.

Implikasi dari beberapa penelitian tentang batas reseksi distal, bahwa pada kanker rektum rendah, dapat dilakukan prosedur pembedahan sphincter-saving daripada dilakukan reseksi abdominoperineal dengan kolostomi permanen .Fungsi dan

kontinensi adalah salah satu topik yang penting dalam memutuskan antara reseksi abdominoperineal atau reseksi anterior rendah/ultra rendah.

5. Total Mesorectal Excision (TME)²⁸

Mesorektum dan batas sirkumferensial (lateral) adalah hal yang sama pentingnya dengan batas reseksi distal pada kanker rektum. *Total mesorectal excision* (TME) untuk kanker rektum adalah suatu diseksi tajam pada batas ekstrasfasial (antara fascia propiaretum dan fascia presakral), dengan eksisi lengkap mulai dari mesorektum ke dasar pelvis termasuk batas lateralnya. Angka kekambuhan pada TME untuk kanker rektum tengah dan rendah dilaporkan sebesar 2,6%. Dari *Swedish Rectal Cancer Trials*, penurunan kekambuhan lokal didapatkan turun sebesar 50% setelah pelatihan teknik TME.

Saat ini TME merupakan prosedur baku untuk bedah kanker rektum dengan mengangkat mesorektum secara en bloc, yang meliputi pembuluh darah, pembuluh getah bening, jaringan lemak, dan fascia mesorektal. Pada prosedur ini dilakukan diseksi secara tajam under *direct vision* pada *holy plane* diluar mesorektum sampai 5 cm dibawah tumor. Pada rektum bagian atas dilakukan sampai 5 cm di atas tumor. Dengan teknik ini, saraf otonom daerah pelvis tetap terjaga sehingga mengurangi kejadian disfungsi seksual dan gangguan berkemih. Ligasi tinggi pada arteri mesenterika anterior tidak menghasilkan perbedaan ketahanan hidup, tetapi mempermudah teknik pembedahan. *Rectal wash out* dapat dipertimbangkan untuk mengurangi kemungkinan implantasi dari sel-sel kanker pada daerah anastomosis.

Adjuvan radioterapi dapat digunakan pada pasien yang menjalani pembedahan lokal transanal atau TEM, dengan peningkatan lokal

kontrol 5-year (90% vs 72% eksisi lokal saja) dan angka ketahanan hidup bebas kekambuhan (74% vs 66%).

a). Preservasi sfingter

Prosedur preservasi sfingter lebih disukai ketimbang reseksi abdominoperineal, kecuali pada beberapa keadaan sebagai berikut:

Ketika batas reseksi distal 2cm dari tumor tidak tercapai; □

Mekanisme sfingter sudah tidak adekuat untuk fungsi kontinensia;

Akses ke rongga pelvis untuk pemulihan secara teknik tidak memungkinkan (jarang).

b). Pemakaian drain

Pemakaian *drain* secara rutin setelah anastomosis kolorektal atau koloanal masih kontroversial. Beberapa penelitian RCT menyebutkan tidak ada keuntungan dari pemakaian rutin *drain* intraperitoneal pada anastomosis kolon. Penelitian *Cochrane* juga menyebutkan tidak ada perbedaan pada hasil akhir anastomosis tindakan bedah kolorektal elektif yang dilakukan pemasangan drain maupun tidak. Pada anastomosis rendah dibawah refleksi peritoneum, masih dipertimbangkan pemakaian *drain*, karena kemungkinan terjadinya akumulasi hematoma atau cairan cukup tinggi.

Rekomendasi Tingkat A

TME direkomendasikan pada pembedahan transabdominal kanker rektum baik laparotomi maupun laparoskopi

Rekomendasi Tingkat B

Eksisi lokal atau TEM untuk kanker rektum T1 dapat dilakukan pada kasus tertentu dengan syarat antara lain:

Tumor mobile dengan ukuran ≤ 3 cm

T1 pada pemeriksaan *endorectal ultrasound* atau MRI

Bukan merupakan tumor berdiferensiasi buruk (biopsi)

c). Peran *colonic reservoirs* pada reseksi anterior rendah

Hampir semua penelitian menyebutkan bahwa terjadi penurunan frekuensi buang air besar pada kelompok *colonic reservoir*, dari median 6 sampai 3 kali buang air besar dalam satu hari.

Rekomendasi Tingkat C

Bila secara teknis memungkinkan, *colonic reservoir* direkomendasikan untuk anastomosis dengan jarak 2 cm dari *anorectal junction*.

d). Peran ligase tinggi, *drain*, dan *rectal washout*

Rekomendasi Tingkat C

Pemakaian drain hanya dipertimbangkan pemakaiannya pada pembedahan kanker rektum.

Rectal Washout

Sel-sel ganas yang terlepas dapat ditemukan di dalam lumen usus pasien kanker kolorektal. Oleh karena itu, dapat terjadi implantasi sel ganas di daerah anastomosis. Walaupun belum ada penelitian klinis, untuk mengurangi risiko rekurensi lokoregional, irigasi *rectal stump* sebelum anastomosis dapat dipertimbangkan.

e). Anastomosis

Pada kasus dimana fungsi anal baik, maka setelah TME dapat dilakukan anastomosiskoloanal. Kebocoran anastomosis merupakan komplikasi yang dapat terjadi dan berakibat fatal pada pembedahan kanker kolorektal. Beberapa faktor yang berhubungan dengan kebocoran anastomosis adalah suplai darah, tegangan jahitan, adanya sepsis, status nutrisi dan komorbiditas sistemik. Faktor-faktor risiko dehiscensi anastomosis adalah anastomosis

kurang dari 6 cm dibawah *anal verge*, jenis kelamin laki-laki, merokok, malnutrisi, dan mobilisasi inkomplit fleksura lienalis. Untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh kebocoran anastomosis kolorektal, dapat dilakukan pemeriksaan kebocoran intra-operatif dan membuat diversif ileostomi.

6. Bedah laparoskopik pada kanker kolorektal

Kolektomi laparoskopik merupakan salah satu pilihan penatalaksanaan bedah untuk kanker kolorektal.

Rekomendasi Tingkat A

Pembedahan laparoskopik dapat dipertimbangkan untuk penatalaksanaan kanker kolorektal.

Kriteria pertimbangan untuk melakukan laparotomi kolektomi:

Dokter bedah sudah berpengalaman melakukan pembedahan kolorektal menggunakan laparotomi.

Diperlukan eksplorasi intraabdomen sebelum tindakan definitif

Dilakukan pada tumor stadium dini sampai stadium lanjut lokal yang masih *resectable*

Tidak ada peningkatan tekanan intrabdomen seperti obstruksi atau distensi usus akut karena tumor.

Penggunaan rutin laparotomi tidak direkomendasikan pada: (1) tumor rektum stadium lanjut, (2) tumor dengan obstruksi akut atau perforasi, (3) invasi tumor secara lokal ke struktur sekitar, (4) terdapat perlengketan saat dilakukan laparotomi eksplorasi.

7. Tindakan bedah untuk kanker metastatik²⁹

a). Tumor primer resektabel dan metastasis resektabel

Pada KKR stadium 4 dengan metastasis hati dan atau paru, reseksi merupakan pilihan yang terbaik dengan catatan tumor primer masih

dapat direseksi. Tiga paradigma pada terapi kanker kolorektal dengan metastasis hati adalah: klasik yaitu kanker kolorektal dahulu, bersamaan yaitu kanker kolorektal dan metastasis hati secara bersamaan, atau pendekatan terbalik yaitu pengangkatan tumor metastasis hepar terlebih dahulu. Keputusan dibuat berdasarkan di tempat manakah yang lebih dominan secara onkologikal dan simtomatis.

- b). Tumor primer resektabel dan metastasis tidak resektabel
Pada keadaan seperti ini, dapat dilakukan reseksi tumor primer dilanjutkan dengan kemoterapi untuk metastasisnya.
- c). Tumor primer tidak resektabel, metastasis tidak resektabel
Kombinasi kemoterapi dan pembedahan atau radiasi paliatif merupakan penanganan standar untuk pasien dengan KKR metastasis. Pada kasus dengan penyakit metastasis yang tidak resektabel maka terapi pilihannya adalah kemoterapi sistemik. Untuk penyakit yang sudah jelas tidak dapat dioperasi, intervensi seperti *stenting* atau *laser ablation* dapat dijadikan pilihan terapi paliatif yang berguna. *In situ ablation* untuk metastasis hati yang tidak bisa direseksi juga memungkinkan, tetapi keuntungannya belum jelas.

PRINSIP TATALAKSANA SISTEMIK

1. Kemoterapi

Kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi ajuvan, neoaduvan atau paliatif. Terapi ajuvan direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi. Yang termasuk risiko tinggi adalah: jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural; tumor dengan obstruksi atau perforasi, dan pT4. Kemoterapi ajuvan diberikan kepada pasien dengan WHO

performance status (PS) 0 atau 1. Selain itu, untuk memantau efek samping, sebelum terapi perlu dilakukan pemeriksaan darah tepi lengkap, uji fungsi hati, uji fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), serta elektrolit darah.

a). 5-Fluorourasil (5-FU)^{30,31}

Secara kimia, fluorourasil suatu *fluorinated pyrimidine*, adalah 5-fluoro-2,4 (1H,3H)-pyrimidinedione. 5-Fluorourasil (5-FU) merupakan obat kemoterapi golongan antimetabolit pirimidin dengan mekanisme kerja menghambat metilasi asam deoksiuridilat menjadi asam timidilat dengan menghambat enzim timidilat sintase, terjadi defisiensi timin sehingga menghambat sintesis asam deoksiribonukleat (DNA), dan dalam tingkat yang lebih kecil dapat menghambat pembentukan asam ribonukleat (RNA). DNA dan RNA ini penting dalam pembelahan dan pertumbuhan sel, dan efek dari 5-FU dapat membuat defisiensi timin yang menimbulkan ketidakseimbangan pertumbuhan dan menyebabkan kematian sel. Untuk terjadinya mekanisme penghambatan timidilat sintase tersebut, dibutuhkan kofaktor folat tereduksi agar terjadi ikatan yang kuat antara 5-FdUMP dan timidilat sintase. Kofaktor folat tereduksi didapatkan dari leucovorin. 5-FU efektif untuk terapi karsinoma kolon, rektum, payudara, gaster dan pankreas. Kontraindikasi pada pasien dengan status nutrisi buruk, depresi sumsum tulang, infeksi berat dan hipersensitif terhadap fluorourasil. Efek samping dapat terjadi pada penggunaan 5-FU adalah sebagai berikut:

Stomatitis dan esofagofaringitis, tampak lebih awal;

Diare, anoreksia, mual dan muntah;

Tukak dan perdarahan gastrointestinal;

Lekopenia (leukosit < 3500/mm³), atau penurunan leukosit secara cepat;

Trombositopenia (trombosit < 100.000/mm⁻³);

Efek yang jarang terjadi dapat berupa sindrom *palmar-plantar erythrodysesthesia* atau *hand-foot syndrome*, dan alopesia.

b). Leucovorin/Ca-folinat^{30,31}

Secara kimia, fluorourasil suatu *fluorinated pyrimidine*, adalah 5-fluoro-2,4 (1H,3H)-pyrimidinedione. 5-Fluorourasil (5-FU) merupakan obat kemoterapi golongan antimetabolit pirimidin dengan mekanisme kerja menghambat metilasi asam deoksiuridilat menjadi asam timidilat dengan menghambat enzim timidilat sintase, terjadi defisiensi timin sehingga menghambat sintesis asam deoksiribonukleat (DNA), dan dalam tingkat yang lebih kecil dapat menghambat pembentukan asam ribonukleat (RNA). DNA dan RNA ini penting dalam pembelahan dan pertumbuhan sel, dan efek dari 5-FU dapat membuat defisiensi timin yang menimbulkan ketidakseimbangan pertumbuhan dan menyebabkan kematian sel. Untuk terjadinya mekanisme penghambatan timidilat sintase tersebut, dibutuhkan kofaktor folat tereduksi agar terjadi ikatan yang kuat antara 5-FdUMP dan timidilat sintase. Kofaktor folat tereduksi didapatkan dari leucovorin.

5-FU efektif untuk terapi karsinoma kolon, rektum, payudara, gaster dan pankreas. Kontraindikasi pada pasien dengan status nutrisi buruk, depresi sumsum tulang, infeksi berat dan hipersensitif terhadap fluorourasil. Efek samping dapat terjadi pada penggunaan 5-FU adalah sebagai berikut:

Stomatitis dan esofagofaringitis, tampak lebih awal;

Diare, anoreksia, mual dan muntah;

Tukak dan perdarahan gastrointestinal;

Lekopenia (leukosit < 3500/mm³), atau penurunan leukosit secara cepat;

Trombositopenia (trombosit < 100.000/mm³);

Efek yang jarang terjadi dapat berupa sindrom *palmar-plantar erythrodysesthesia* atau *hand-foot syndrome*, dan alopesia.

c). Capecitabine^{32,33}

Capecitabine adalah sebuah fluoropirimidin karbamat, yang dirancang sebagai obat kemoterapi oral, merupakan *prodrug* fluorourasil yang mengalami hidrolisis di hati dan jaringan tumor untuk membentuk fluorourasil yang aktif sebagai antineoplastik. Mekanisme kerjanya sama seperti fluorourasil. *Capecitabine* diabsorpsi cepat dan luas dalam saluran gastrointestinal yang kemudian dimetabolisme menjadi 5'-deoksi-5-fluorocitidin (5'-DFCR), 5'-deoksi-5-fluorouridin(5'-DFUR) dan fluorourasil, selanjutnya fluorourasil dikatabolisme di hati menjadi dihidro-5-fluorourasil (FUH₂), asam 5-fluoro-ureido-propionat (FUPA) dan α-fluoro-β-alanin (FBAL).

Capecitabine dimetabolisme menjadi fluorourasil dalam 3 langkah: Pertama kali, *capecitabine* dimetabolisme di hati oleh carboxylesterase menjadi 5'-DFCR dan dikonversi menjadi 5'-DFUR oleh sitidin deaminase yang pada prinsipnya terdapat pada hati dan jaringan tumor. Langkah ketiga yakni metabolisme 5'-DFUR menjadi fluorourasil yang secara farmakologi merupakan obat kemoterapi aktif, terjadi secara istimewa di sel tumor oleh adanya timidin fosforilase (dThdPase). Konsentrasi dThdPase lebih tinggi pada sel-sel tumor (termasuk tumor payudara dan kolorektal) dibandingkan sel normal.

Langkah kedua, fluorourasil dikatabolisme di hati menjadi FUH₂ oleh enzim dihidropirimidin dehidrogenase (DPD), selanjutnya menjadi FUPA oleh enzim DHP dan menjadi FBAL oleh BUP, yang semuanya tidak memiliki aktivitas antiproliferatif. Ketiga langkah

proses katabolisme ini dapat diidentifikasi saat fluorourasil diberikan secara intravena.

Capecitabine mempunyai efek pada nilai laboratorium, paling sering terjadi adalah peningkatan total bilirubin. *Capecitabine* tidak memiliki efek dengan pemberian bersama leucovorin. Pasien yang menggunakan antikoagulasi derivat kumarin dan penggunaan *capecitabine* secara bersamaan perlu pemantauan ketat dengan menilai perubahan parameter koagulasi (waktu protrombin).

Efek samping yang lebih sering timbul adalah sindrom *palmar-plantar erythrodysesthesia* atau *hand-foot syndrome*. Manifestasi sindrom ini adalah sensasi baal pada tangan dan kaki, hiperpigmentasi, yang berkembang menjadi nyeri saat memegang benda atau berjalan. Telapak tangan dan kaki menjadi bengkak dan kemerahan, dan mungkin disertai dengan deskuamasi.

d). Oxaliplatin³⁴

Oxaliplatin merupakan derivat generasi ketiga senyawa platinum dan termasuk dalam golongan obat pengalkilasi (*alkylating agent*). *Oxaliplatin* berbeda dari *cisplatin* dalam hal gugus amin yang digantikan oleh *diaminocyclohexane* (DACH). *Oxaliplatin* sedikit larut dalam air, lebih sedikit dalam metanol, dan hampir tidak larut dalam etanol dan aseton. Secara kimia nama lengkapnya adalah oxalato (trans-L-1,2-*diamino-cyclohexane*) platinum.

Mekanisme kerja *oxaliplatin* sama seperti senyawa dasar platinum lainnya. Setelah mengalami hidrolisis intraselular, platinum berikatan dengan DNA membentuk ikatan silang yang menghambat replikasi DNA dan transkripsinya sehingga menyebabkan kematian sel. Apoptosis sel-sel kanker terjadi karena terbentuk lesi DNA, menghentikan sintesis DNA, menghambat sintesis RNA, dan

merangsang reaksi imunologis. *Oxaliplatin* juga menunjukkan efek sinergik dengan obat-obat sitotoksik lainnya. Sitotoksitasnya bersifat non spesifik siklus sel.

Pemberian *oxaliplatin* saja menghasilkan aktivitas yang rendah terhadap tumor, sehingga sering diberikan berkombinasi dengan obat kemoterapi lain, yaitu 5-FU. Mekanisme sinergis secara tepat di antara 5-FU dan *oxaliplatin* adalah sederhana, berdasarkan pengamatan *oxaliplatin* menurunkan atau menghambat dihidropirimidine dehidrogenase dan memperlambat katabolisme dari 5-FU. Penambahan *oxaliplatin* pada regimen kemoterapi ajuvan pasien kanker kolorektal stadium II berusia 70 tahun atau lebih terbukti tidak memberikan penambahan manfaat dalam pencapaian overall survival, tetapi masih memberikan manfaat DFS. Penambahan *oxaliplatin* pada pasien metastasis kanker kolorektal pada usia 75 tahun atau lebih yang sudah terseleksi tampaknya sama dengan pasien usia yang lebih muda.

Efek samping *oxaliplatin* dapat terjadi pada sistem hematopoetik, sistem saraf tepi dan sistem gastrointestinal. Sistem hematopoietik menyebabkan mielotoksisitas derajat sedang, anemia, dan trombositopenia yang tidak berat. Pada sistem saraf tepi sering terjadi neuropati perifer. Neuropati perifer akut dapat terjadi sekitar 85%-95% pasien yang mendapat *oxaliplatin*. Neuropati perifer dikarakteristikan dengan parestesia, dysetesia atau allodynia pada ekstremitas, bibir, dan orofaringolaringeal yang terjadi selama dan sesaat setelah *oxaliplatin* infus diberikan, hal ini akan mereda dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Efek samping pada sistem gastrointestinal dapat berupa mual, muntah, dan diare.

e). Irinotecan³⁵

Irinotecan adalah bahan semisintetik yang mudah larut dalam air

dan merupakan derivat alkaloid sitotoksik yang diekstraksikan dari tumbuhan seperti *Camptotheca acuminata*. Irinotecan dan metabolit aktifnya yakni SN-38 menghambat aksi enzim Topoisomerase I, yakni suatu enzim yang menghasilkan pemecahan DNA selama proses replikasi DNA. Irinotecan dan SN-38 mengikat DNA Topoisomerase I sehingga mencegah pemecahan DNA yang menghasilkan dua DNA baru serta kematian sel. Irinotecan bekerja pada fase spesifik siklus sel (S-phase). Irinotecan digunakan dalam beberapa terapi kanker seperti kanker kolorektal, servik uteri, lambung, glioma, paru, mesothelioma, dan kanker pankreas. Efek samping yang dapat timbul pada pemberian irinotecan yakni diare, gangguan enzim hepar, insomnia, alergi, anemia, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, bradikardia, oedem, hipotensi, demam, dan fatigue.

2. Terapi biologis (*Targeted therapy*)

a). Bevacizumab³⁶

Bevacizumab merupakan rekombinan monoklonal antibodi manusia yang berikatan dengan semua isotipe *Vascular Endothelial Growth FactorA* (VEGF-A / VEGF)., yang merupakan mediator utama terjadinya vaskulogenesis dan angiogenesis tumor, sehingga menghambat pengikatan VEGF ke reseptornya, Flt-1 (VEGFR-1) dan KDR (VEGFR-2

Bevacizumab diberikan secara infus intravena dalam waktu 30-90 menit dengan dosis 5 mg/kg bila dikombinasi dengan regimen kemoterapi siklus 2 mingguan (FOLFOX atau FOLFIRI) dan dosis 7,5 mg/kg bila dikombinasi dengan regimen kemoterapi siklus 3 mingguan (CapeOx). *Bevacizumab* diberikan sebelum *oxaliplatin*.

b). Cetuximab³⁷

Cetuximab merupakan antibodi monoklonal *chimeric*

mouse/rekombinan manusia yang mengikat secara spesifik reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR, HER1, c-Erb-1) dan secara kompetitif menghambat ikatan EGF dan ligan lain. Ikatan dengan EGFR akan menghambat fosforilasi dan aktivasi reseptor kinase terkait, menghasilkan hambatan pertumbuhan sel, induksi apoptosis, dan penurunan *matrix metalloproteinase* serta produksi VEGF. Pemberian *cetuximab* diindikasi pada pasien metastasis kanker kolorektal dengan KRAS dan NRAS *wild type*. Bila kedua hasil RAS tersebut hasilnya *wild type*, perlu dipertimbangkan pemeriksaan BRAF, dan pemberian *cetuximab* efektif bila didapatkan BRAF *wild type*. Pasien dengan KRAS/NRAS, BRAF dan TP53 *wild-type* akan memberikan hasil yang maksimal pada pemberian terapi dengan *cetuximab*, oxaliplatin dan fluorourasil oral. Kombinasi *cetuximab* dengan oxaliplatin pada regimen FOLFOX atau CapeOx tidak mempunyai keuntungan dan harus dihindari. Oleh karena itu pemberian *cetuximab* sebaiknya dikombinasi dengan irinotecan (FOLFIRI).

c). Ziv-Aflibercept^{38,39}

Aflibercept merupakan protein rekombinan yang memiliki bagian reseptor 1 dan 2 VEGF manusia yang berfusi pada porsi Fc dari IgG1 manusia. Didesain sebagai perangkap VEGF untuk mencegah aktivasi reseptor VEGF dan selanjutnya menghambat angiogenesis. Obat ini secara signifikan menunjukkan peningkatan response rates, PFS, dan OS bila dikombinasi dengan FOLFIRI pada lini kedua.

d). Panitumumab, Regorafenib, BIBF 1120, Cediranib Panitumumab, *regorafenib*, BIBF 1120, dan *cediranib* merupakan *targeted therapy* yang belum tersedia di Indonesia. *Panitumumab* merupakan antibodi monoklonal murni dari manusia. Mekanisme kerjanya sama dengan *cetuximab*. Kedua antibodi monoklonal ini

diindikasi pada pasien metastasis kanker kolorektal dengan KRAS dan NRAS *wild type*. Bila kedua RAS tersebut jenisnya *wild type*, perlu dipertimbangkan pemeriksaan BRAF.

Regorafenib adalah target multipel VEGFR2-TIE2 *tyrosine kinase inhibitor*, yang meliputi reseptor VEGF, reseptor *fibroblast growth factor* (FGF), reseptor *platelet derived growth factor* (PDGF), BRAF, KIT dan RET yang melibatkan berbagai proses termasuk pertumbuhan tumor dan angiogenesis. Uji klinik *regorafenib* menunjukkan perbaikan ketahanan hidup bebas perburukan dan keseluruhan sebagai terapi lini ketiga atau terakhir untuk pasien yang mengalami perburukan dengan terapi standar.

BIBF 1120 adalah suatu *tyrosine kinase inhibitor* pada VEGFR, PDGF dan FGF, yang menunjukkan komperatif antara keberhasilan dan toksisitas dalam kombinasi dengan FOLFOX dibandingkan FOLFOX+*bevacizumab* pada lini pertama.

Cediranib adalah *tyrosine kinase inhibitor* VEGFR, yang terbukti dalam percobaan fase ketiga dengan FOLFOX di lini pertama dibandingkan hasilnya dengan FOLFOX/*bevacizumab*, kualitas hidup lebih baik dengan *bevacizumab*.

3. Regimen terapi

Saat ini, regimen standar kemoterapi baik ajuvan maupun paliatif yang dianjurkan adalah FOLFOX 6 atau modifikasinya (mFOLFOX6).

a). Regimen Kemoterapi

1. Kemoterapi tunggal:

Capecitabine⁴⁰

Capecitabine 850-1250 mg/m² 2 kali, hari 1-14, diulang

setiap 3 minggu.

5-FU/ leucovorine (Parkwel, simplified, de grammont)

Roswell Park regimen:⁴¹ Leucovorin 500 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1,8,15,22,29, dan 36 5-FU 500 mg/m² bolus IV 1 jam setelah dimulai leucovorin, hari 1,8, 15,22,29 dan 36 Diulang setiap 8 minggu.

Simplified biweekly infusional 5-FU/LV (sLV5FU2):⁴² Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam pada hari 1, diikuti dengan 5-FU bolus 400 mg/m² dan kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus continuous Diulang setiap 2 minggu

Mingguan: Leucovorin 20 mg/m² IV selama 2 jam pada hari 1, 5-FU 500 mg/m² bolus injeksi IV 1 jam setelah dimulai leucovorin. Diulang setiap minggu. 5-FU 2600 mg/m² dalam infus 24 jam ditambah leucovorin 500 mg/m² Diulang setiap minggu.

2. Kemoterapi doublet

mFOLFOX6⁴³⁻⁴⁵

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari ke-1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari ke-1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari ke-1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) secara IV infus kontinyu.

Ulangi setiap 2 minggu

CapeOX^{46,47}

Oxaliplatin 130 mg/m² selama 2 jam, hari ke-1.

Capecitabine 1000 mg/m² dua kali sehari, per oral hari ke-1 sampai ke-14,

Ulangi setiap 3 minggu x 24 minggu

FOLFIRI⁴²

Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30 – 90 menit, hari ke-1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari ke-1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari ke-1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) secara IV infus kontinyu.

Ulangi setiap 2 minggu

IROX⁴⁸

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, diikuti irinotecan 200 mg/m² selama 30 atau 90 menit setiap 3 minggu

b). Regimen kemoterapi dan targeted therapy

1. mFOLFOX6 + Bevacizumab^{44,49}

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari ke-1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari ke-1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari ke-1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) secara IV infus kontinyu.

Bevacizumab 5 mg/kg IV, hari ke-1 Ulangi setiap 2 minggu

2. mFOLFOX 6 + Panitumumab^{44,50}

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus IV continuous

Panitumumab 6 mg/kg IV selama 60 menit, hari 1 Diulang setiap 2 minggu

3. CapeOX + Bevacizumab⁵¹

- Oxaliplatin* 130 mg/m² selama 2 jam, hari ke-1.
Capecitabine 850-1000 mg/m² dua kali sehari, per oral selama 14 hari
Bevacizumab 7,5 mg/kg IV, hari ke-1 Ulangi setiap 3 minggu
4. FOLFIRI⁴² + Cetuximab⁵² (KRAS/ NRAS/ BRAF wild type)
 Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30 – 90 menit, hari ke-1
Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari ke-1
 5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari ke-1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) secara IV infus kontinyu.
 Cetuximab 500 mg/m² IV selama 2 jam hari ke-1
 Ulangi setiap 2 minggu
5. FOLFIRI⁴² + Bevacizumab⁵³
 Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1
Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1 5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous
Bevacizumab 5 mg/kg IV, hari 1
 1 Diulang setiap 2 minggu
6. FOLFIRI + Panitumumab (KRAS/ NRAS/ BRAF wild type)
 Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1
Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1 5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous Panitumumab 6 mg/kg IV, selama 60 menit, hari 1
 Diulang setiap 2 minggu.
7. FOLFIRI + ziv-aflibercept
 Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1
Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1 5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous Ziv-aflibercept 4 mg/kg IV
 Diulang setiap 2 minggu
8. Capecitabine⁴⁰ + Bevacizumab⁵¹
 850-1250 mg/m² PO 2 x sehari, hari 1-14
Bevacizumab 7,5 mg/kg IV, hari 1
 Diulang setiap 3 minggu
9. Irinotecan
 Irinotecan 125mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1 dan 8
 Diulang setiap 3 minggu^{54,55}
 Irinotecan 300-350 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1
 Diulang setiap 3 minggu
 Cetuximab (hanya KRAS WT + irinotecan)
 Cetuximab 400 mg/m² infus pertama, selanjutnya 250 mg/m² IV setiap minggu⁵⁶
 Atau Cetuximab 500 mg/m² IV setiap 2 minggu⁵⁷ +/-
- o Irinotecan 300-350 mg/m² IV setiap 3 minggu o
 - o Atau Irinotecan 180 mg/m² IV setiap 2 minggu
 - o Atau Irinotecan 125 mg/m² pada hari 1 dan 8 dan diulang setiap 3 minggu
- c) Regimen *targeted therapy*
1. Cetuximab (hanya KRAS WT)
 Cetuximab 400 mg/m² infus pertama, selanjutnya 250 mg/m² IV setiap minggu⁵⁶
 Atau Cetuximab 500 mg/m² selam 2 jam, hari 1, setiap 2 minggu⁵⁷
2. Panitumumab (hanya KRAS WT)⁵⁸

Panitumumab 6 mg/kg IV selama 60 menit setiap 2 minggu

3. Regorafenib⁵⁹

Regorafenib 160 mg PO setiap hari, hari 1-21 Diulang setiap 28 hari

4. Efek samping terapi sistemik dan penatalaksanaannya

Efek samping atau toksisitas yang bisa terjadi pada pemberian obat kemoterapi yang mengandung fluorourasil, *leucovorin*, oxaliplatin dan irinotecan dapat berupa: anemia, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, mual, muntah, diare, mukositis, alopecia, sindroma kolinergik, neuropati, panas, asthenia, gangguan jantung, gangguan kulit ataupun reaksi hipersensitivitas.

Juga untuk obat-obatan terapi target, bevacizumab akan memberikan efek samping berupa peningkatan tekanan darah, proteinuria, gangguan penyembuhan luka, perforasi traktus digestivus, emboli pembuluh darah, dan perdarahan.

Sedang untuk cetuximab yang paling sering memberikan efek samping gangguan pada kulit, dan jarang menimbulkan gangguan mual, justru adanya *skin rash* ini menunjukkan respons terapi. Dalam praktek sehari-hari, obat kemoterapi sering dipakai dalam bentuk kombinasi, oleh karena sulit itu menentukan efek samping tersebut dari satu macam obat.

Penanganan efek samping mual muntah pada pemakaian regimen yang mempunyai efek emetik kuat. (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, CAPIRI) pada fase akut 1 hari pertama adalah 5 HT₃ reseptor antagonist (palonosetron) dan dexamethason 8 mg, kalau munculnya efek samping pada hari 2-3, dapat diberikan terapi

tunggal dexamethason 8 mg atau 5 HT₃ reseptor antagonis sebagai alternative.

Cetuximab mempunyai efek emetogenik lemah, sehingga cukup diberikan dexamethason 8 mg. Bevacizumab minimal sekali memberikan efek samping mual oleh karena itu tidak diperlukan anti emetik. "*Handfoot syndrome*" akibat efek samping dari pemberian capecitabine atau ruam-ruam kulit (*skin rash*) akibat EGFR-inhibitor (*cetuximab, panitumumab*), penanganan yang penting adalah perawatan dasar kulit pada umumnya yaitu diberikan pelembab kulit, tabir surya dikombinasi dengan antibiotik sistemik (tetrasiklin). Antibiotik topikal (metronidazol, eritromisin, nadifloxacin) bisa membantu pada fase awal toksisitas pada kulit.

Penanganan untuk mencegah terjadinya neurotoksisitas akibat induksi oxaliplatin tidak ada preparat yang memberikan hasil baik, preparat yang dicoba diberikan meliputi asetil sistein, amifastin, infus Ca Mg, glutation, oksikarbasepin, dietildithioicarbamat, vitamin E.

Penanganan diare karena induksi kemoterapi 5FU bolus, atau kombinasi dengan irinotecan, XELIRI adalah loperamid, *octreotide* dan *tinctura opii*.

Penanganan neutropenia, dengan pemberian *granulocyte – colony stimulating factor* (G-CSF), sedang untuk febris neutropenia, pemberian secara rutin G-CSF dan antibiotik sebagai profilaksis tidak dianjurkan, kecuali pada pasien yang mempunyai resiko tinggi terkena infeksi misal pendeita yang mengalami neutropenia yang berkepanjangan.

Penanganan hipertensi saat pemberian *bevacizumab*:

Bevacizumab tidak diberikan pada penderita hipertensi tidak terkontrol

Tekanan darah harus diukur paling tidak setiap 2-3 minggu, monitor tekanan darah ini frekwensinya ditingkatkan pada penderita yang cenderung mengalami hipertensi; penderita hipertensi karena bevacizumab harus dimonitor tekanan darahnya secara berkesinambungan, walaupun bevacizumab sudah dihentikan.

Penderita yang mengalami hipertensi saat pemberian bevacizumab maka tekanan darah harus dikontrol dengan obat anti hipertensi oral.

Penderita yang memerlukan lebih dari 1 macam obat hipertensi sebaiknya pemberian *bevacizumab* dihentikan.

Bevacizumab dihentikan secara permanen pada penderita hipertensi krisis.

Manajemen proteinuria penderita dengan terapi *bevacizumab*:

Hentikan *bevacizumab* bila penderita proteinuria selama lebih dari 3 bulan

walaupun sudah mendapat terapi, juga bila proteinuria lebih dari 3,5 gram/hari atau menderita sindrom nefrotik.

penderita yang mendapatkan terapi bevacizumab seyogyanya diperiksa urine sebelum terapi dan diulang setiap 2-8 minggu.

Terapi *bevacizumab* juga dihentikan pada kasus perforasi gastro-intestinal, thrombosis vena dalam yang memerlukan tindakan intervensi untuk perdarahan epistaksis; pemberian bevacizumab bisa ditunda dahulu hingga perdarahan berhenti, kemudian dilanjutkan lagi. Tetapi bila perdarahan tersebut untuk terapinya perlu intervensi, maka *bevacizumab* dihentikan.

Penderita yang memerlukan tindakan operatif, maka *bevacizumab* dihentikan 30 – 60 hari sebelumnya, atau bila

penderita pasca operasi dan akan diberikan terapi *bevacizumab*, maka *bevacizumab* baru diberikan 30 – 60 hari setelah operasi.

Terapi radiasi

Modalitas radioterapi hanya berlaku untuk kanker rektum.

Secara umum, radiasi pada karsinoma rekti dapat diberikan baik pada tumor yang *resectable* maupun yang *non-resectable*, dengan tujuan:

Mengurangi risiko kekambuhan lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk

Meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter

Meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal jauh atau tidak resektabel

Mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi

1. Teknik Radiasi⁶⁰

a). Radiasi eksterna pra-operatif Tujuan:

mengurangi kekambuhan lokal

meningkatkan resektabilitas tumor yang ditujukan untuk mencapai batas margin bebas tumor (R0) pada kasus adenokarsinoma rektal dengan keterlibatan fascia mesorektal atau T4,

preservasi fungsi sfingter pada tumor yang letak rendah penghindaran penggunaan stoma

Terdapat dua modalitas dalam memberikan radiasi pre-operatif:

Radiasi pendek dengan dosis 5 x 5 Gy yang diikuti dengan tindakan pembedahan segera dalam 2-3 hari

Radiasi jangka panjang dengan total dosis 45-50,4 Gy dalam 25-28 fraksi, diikuti dengan tindakan pembedahan setelah 4 - 8 minggu. Radiasi jangka panjang preoperatif sebaiknya selalu dikombinasi bersama dengan kemoterapi fluoropirimidin (Level IA), berupa 5-FU yang diberikan dengan infus kontinyu atau oral 5-FU (*capecitabine*).

Rekomendasi Tingkat A

- Pada pemberian radiasi pre-operatif, radiasi jangka pendek dan kemoradiasi jangka panjang memiliki efek terapi yang ekuivalen pada kasus dimana pengecilan tumor (*downsizing*) tidak diperlukan dan tanpa keterlibatan fascia mesorektal. Dalam hal demikian, radiasi pre-operatif jangka pendek lebih *cost-effective*.
- Pada kasus tumor lanjut lokal dengan keterlibatan fascia mesorektal atau cT4, terapi pre-operatif terpilih adalah kemoradiasi jangka panjang.

Rekomendasi Tingkat A

1. Kemoradiasi preoperatif yang diikuti dengan kemoterapi adjuvan dibandingkan dengan kemoradiasi adjuvan post-operatif ternyata lebih bermakna dalam menurunkan angka kekambuhan lokal (13% vs 22%, $p=0.02$), memiliki toksisitas yang lebih rendah, baik akut, maupun jangka panjang, dan memiliki kemungkinan meningkatkan kejadian preservasi sfingter sehingga meningkatkan QoL pada pasien dengan tumor letak rendah. Namun demikian, angka kambuh jauh dan kesintasan hidup di antara keduanya tidak ditemukan perbedaan. (*Level of Evidence IA*) (ESMO Consensus Guidelines).
2. Indikasi radiasi pada kasus postoperatif adalah pada pasien yang sebelumnya belum pernah menerima terapi preoperatif, pada kasus dengan CRM+, perforasi tumor, atau kasus risiko tinggi untuk kekambuhan lokal ($\geq pT3b$, dan/atau N+).

b). Radiasi eksterna pascaoperatif

Dengan lebih besarnya keuntungan pemberian terapi neoadjuvan (kemo)radiasi pre-operatif, maka kemoradiasi post-operatif terutama diindikasikan hanya pada pasien yang belum pernah menerima terapi pre-operatif, namun didapatkan (*Level of Evidence IA*):

Keterlibatan *circumferential margin* (CRM+)

Perforasi pada area tumor

Kasus dengan risiko tinggi untuk kekambuhan lokal ($>pT3b$ dan/atau N+)

c). Prosedur standar pelaksanaan radiasi

Teknik lapangan pemberian radiasi dapat digunakan:

Teknik dua lapangan: AP dan PA

Teknik tiga lapangan: PA dan lateral kanan serta lateral kiri

Teknik empat lapangan (Sistem Box): lapangan AP dan PA dan lateral kanan dan kiri

Teknik 3D *Conformal Radiotherapy* (3D CRT)

Teknik *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT)

Beberapa hal yang dapat menjadi perhatian terkait dengan tindakan radiasi:

Lapangan radiasi harus mencakup seluruh tumor atau *tumor bed* dengan margin 2-5 cm, kelenjar getah bening presakral dan iliaka interna. Pada kasus tumor T4, kelenjar getah bening eksterna juga harus diikutsertakan.

Lapangan radiasi multipel sebaiknya digunakan (umumnya direkomendasikan dengan 3-4 lapangan). Hal ini akan mengurangi efek samping dan komplikasi radiasi.

Pengaturan posisi saat radiasi dan teknik lainnya untuk meminimalisasi volume usus halus yang teradiasi.

Untuk kasus pascaoperasi yang dilakukan reseksi abdominoperineal, daerah luka operasi pada perianal harus dimasukkan dalam lapangan radiasi

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dapat digunakan untuk re-iradiasi pada kondisi kasus rekuren pasca radioterapi sebelumnya

Intraoperative radiotherapy (IORT), bila tersedia, dapat dipertimbangkan untuk kasus reseksi dengan batas sayatan dekat atau positif, sebagai booster tambahan, khususnya untuk pasien dengan T4 atau kasus rekuren. Bila IORT tidak tersedia, 10-20 Gy radiasi eksterna dan/atau brakhiterapi untuk volume terbatas, dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pasca bedah, sebelum dilakukan kemoterapi ajuvan.

Dalam kasus paliatif, radioterapi dapat dipertimbangkan untuk

kasus perdarahan pada keganasan rektum, maupun metastasis ke tulang dan otak.

Pada pasien dengan jumlah metastasis terbatas pada hepar dan paru, radioterapi dapat dipertimbangkan untuk kasus-kasus terpilih, atau dalam setting uji klinis, dengan menggunakan teknik 3D CRT, IMRT, maupun *stereotactic body radiation therapy* (SBRT).

d). Perencanaan radiasi

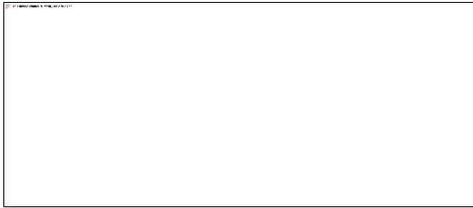
Sebelum dilakukan radiasi, pasien terlebih dulu menjalani proses simulasi. Proses simulasi dapat dilakukan dengan simulator konvensional (teknik radiasi 2D) ataupun menggunakan CT simulator (teknik 2D, 3DCRT, IMRT).

Perencanaan radiasi ini sangat penting karena mempengaruhi akurasi target dan dapat membantu mengurangi paparan radiasi terhadap organ normal, seperti usus halus, untuk dapat terhindar dari bermacam komplikasi selama dan pasca radiasi. Beberapa hal harus diperhatikan, antara lain:

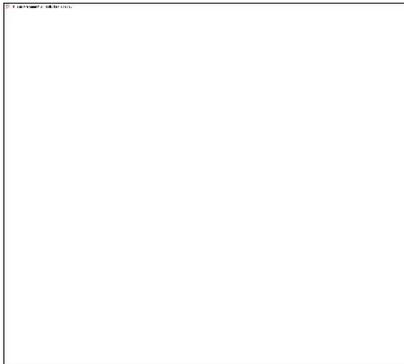
- Meletakkan marker radioopak pada anus pada saat simulasi
- Immobilisasi: posisi penderita selama penyinaran boleh dalam keadaan *prone* ataupun *supine* (posisi *supine* lebih nyaman bagi pasien, namun posisi *prone* lebih direkomendasikan, terutama dengan menggunakan *belly board*) agar usus halus terdorong ke kranial (keluar dari lapangan radiasi)
- Kondisi buli-buli yang tetap saat simulasi dan selama penyinaran/*reproducible*, (terutama bila digunakan teknik IMRT): Buli-buli terisi penuh/kosong; buli yang terisi penuh lebih direkomendasikan karena dapat membantu mendorong usus halus ke kranial, namun buli kosong dapat dipertimbangkan pada kasus dengan infiltrasi ke buli, serta lebih nyaman dan lebih mudah/*reproducible*.

- *Image fusion* dengan menggunakan MRI ataupun PET CT dapat dikerjakan untuk membantu menetapkan target radiasi dengan lebih baik pada saat delineasi
- Pemakaian blok individual atau *multileaf collimator* (MLC) untuk menutupi organ normal yang terpapar

e).Volume Target Radiasi⁶⁰



Gambar 2.a. Lapangan radiasi untuk kasus radiasi preoperative kanker rektal T3NxM0 letak rendah. Pada contoh ini, posisi prone, batas distal ditambah 3 cm dari tumor primer. Karena tumor adalah T3, maka batas anterior lapangan adalah posterior simfisis pubis (untuk mencakup hanya KGB iliaka interna)



Tabel 8. Panduan penentuan target volum untuk teknik radiasi konvensional 2D⁶⁰

--

Tabel 9. Panduan penentuan target volume delineasi untuk teknik radiasi 3D dan IMRT pada setting pre-operatif⁶¹

Volume Target	Definisi dan Deskripsi
GTV (<i>Gross tumor volume</i>)	Primer: seluruh <i>gross tumor</i> yang tampak pada pemeriksaan fisik maupun radiologic
	Kelenjar getah bening regional: seluruh KGB perirektal dan iliaka yang terlibat; termasuk seluruh KGB yang dicurigai sebagai GTV dalam kondisi yang tidak dibuktikan dengan biopsi KGB
CTV (<i>Clinical target volume</i>) <i>high-risk</i>	CTV harus meliputi seluruh GTV dengan margin minimum 1.5–2-cm superior dan inferior, dan meliputi seluruh rektum, mesorektum, dan ruang presakral secara aksial pada level tersebut tanpa mengikutsertakan tulang, otot, maupun udara yang tidak terlibat. Margin sebesar 1–2-cm ditambahkan di sekitar organ berdekatan yang terinvasi <i>gross tumor</i> . Cakupan untuk seluruh area ruang presakral dan mesorektum perlu untuk dipertimbangkan. Seluruh KGB mesorektal yang tampak pada CT atau PET sebaiknya dimasukkan dalam cakupan
CTV (<i>Clinical target volume</i>) <i>standard-risk</i>	Mencakup seluruh mesorektum dan KGB iliaka internal kanan dan kiri untuk T3. Mencakup juga KGB iliaka eksterna kanan dan kiri untuk tumor T4 dengan keterlibatan organ anterior
	Margin sebesar 1–2-cm ditambahkan pada organ yang berdekatan yang terinvasi <i>gross tumor</i> pada T4.
	Batas superior, seluruh rektum dan mesorektum sebaiknya dimasukkan dalam cakupan (biasanya setinggi L5/S1) dan setidaknya ditambahkan margin 2-cm dari <i>gross tumor</i> , yang mana yang lebih kranial
	Batas inferior, CTV sebaiknya mencakup hingga dasar pelvik (pelvic floor) atau setidaknya 2 cm di bawah <i>gross tumor</i> , yang mana yang lebih kaudal
	Untuk mencakup KGB regional, margin sebesar 0.7-cm ditambahkan di disekeliling pembuluh darah iliaka (tidak termasuk otot dan tulang)
	Untuk mencakup pembuluh darah iliaka eksternal (untuk lesi T4), tambahan margin 1-cm secara anterolateral dibutuhkan. Seluruh KGB kecil yang berada berdekatan di sekitarnya sebaiknya dimasukkan.
	Batas anterior, margin sebesar 1–1.5-cm sebaiknya ditambahkan kearah buli untuk memperhitungkan perubahan pada kondisi pengisian buli dan rektum selama penyinaran
	Sebesar 1.8-cm pada area diantara a. iliaka internal dan eksternal diperlukan untuk mencakup KGB obturator
PTV (<i>Planning target volume</i>)	Ekpansi dari CTV sebesar 0.5–1 cm, bergantung akurasi <i>set up</i> dari masing-masing institusi, frekuensi verikasi, dan penggunaan IGRT

Tabel 10. Panduan penentuan target volume delineasi untuk teknik radiasi 3D dan IMRT pada setting post-operatif

Volume Target	Definisi dan Deskripsi
CTV (batas reseksi positif atau masih tersisa <i>gross tumor</i>)	Mencakup seluruh area yang diketahui memiliki keterlibatan margin positif/residual tumor baik secara makroskopik maupun mikroskopik plus 1-2 cm, tanpa mengikutsertakan tulang, otot, dan udara
CTV (high risk)	Mencakup seluruh rektum yang tersisa (bila ada), mesorektal bed, dan ruang presakral secara aksial pada level tersebut, tanpa mengikutsertakan tulang, otot, dan udara. Pengikutsertaan seluruh spatium presakral dan mesorektum harus dipertimbangkan
CTV (standard risk)	<p>Mencakup seluruh mesorektum dan KGB iliaka internal bilateral untuk tumor T3. Mencakup KGB ilaka eksternal bilateral untuk tumor T4 dengan pengikutsertaan organ anterior</p> <p>Batas superior, seluruh bagian rektum dan mesorektum yang tersisa dimasukkan dalam CTV (umumnya hingga level L5/S1) dan setidaknya 1-cm margin ke superior dari anastomosis, yang mana yang lebih kranial</p> <p>Batas inferior, CTV mencapai dasar pelvik atau setidaknya 1 cm dibawah anastomosis atau punting rektal, yang mana yang lebih kaudal. Bila operasi menggunakan teknik reseksi abdominoperineal (APR), <i>surgical bed</i> hingga ke skar perineal harus dimasukkan dalam CTV. Skar harus ditandai dengan marker radioopak saat simulasi.</p> <p>Untuk mencakup KGB regional, margin 0.7-cm ditambahkan di sekeliling pembuluh darah iliaka (tanpa termasuk otot dan tulang). Untuk mencakup pembuluh darah iliaka eksternal, tambahan 1-cm margin ke arah anterolateral dibutuhkan. KGB kecil yang berada disekitar diikutsertakan</p> <p>Batas anterior, margin 1–1.5-cm ditambahkan ke buli untuk mengakomodasi perubahan pada pengisian buli maupun rektum</p> <p>Sebesar 1.8-cm luas volume antara pembuluh darah iliaka eksternal dan internal dibutuhkan untuk meliputi area KGB obturator</p>
PTV (<i>Planning target volume</i>)	Ekspansi sebesar 0.5-1 cm dari CTV bergantung akurasi <i>set up</i> dari masing-masing institusi, frekuensi verifikasi, dan penggunaan IGRT

f). Dosis *Radiasi*

Dosis radiasi Pre-operatif:

Jangka pendek: 25 Gy dengan fraksinasi 5 x 5 Gy

Jangka panjang: 50 Gy dengan fraksinasi 25 x2 Gy

Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost*

(SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:

- o Kasus T3N0-1 PTV (*standard risk*) – 45 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi, PTV (*high-risk*) – 50 Gy dengan 2 Gy/fraksi
- o Kasus T4N0-1 PTV (*standard risk*) – 45,9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi, PTV (*high risk*) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi

Dosis radiasi Pascaoperatif

45 Gy – 60 Gy dengan fraksinasi 5 x 200 cGy

Pada kasus dengan batas margin positif/ *gross residual disease*, dosis diberikan antara 54 – 60 Gy.

Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost*

(SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:

- o PTV (*standard risk*) – 45,9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi
- o PTV (*high risk*) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi

Kegawatdaruratan (obstruksi dan perforasi)

1. Obstruksi akibat kanker kolorektal

Ileus obstruktif merupakan kegawatn yang paling tersering di jumpai pada kasus keganasan kolorektal. Ileus obstruksi merupakan suatu penyumbatan mekanis baik total atau parsial pada usus yang akan mengganggu atau menghambat pasase cairan, gas maupun makanan. Penyumbatan ini dapat terjadi pada

setiap titik sepanjang traktus gastrointestinal dan gejala klinis yang muncul tergantung pada tingkat obstruksi yang terjadi. Obstruksi menyebabkan dilatasi usus bagian proksimal dan kolapsnya usus bagian distal. Obstruksi yang disebabkan oleh tumor umumnya adalah obstruksi sederhana yang jarang menyebabkan strangulasi. Total angka kejadian obstruksi dari kanker kolorektal terjadi 8-10 %, 60 % terjadi pada usia tua. Duapertiga terjadi pada kolon kiri dan sepertiga di kolon kanan.

a). Gambaran klinis

Gambaran klinis dapat berupa nyeri kolik abdomen, distensi, perubahan tingkat kesadaran, kemudian baru diikuti dengan muntah feculent (muntahan kental dan berbau busuk bercampur feses), pasien tampak dehidrasi dan sampai timbul syok/renjatan ditandai dengan akral dingin, kulit kering dan tekanan darah menurun. Pada pemeriksaan auskultasi dapat ditemukan bising usus meningkat atau tidak ditemukan bising usus pada kasus obstruksi lama. Pemeriksaan colok dubur dapat dilakukan untuk mengetahui letak tumor, apakah di rektum atau di kolon.

b). Diagnosa^{62,63}

Secara keseluruhan, pemeriksaan foto polos mempunyai sensitivitas 84 % dan spesifitas 73 % dalam diagnosis ileus obstruksi. Standar pemeriksaan foto polos abdomen adalah serial yang terdiri dari 3 jenis foto yaitu: foto abdomen supine AP, abdomen tegak AP dan foto toraks tegak. Pada pasien yang tidak kooperatif, pemeriksaan foto polos abdominal minimal dilakukan dua posisi yaitu pada posisi supine yaitu anteroposterior (AP) dan tegak (AP) hal hal yang harus diperhatikan pada pemerisaan foto polos abdominal adalah

adanya pelebaran usus, adanya fluid level patologis, penebalan dinding usus dan distribusi udara

Gambaran radiologis obstruksi usus besar bergantung pada kompetensi katup ileosekal. Terdapat beberapa tipe obstruksi kolon yaitu tipe obstruksi dimana katup ileosekal masih kompeten. Pada keadaan ini dapat terlihat berupa dilatasi kolon tipis tanpa adanya distensi usus halus. Bila obstruksi terus berlangsung maka dapat menyebabkan katup ileosekal tidak kompeten, sehingga akan terjadi distensi usus halus. Pada keadaan awal dari inkompetensi katup ileosekal menunjukkan diameter sekum dan kolon ascendens terdistensi maksimal dibandingkan kolon bagian distal disertai adanya udara pada usus halus. Bila obstruksi berlangsung lama udara pada sekum dan kolon ascendens berangsur berkurang, dan udara masuk ke dalam usus halus dan mengisi ke lebih banyak ke usus halus. Pada keadaan ini menyerupai obstruksi usus halus

Gambaran radiologis dari ileus obstruksi usus besar adalah kolon yang terdistensi terletak pada abdomen bagian perifer dan dapat dibedakan dari usus halus yang terletak pada sentral abdominal dengan adanya gambaran haustra. Dilatasi sekum yang melebihi 9 cm dan dilatasi bagian kolosin lain yang melebihi 6 cm dianggap abnormal yang Bagian usus yang terletak distal dari obstruksi akan kolaps dan bagian rektum tidak terisi oleh udara.

Identifikasi kolon pada sonografi seringkali sulit karena kolon dipenuhi dengan gas dan feses. Penyebab obstruksi kolon dapat diidentifikasi. Adanya massa kolon atau intususepsi ileosekal dapat di perlihatkan pada pemeriksaan ultrasonografi.

Gambaran yang dapat terlihat pada intususepsi adalah adanya lingkaran konsentris seperti sosis.

Diagnosa banding ileus obstruksi adalah ileus paralitik Pada ileus paralitik biasanya gas tidak terkumpul (terlokalisir) disatu bagian namun terdapat gambaran udara di seluruh bagian usus (baik usus halus maupun usus besar) atau sama sekali tidak terdapat gambaran gas (gasless) di seluruh bagian usus. Namun demikian gambaran ini tidak definitif. karena dapat disebabkan oleh obstruksi usus besar dengan inkompetensi valve ileosekal atau juga didapatkan pada obstruksi usus halus pada tahap awal. Pada ileus paralitik lumen usus berdilatasi sesuai dengan proporsinya masing-masing, sehingga gambaran kolon tetap lebih besar dari pada gambaran usus halus.

Pemeriksaan CT scan mempunyai sensitivitas dan adalah 96 % dan 93 %. Penggunaan CT dinilai lebih menguntungkan dibanding kontras enema terutama pada pasien usia tua dan pada pasien dengan keadaan umum yang kurang baik. CT biasanya dilakukan dengan pemberian kontras intravena. Pemeriksaan CT scan dapat menunjukkan level obstruksi, penyebab obstruksi dan adanya komplikasi yang dapat terjadi seperti strangulasi, perforasi, pneumatosis intestinal. Gambaran dari CT scan Abdomen menunjukkan adanya obstruksi dan terdeteksi adanya tumor primer. Bila bukan merupakan obstruksi total dan kondisi umum memungkinkan, dapat dilakukan kolonoskopi dan biopsi.

Pasien diperiksa laboratorium berupa ureum, kreatinin, elektrolit dan analisa gas darah. Gambaran foto thorax memperlihatkan apakah ada metastase paru

Pasien biasanya dehidrasi, maka perlu dilakukan penanganan preoperatif.

c). Penanganan preoperatif

Penilaian preoperatif dan penanganan harus hati-hati dan cepat untuk menghindari terlambatnya penanganan intervensi operasi yang dapat menyebabkan perubahan status kesadaran atau perubahan tanda-tanda vital. Pasien dipuasakan dilakukan pemasangan infus, nasogastrik tube (NGT), kateter urin dan dilakukan pengawasan *intake* dan *output* cairan. Bila terdapat asidosis metabolik, hipo- atau hiperglikemia, dan ketidakseimbangan elektrolit harus dikoreksi. Antibiotik harus diberikan.

2. Perforasi dari kanker kolorektal

Insiden terjadinya perforasi kanker kolorektal 2,3-2,5%, ditandai dengan adanya peritonitis. Perforasi kolon merupakan kegawatdaruratan dimana terjadi kebocoran kolon sehingga isi kolon masuk ke rongga peritoneum dan menimbulkan peritonitis baik lokal maupun difus.

a). Gambaran klinis

Gejala berupa nyeri seluruh perut yang terus-menerus, tekanan darah menurun, akral dingin, perubahan kesadaran. Dari anamnesa ada riwayat diare lama yang berubah menjadi konstipasi, penurunan berat badan, ditemukan darah dan lendir dalam feses/tinja.

Pada pemeriksaan klinis menunjukkan pasien sepsis, adanya defans muskular. Pada kasus lanjut memperlihatkan abdomen kembung, tanpa adanya peristaltik, dan perubahan status generalis yang dapat berupa tanda syok. Pada kasus abses

intraperitoneal, ditemukan tanda peritonitis lokal pada palpasi di sekitar tumor. Bila terjadi perforasi akan menimbulkan abses retroperitoneal. Pasien biasanya dalam keadaan sepsis dan terdapat emfisema subkutis dan selulitis.

b). Diagnosis

Pada foto abdomen kasus perforasi intraabdomen tampak adanya pneumoperitoneum. Pneumoperitoneum dapat terjadi pada kasus ileus obstruks akibat adanya iskemia. Gambaran yang dapat ditemukan pada pneumoperitoneum adalah adanya udara ekstralumen yang berbentuk bulan sabit yang berada dibawah hemidiafragma. Gambaran ini dapat ditemukan bila foto polos abdomen AP dilakukan dalam keadaan tegak. Gambaran lain yang dapat ditemukan pada pneumoperitoneum adalah foto polos gambaran rigler sign (dinding usus menjadi lebih jelas dan dapat ditemukan pada keadaan pengambilan posisi supine)

c). Penanganan preoperatif

Penanganan preoperatif harus cepat dilakukan untuk menghindari perburukan akibat terlambatnya operasi. Pasien dipuasakan, dilakukan pemasangan infus, nasogastrik tube (NGT), kateter urin, dimonitor intake dan output cairan. Asidosis metabolik, hipo- atau hiperglikemia, dan ketidakseimbangan elektrolit harus dikoreksi. Pemeriksaan EKG, laboratorium darah dan kimia, analisa gas darah (AGD), foto thorax, juga pemberian antibiotik

3. Perdarahan kanker kolorektal

Perdarahan kanker kolorektal ditandai dengan adanya melena yang berasal dari kolon kanan atau rectorrhagia berupa darah segar, khususnya berasal dari recto-sigmoid.

a). Gambaran klinis

Pasien buang air besar disertai adanya darah yang berwarna hitam atau merah segar. Gejala diawali dengan gangguan buang air besar, perubahan pola defekasi (diare-konstipasi), penurunan berat badan dalam beberapa bulan dan perubahan kondisi umum. Dapat juga disertai gejala nyeri kolik. Untuk pasien dengan kanker di rectosigmoid memperlihatkan adanya tenesmus, lendir dalam feses/tinja. Pasien biasanya pucat dan lemah, menunjukkan adanya anemia akut atau kronik.

b). Diagnosis

Pada kasus perdarahan saluran cerna bagian bawah, kolonoskopi dilakukan untuk mengetahui sumber asal perdarahannya dan sekaligus dilakukan biopsi untuk mengetahui diagnosa histopatologi. CT scan untuk mengetahui lokasi perdarahan di abdomen, massa abdomen dan ekstensi dari massa tumor. Technisium 99 scintigafi Red Blood Cell (TC99 RBC) dapat dipercaya 100% dan sensitifitasnya 91%, untuk menegakkan sumber perdarahan. TC99 RBC dikerjakan bila dengan CT Scan tidak ditemukan sumber perdarahan.

c). Penanganan preoperatif

Pemeriksaan laboratorium darah, koreksi anemia dengan transfusi dengan *pack red cell* (PRC). Demikian pula elektrolit harus dimonitor dan dikoreksi.

Komplikasi perdarahan masif dari kanker kolorektal umumnya jarang, biasanya lebih sering ditemukan berupa *occult bleeding* dan anemia kronik.

SURVEILANS KKR PASCA PEMBEDAHAN KURATIF⁶⁴

Hasil pembedahan kanker kolorektal bisa digolongkan R0, bilamana

baik secara mikroskopis maupun makroskopis tidak ditemukan adanya sisa kanker. Namun demikian kasus dengan R0 masih cukup tinggi berisiko untuk terjadi kekambuhan. Angka kekambuhan dalam 5 tahun pasca bedah berkisar 30-50% dan 90% di antaranya terjadi pada tahun pertama pasca pembedahan). Lokasi kekambuhan tersering adalah hati (33%), paru-paru (22%), lokal (kolon 15% dan rektum 33%), limfonodi regional 14% dengan *metachronous cancer* 3%.

Analisis data dari 20.898 pasien yang dilibatkan dalam 18 uji klinik besar memperlihatkan bahwa 80% kekambuhan terjadi dalam 3 tahun pertama setelah reseksi tumor primer dan 95% terjadi dalam 5 tahun pertama. Upaya menemukan kekambuhan secara dini, sebelum ada manifestasi klinis, adalah dengan surveilans, yaitu pengamatan yang terencana dan terarah.

Kekambuhan dapat terjadi di tempat anastomosis kolon atau rektum, hati, paru-paru atau di tempat lain. Selain kekambuhan dapat pula ditemukan tumor baru di usus besar, yang disebut sebagai "*metachronous cancer*" atau "*metachronous polip*" yang merupakan bentuk pra-kanker.

Penemuan dini kekambuhan, terlebih sebelum munculnya gejala dan tanda, atau "*metachronous tumor*" yang ditindaklanjuti dengan tindakan penatalaksanaan yang tepat diharapkan akan memperbaiki ketahanan hidup dan kualitas hidup pasien.

Empat meta-analisis, yang membandingkan surveilans intensif dengan surveilans yang longgar/ minimal atau tanpa surveilans, mendapatkan penurunan rasio hazard untuk seluruh penyebab kematian sebesar 20-33% dengan penurunan mortalitas absolut 7% dalam 5 tahun. Masing-masing meta-analisis memberikan hasil yang sama yaitu *follow-up* intensif setelah reseksi kuratif meningkatkan angka ketahanan hidup

(*overall survival*), lebih banyak penemuan kekambuhan asimtomatik dan operasi ulang untuk kesembuhan.

Tiga sampai 7% KKR terdapat karsinoma sinkronus dan 25% terdapat adenoma sinkronus. Setelah operasi dengan masih tertinggalnya karsinoma sinkronus dianggap bukan merupakan pembedahan kuratif (R0), sementara adanya polip adenoma berpotensi berkembang menjadi karsinoma. Penemuan karsinoma sinkronus harus ditindak lanjuti dengan reseksi sehingga bisa dicapai R0, sementara penemuan polip adenoma harus diteruskan dengan polipektomi untuk mencegah perkembangan menjadi karsinoma.

Kolonoskopi merupakan modalitas yang paling baik untuk mendeteksi *synchronous neoplasia* dan sudah menjadi standard untuk pemeriksaan pra bedah. Bilamana seluruh kolon tidak bisa dicapai dengan kolonoskop, maka harus dilanjutkan dengan foto kolon double kontras, untuk mengetahui kondisi sisa kolon. Pada kasus obstruksi, ketika kolonoskopi tidak mungkin dilakukan atau bahkan merupakan kontraindikasi, maka kolonoskopi wajib dilakukan 3-6 bulan pasca bedah.

1. Metode deteksi dini kekambuhan a).

Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Manfaat anamnesis dan pemeriksaan fisik rutin dalam memperpanjang ketahanan hidup belum terbukti. Namun untuk mengkoordinasikan dan mendiskusikan tentang hasil pemeriksaan laboratorium yang dilakukan serta penyuluhan perilaku hidup sehat misalnya tentang pola makan dan aktifitas fisik, kontak yang teratur antara dokter dan pasien dirasakan ada manfaatnya.

Rekomendasi Tingkat D

- Anamnesis untuk mengetahui keluhan-keluhan pasien yang mengarahkan kepada adanya kekambuhan baik lokal maupun metastase dilakukan setiap 3 bulan sampai 2 tahun pertama bilamana tidak ditemukan kekambuhan dan setiap 6 bulan sampai 5 tahun pertama. Bilamana prabedah tidak mungkin dilakukan deteksi seluruh kolon, misalnya pada kasus operasi darurat karena obstruksi/perforasi, direkomendasikan dilakukan kolonoskopi 3-6 bulan pasca bedah.
- Pemeriksaan fisik yang terfokus pada daerah yang sering menjadi tempat metastasis, pemeriksaan colok dubur dan daerah sesuai keluhan pasien dilakukan setiap 3 bulan sampai 2 tahun pertama bilamana tidak ditemukan kekambuhan dan setiap 6 bulan sampai 5 tahun pertama.

b). Petanda tumor *carcinoembryonic antigen (CEA)*

Carcinoembryonic antigen (CEA) adalah antigen onkofetal yang meningkat sampai 75% pada kasus dengan kanker kolorektal yang kambuh. Pada kadar 10 IU/L sebagai titik potong, didapatkan sensitivitas 44% dan spesifisitas 90% untuk mendeteksi kekambuhan. CEA paling sensitif untuk mendeteksi metastasis hati dan retroperitoneal dan kurang sensitif untuk mendeteksi kekambuhan lokal, peritoneal dan paru-paru. CEA sering sudah meningkat pada median 4,5 sampai 8 bulan sebelum munculnya gejala, sehingga sangat bermanfaat untuk mendeteksi kekambuhan hati lebih awal. Dua meta-analisis menyimpulkan hanya uji klinik yang menyertakan CEA dan pencitraan hati pada surveilans intensif yang secara bermakna meningkatkan ketahanan hidup. Peningkatan serum CEA mendorong dilakukannya pemeriksaan lengkap untuk menemukan kekambuhan dan lokasinya, yang meliputi pencitraan abdomen, pelvis, dan paru-paru serta kolonoskopi.

Rekomendasi Tingkat C

- Pemeriksaan CEA dilakukan 4-8 minggu pasca pembedahan untuk menilai kurabilitas. Pemeriksaan selanjutnya adalah setiap 3 bulan untuk 2 tahun pertama dan setiap 6 bulan untuk 5 tahun berikutnya.

c). Kolonoskopi

Prevalensi karsinoma metakronous setelah reseksi kuratif KKR dalam 2 tahun pertama adalah 0,7%. Angka kekambuhan pada anastomosis pada kanker kolon adalah 2-4%, sementara itu kekambuhan lokal karsinoma rektum pasca reseksi dapat mencapai 10 kali lebih besar. Surveilans kolonoskopi yang baik dapat menemukan karsinoma metakronous 65% dalam stadium Duke A dan B; 87% diantaranya dapat dioperasi bersih (*operative for cure*). Panel ahli NCCN merekomendasikan untuk pasien stadium I, kolonoskopi dilakukan pada 1 tahun setelah terapi kuratif. Jika normal, kolonoskopi diulang pada tahun ke-3 dan kemudian setiap 5 tahun. Namun, jika ditemukan adenoma lanjut (polip vilosa, polip >1cm, atau displasia derajat tinggi, kolonoskopi harus diulang dalam 1 tahun. Untuk pasien KKR stadium II/III yang telah berhasil diterapi (tidak ada penyakit residif), kolonoskopi dianjurkan 1 tahun setelah reseksi (atau 3-6 bulan pasca reseksi jika belum dilakukan pra-operatif karena lesi obstruktif). Kolonoskopi ulangan dilakukan setelah 3-tahun dan kemudian setiap 5 tahun. Jika ditemukan adenoma lanjut (polip vilosa, polip >1cm, atau displasia derajat tinggi, kolonoskopi harus diulang dalam 1 tahun.

d). Pencitraan

Rekomendasi Tingkat A

- Setelah reseksi karsinoma kolorektal dan telah dipastikan bebas dari polip atau kanker sinkronous, pasien harus menjalani kolonoskopi berikutnya setelah satu tahun untuk melihat kanker metakronous.
- Jika kolonoskopi setelah satu tahun normal maka interval kolonoskopi berikutnya adalah setelah 3 tahun, dan jika normal kolonoskopi berikutnya adalah setelah 5 tahun.
- Jika dalam surveilans kolonoskopi ditemukan adenoma lanjut, maka dilakukan polipektomi dan selanjutnya kolonoskopi dilakukan dalam 1 tahun.
- Pemeriksaan rektum pasca anterior reseksi rendah untuk mengidentifikasi kekambuhan lokal perlu lebih sering dilakukan biasanya dalam interval 3-6 bulan untuk 2-3 tahun pertama melalui pemeriksaan colok dubur, proktoskopi rigid atau kalau perlu endosonografi. Pemeriksaan ini tidak tergantung pada program kolonoskopi yang telah disebutkan dalam butir 1.

Dari analisis 619 kasus karsinoma kolorektal pasca pembedahan kuratif yang menjalani surveilans, CT scan abdomen dan USG hati sesuai dengan panduan mendeteksi metastasis hati pada 19% kasus dan 50-60 % diantaranya dapat direseksi, sementara bilamana hanya memakai CEA bisa mendeteksi 72% metastasis hati namun hanya 32% yang bisa direseksi. (Sceer 2009)

Rekomendasi Tingkat A

- CT scan abdomen dengan kontras dilakukan setiap tahun dalam 3 tahun pertama setelah operasi kuratif karsinoma kolorektal.

PET-Scan adalah modalitas terbaru untuk surveilans kanker kolorektal. Penelitian membandingkan surveilans konvensional (kunjungan klinik, CEA, USG setiap 3 bulan, foto thorax setiap 6 bulan, dan CT scan abdomen pada 9 dan 15 bulan) dengan surveillance konvensional ditambah FGD-PET pada pasca bedah telah dilakukan pada 130 kasus kolorektal karsinoma. Didapatkan bahwa kelompok dengan FGD-PET penemuan kekambuhan dini lebih awal dan lebih banyak yang dapat dioperasi ulang dengan hasil R0. FGD-PET yang dilakukan bilamana modalitas *imaging* yang lain menunjukkan hasil positif mendapatkan sensitivitas 100%, spesifisitas 84,2%; nilai duga positif (*positive predictive value* [PPV]) 89,3%; nilai duga negatif (*negative predictive value* [NPV]) 100% dan akurasi 93,2%. Sementara PET-SCAN yang dilakukan pada kasus dengan peningkatan CEA lebih dari 5 ng/ml dan hasil *imaging* negatif atau meragukan didapatkan sensitivitas 76,9%, spesifisitas 60,0%, PPV 83,3%, dan NPV 50%. Disimpulkan PET-SCAN sangat bermanfaat membantu mendeteksi kekambuhan pada peningkatan CEA ketika modalitas *imaging* lainnya mendapatkan hasil negatif yang meragukan.

Rekomendasi

- Pemeriksaan FGD-PET (FGD Positron Emission Tomography) scan bilamana terdapat kenaikan CEA namun pemeriksaan CT scan dan kolonoskopi memberikan hasil negatif.

2. Kekambuhan lokoregional

Kekambuhan lokoregional khususnya untuk karsinoma rektum, mencakup kekambuhan anastomosis, *tumor bed* dan KGB regional. Sensitivitas endoskopi 97% barium enema kontras ganda juga 97% untuk kekambuhan intraluminal. Namun, sekitar 2/3 kekambuhan loko-regional terletak ekstraluminal. CT scan memberikan sensitivitas 95% untuk deteksi kekambuhan loko-regional. Namun perlu hati-hati dalam

menilai masa jaringan lunak pasca pembedahan maupun pasca radiasi dengan CT scan karena terdapat granulasi, edema, perdarahan dan fibrosis, yang mungkin sulit dibedakan dengan kekambuhan. Masa jaringan lunak dapat bertahan sampai 24 bulan, sehingga jika diulan dalam 6-12 bulan dapat memastikan, bila terjadi penurunan besar masa, lebih mengarah ke masa non-kekambuhan.

MRI dan CT scan keduanya sensitif untuk deteksi kekambuhan, tetapi keduanya tidak mampu membedakan keganasan dan tumor jinak. USG transrektal bermanfaat untuk deteksi kekambuhan dalam dinding an lymfonodi, dan lebih superior dibanding CT scan, USG transvaginal merupakan alternatif lain. Immunoscintigraphy mempunyai sensitivitas yang sangat bervariasi (18-90%) dan spesifisitas yang bervariasi (76-97%) untuk deteksi kekambuhan. *Positron Emission Tomography* (PET) scan memberikan hasil yang baik dalam deteksi kekambuhan yaitu nilai prediksi positif sebesar 89% sementara nilai prediksi negatif 100%, pemasalahan yang dihadapi adalah harga yang mahal.

3. Metastasis hati

USG relatif murah tetapi tergantung operator dan hasil dipengaruhi adanya gas didalam usus dan adanya kegemukan. Sensitivitas untuk deteksi metastasis hati hanya 57%, dan bila tumor diameter kurang dari 1 cm hanya 20%. Lebih dari 50% yang USG nampaknya resektabel ternyata tidak resektabel saat pembedahan. CT scan mempunyai sensitivitas yang tinggi dalam mendeteksi metastasis hati yaitu antara 78-90%. MRI tidak lebih baik dibanding CT kontras, dan biayanya mahal. Demikian juga *immunoscintigraphy* juga lebih inferior dibanding CT kontras. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FGD)- PET mempunyai akurasi tinggi (93%) dibanding CT dan CT- portografi (76%), Sensitivitas FGD-PET 90%, CT 86%, CT portografi 97%, sementara spesifisitas FGD-PET 100%, CT 58% dan CT portografi 9%. Pasien asimtomatik terdeteksi metastasis hepar memberikan median

survival 16 bulan (antara 7-41 bulan), sementara yang terdeteksi saat ada gejala hanya memberikan median *survival* kurang dari 4 bulan.

4. Metastasis paru

Sekitar 5-10% KKR yang menjalani operasi terdapat metastasis paru, dengan angka *survival* 5 tahun setelah reseksi antara 15- 35%. Metode optimal dan interval yang tepat untuk deteksi dini metastasis paru-paru belum ditetapkan. Pemeriksaan foto paru rutin dapat mendeteksi kasus yang asimtomatik. Tujuh dari 13 kasus yang ditemukan metastasis tunggal paru dapat dilakukan reseksi dan empat mendapatkan *survival* yang panjang. Bilamana radiologis dicurigai metastasis atau kecurigaan atas dasar penemuan klinik disarankan dilakukan CT scan. *Follow-up* agresif untuk deteksi metastasis paru serta tindakan reseksi segera memberikan manfaat yang baik. *Survival* 5 tahun mencapai 40,5% sementara 10 tahun 27,7%. Reseksi komplis dan CEA sebelum torakotomi normal adalah faktor prognostik independen untuk *survival* yang lama.

5. Metastasis tulang

Karsinoma rektum lebih sering ditemukan metastasis ke tulang dibandingkan karsinoma kolon. Dalam *follow-up* 10 tahun, diantara 1046 kasus KKR ditemukan 4% metastasis ke tulang. Pada umumnya sepakat surveilens adanya metastasis di tulang hanya dilakukan bilamana ada keluhan. Pindai tulang (*bone scan*) merupakan metode paling sensitif dalam mendeteksi metastasis.

Rekomendasi Tingkat A

- Dilaksanakan surveilens pasca bedah karsinoma kolorektal kuratif secara periodik dan dilaksanakan dengan disiplin (intensif) dalam rangka menemukan kekambuhan dini sehingga bisa dilakukan reseksi kuratif.
- Deteksi menyeluruh kolon dengan kolonoskopi atau foto kolon kontras dobel dilakukan sebelum tindakan pembedahan, untuk memastikan diawal surveilens pasien bebas dari tumor (R0)
- Bilamana pra bedah tidak mungkin dilakukan deteksi seluruh kolon, misalnya pada kasus operasi darurat karena obstruksi/perforasi, direkomendasikan dilakukan kolonoskopi 3-6 bulan pasca bedah
- Setelah reseksi karsinoma kolorektal dan telah dipastikan terbebas dari polip atau kanker sinkronous maka pasien harus menjalani kolonoskopi berikutnya setelah satu tahun untuk melihat kanker metakronous. Bilamana kolonoskopi setelah satu tahun normal maka interval kolonoskopi berikutnya adalah setelah 3 tahun pertama, dan bilamana normal kolonoskopi berikutnya adalah setelah 5 tahun pertama.
- Bilamana dalam surveilens kolonoskopi ditemukan adenoma lanjut maka dilakukan polipektomi dan selanjutnya surveilens kolonoskopi berikutnya dilakukan dalam 1 tahun.

Rangkuman surveilens kanker kolorektal pasca bedah

Rekomendasi Tingkat D

Dilakukan anamnesis untuk mengetahui keluhan-keluhan pasien yang mengarahkan kepada adanya kekambuhan baik lokal maupun metastase setiap 3 bulan sampai 2 tahun pertama bilamana tidak ditemukan kekambuhan dan setiap 6 bulan sampai 5 tahun pertama.

Rekomendasi Tingkat D

Dilakukan pemeriksaan fisik yang terfokus pada pada daerah yang sering terdapat metastase, pemeriksaan colok dubur dan daerah sesuai keluhan pasien setiap 3 bulan sampai 2 tahun pertama bilamana tidak ditemukan kekambuhan dan setiap 6 bulan sampai 5 tahun pertama.

Rekomendasi Tingkat C

Pemeriksaan CEA dilakukan 4-8 minggu pasca pembedahan untuk menilai kurabilitas. Pemeriksaan selanjutnya adalah setiap 3 bulan untuk 2 tahun pertama dan setiap 6 bulan untuk 5 tahun berikutnya.

Rekomendasi

- Pemeriksaan rektum pasca anterior reseksi rendah untuk mengidentifikasi kekambuhan local perlu lebih sering dilakukan biasanya dalam interval 3-6 bulan untuk 2-3 tahun pertama melalui pemeriksaan tuse rektal, proktoskopi rigid atau kalau perlu endosonografi. Pemeriksaan ini independent terhadap program kolonoskopi yang telah disebutkan sebelumnya.
- CT scan abdomen dengan kontras dilakukan setiap tahun dalam 3 tahun pertama setelah operasi kuratif karsinoma kolorektal.
- Pemeriksaan FGD-PET (FGD Possitron Emision Tomography) scan dilakukan bilamana terdapat kenaikan CEA namun pemeriksaan CT scan dan kolonoskopi memberikan hasil negatif.

Tabel 11. Jadwal surveilens

INFORMASI DAN EDUKASI

Rekomendasi

Rekomendasi

- Tersedia tim multidisiplin untuk memberikan informasi dan edukasi kepada pasien KKR
- Perlu adanya perawat spesialis yang terlatih dalam tim multidisiplin tersebut yang bisa ikut membantu dalam memberikan informasi dan edukasi, terlebih terkait dengan stoma dan perawatannya.
- Semua pasien baru KKR harus mendapatkan kesempatan untuk berkomunikasi dengan perawat spesialis
- Semua pasien yang akan mendapatkan stoma, baik itu permanen maupun temporer sebaiknya dirujuk ke perawat spesialis stoma untuk mendapatkan informasi sebelum masuk ke Rumah Sakit.

Rasional

Pasien kanker sering mempunyai keinginan yang sangat kompleks dan tidak bisa diselesaikan oleh hanya satu disiplin saja. Oleh karena itu tim multidisiplin perlu dibentuk. Kanker adalah penyakit yang kompleks dengan banyak dampak pada fisik dan psikologi pasien, baik oleh kankernya sendiri maupun pengobatannya, oleh karena itu – dengan kompleksitas pengobatan yang semakin tinggi – diperlukan pendekatan multidisiplin.

Perawat spesialis merupakan anggota tim multidisiplin dan berperan mengkoordinasikan pemberian dukungan, nasehat dan informasi untuk pasien dan karier pasien selama dan setelah sakitnya. Pengamatan menunjukkan bahwa pasien KKR yang akan mendapatkan stoma pada umumnya lebih mempunyai banyak masalah dibanding yang tidak perlu stoma, sehingga dukungan dan nasehat dari perawat spesialis stoma sangat bermanfaat.

Keluhan yang sering muncul dari pasien kanker adalah komunikasi yang buruk dengan para profesional kesehatan serta kurangnya rawatan lanjutan. Terdapat bukti yang cukup bahwa program pelatihan untuk profesional kesehatan meningkatkan kemampuan mendengarkan dan berkomunikasi. Uji acak terkontrol menunjukkan bahwa pasien lebih memilih informasi yang didasarkan data catatan mediknya dibanding informasi umum tentang tipe kankernya.

Rekomendasi tingkat D

- Profesional kesehatan harus menghormati keinginan pasien dalam membuat rencana pengelolaan bagi dirinya.
- Pasien perlu mendapatkan informasi yang jelas tentang risiko potensial serta keuntungan dari berbagai pilihan pengobatan dan surveilens agar pasien bisa melakukan pilihan dengan tepat.

Rasional

Mudahnya akses informasi tentang berbagai macam penyakit, termasuk KKR, mendorong meningkatnya keinginan pasien kanker dilibatkan dalam mengambil keputusan tentang pilihan pengobatannya. Satu penelitian deskriptif menunjukkan bahwa pasien KKR lebih berperan secara pasif dalam mengambil keputusan dibanding pasien kanker payudara, mungkin karena faktor umur dan hubungannya dengan seksualitas.

Rekomendasi

- Dalam memberikan informasi dan edukasi baik untuk pengobatan maupun surveilens kepada pasien, disusun dan dipakai alat bantu baik berupa *booklet* maupun video. Selain untuk pasien alat bantu tersebut juga akan menjadi pedoman bagi profesional kesehatan.

Rasional

Suatu *randomized pretest post-test control design* dengan sampel mencapai 1100 subjek, menunjukkan bahwa pemberian informasi tentang kanker kolorektal dengan *videotape* meningkatkan pemahaman 26%, dengan *booklet* 23%, sementara tanpa alat bantu hanya mencapai 3%. Pelaksanaan surveilens sering tidak terlaksana dengan teratur. Penelitian di Swiss menunjukan pemeriksaan secara periodik CEA hanya pada 32,8%; USG/CT scan 31,7% dan kolonoskopi 23,8% dari panduan yang dianjurkan. Pasien yang mendapatkan kemoterapi ajuvan menjalani surveilens lebih baik dibandingkan yang tanpa kemoterapi. Penelitian di Kanada mendapatkan bahwa kolonoskopi dilakukan pada 80,4%; pencitraan hati 47,2% dan CEA 22 % dari panduan yang seharusnya.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) sejak tahun 2005 telah menerbitkan *booklet* untuk *follow-up* pasien kanker kolorektal yang dengan jelas diutarakan tujuannya yaitu untuk menemukan dan

mengangkat kanker yang kambuh. *Follow-up* meliputi pemeriksaan fisik, test CEA, kolonoskopi dan CT scan secara teratur.

Rekomendasi

- Pasien KKR umur muda (<45 tahun) perlu ditanyakan kejadian kanker di keluarganya terkait umur kejadian dan lokasinya.
- Bilamana ada indikasi *Lynch syndrome* (HNPCC), maka sebaiknya dilakukan skrining adanya kejadian polip atau KKR maupun kelainan genetik pada keluarga terdekatnya.

Rasional

Lynch syndrome adalah penyakit KKR yang heriditer utamanya akibat mutasi dari Gen MSH2 dan MLH1 yang ditandai ditemukan kanker umur muda (sebelum 45 tahun), terdapat riwayat keluarga adanya kanker kolon yang terjadi umur muda, riwayat keluarga adanya kanker endometrium, adanya riwayat keluarga kanker ovarium, ginjal, lambung, usus halus, kanker hati dan kanker lainnya. Skrining dan pemeriksaan genetik pada keluarga terdekat bisa menemukan kanker dalam stadium dini sehingga bisa mendapatkan pembedahan kuratif, dan juga penting untuk konseling perkawinan.

Informasi dan edukasi untuk pasien dengan stoma

Stoma adalah suatu anus buatan yang dipasang di dinding abdomen. Berfungsi mengeluarkan faeces, sebagai bagian dari proses pencernaan, dimana anus normalnya sudah tidak dapat digunakan lagi, karena penyakitnya. Pemasangan stoma dapat temporer maupun permanen. Dokter bedah yang melakukan tindakan, dapat memberikan informasi lebih lengkap. Stoma dari kolon disebut juga kolostomi, sedangkan stoma dari usus halus disebut juga ileostomi. Luaran dari kolostomi biasanya faeces padat atau semisolid. Luaran dari ileostomi biasanya lebih cair.

Hal-hal yang perlu diketahui untuk perawatan stoma:

Stoma yang sehat berwarna kemerahan atau pink, dan lembab ketika disentuh. Bila membengkak, menjadi keunguan, hitam atau pucat, segera hubungi dokter bedah.

Perhatikan adanya luka lecet karena gesekan, atau pemasangan kantung yang kurang tepat. Pemasangan kantung stoma hendaknya dengan lubang yang sesuai ukuran stomanya.

Perdarahan-perdarahan ringan dari kulit sekitar stoma adalah wajar, karena pembuluh darah yang banyak disekitar stoma. Bila perdarahan lebih banyak, tekan dengan kassa kering selama 10 menit. Bila perdarahan tidak berhenti, hubungi dokter bedah. Obat-obatan pengencer darah seperti aspirin, clopidogrel, dapat memicu perdarahan yang terjadi.

Jangan memasukkan obat suppositoria, atau thermometer kedalam stoma. Tanyakan kepada perawat atau dokter bedah, mengenai cara perawatan stoma yang baik.

Masalah yang mungkin terjadi pada stoma:

Prolaps. Stoma menjadi jauh lebih besar dan menonjol dari keadaan semula. Dapat terjadi pada kehamilan, atau kelemahan dinding abdomen. Stoma dapat dikompres dingin untuk membantu mengurangi ukuran stoma.

Retraksi. Ukuran stoma mengecil dan tenggelam ke dalam abdomen. Mungkin diperlukan pasta atau vaselin untuk pinggiran stoma sehingga faeces tidak bocor keluar kantung.

Hernia parastomal. Terdapat benjolan disamping stoma, karena ada bagian usus yang masuk kedalam suatu celah disamping stoma. Keadaan ini tidak berbahaya, namun sebaiknya dikonsultasikan dengan dokter bedah.

Blokade makanan. Stoma terhalang oleh sisa makanan yang keras, atau berserat tinggi, seperti sayuran atau kacang2an.

Ditandai dengan nyeri kram perut, tidak ada faeces keluar dari stoma, mungkin disertai mual dan muntah. Bila ini terjadi, tetap tenang, ambil nafas dalam, mandi air hangat, dan coba lakukan pijatan ringan diperut sekitar stoma. Bila gejala menetap, hubungi dokter bedah. Pencegahan blokade makanan adalah dengan cara, banyak minum apabila mengkonsumsi makanan yang berserat tinggi.

PROGNOSIS

Prognosis Kanker Kolon⁶⁵

Stadium	Kesintasan 5 tahun
I	92%
IIA	87%
IIB	63%
IIIA	89%
IIIB	69%
IIIC	53%
IV	11%

Prognosis Kanker Rektal⁶⁵

Stadium	Kesintasan 5 tahun
I	87%
IIA	80%
IIB	49%
IIIA	84%
IIIB	71%
IIIC	58%
IV	12%

DUKUNGAN NUTRISI

Malnutrisi pada pasien kanker kolorektal terjadi sekitar 33%. Penyebab malnutrisi pada pasien kanker kolorektal adalah efek metabolik dari sel kanker, penurunan asupan akibat obstruksi usus dan gangguan pada saluran cerna.

Skринing

Status gizi merupakan salah satu faktor yang berperan penting pada kualitas hidup pasien kanker. Masalah nutrisi perlu mendapat perhatian serius dalam tatalaksana pasien kanker, sehingga harus dilakukan skrining dan diagnosis lebih lanjut. European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) dan The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien kanker dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Diagnosis

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada pasien kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, World Health Organization (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT <math><18,5 \text{ kg/m}^2</math>, namun menurut ESPEN 2015 diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria:

- Pilihan 1: IMT <math><18,5 \text{ kg/m}^2</math>
- Pilihan 2: Penurunan BB yang tidak direncanakan >10% dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan >5% dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu pilihan berikut:
 1. IMT <math><20 \text{ kg/m}^2</math> pada usia <math><70</math> tahun atau IMT <math><22 \text{ kg/m}^2</math> pada usia ≥ 70 tahun

2. *Fat free mass index* (FFMI) <15 kg/m² untuk perempuan atau FFMI <17 kg/m² untuk laki-laki

Selain diagnosis malnutrisi, dapat ditegakkan diagnosis kaheksia apabila tersedia sarana dan prasarana yang memungkinkan. Kaheksia adalah suatu sindrom kehilangan massa otot, dengan ataupun tanpa lipolisis, yang tidak dapat dipulihkan dengan dukungan nutrisi konvensional, serta dapat menyebabkan gangguan fungsional progresif. Diagnosis kaheksia ditegakkan apabila terdapat penurunan BB ≥5% dalam waktu ≤12 bulan atau IMT <20 kg/m² disertai dengan 3 dari 5 kriteria: (1) penurunan kekuatan otot, (2) *fatigue* atau kelelahan, (3) anoreksia, (4) massa lemak tubuh rendah, dan (5) abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (C *Reactive Protein* (CRP) >5 mg/L atau IL-6 >4pg/dL), anemia (Hb <12 g/dL), penurunan albumin serum (<3,2 g/dL).

Berdasarkan kriteria diagnosis tersebut, dapat dijelaskan beberapa hal berikut ini:

1. *Fatigue* diartikan sebagai kelelahan fisik ataupun mental dan ketidakmampuan melakukan aktivitas fisik dengan intensitas dan performa sebaik sebelumnya.
2. Anoreksia diartikan sebagai asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang dari 20 kkal/kg BB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien.
3. Indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, diketahui dari:
 1. Hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin, atau
 2. Bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), diperoleh hasil pada laki-laki <7,25 kg/m² dan perempuan <5,45 kg/m².

Pasien kanker dapat mengalami kondisi-kondisi akibat dari pertumbuhan kanker ataupun terapi yang diterima oleh pasien, seperti:

1. Anoreksia: sebagai asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang dari 20 kkal/kg BB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien. Anoreksia juga dapat diartikan sebagai gangguan asupan makan yang dikaitkan dengan perubahan sistem saraf pusat yang mengatur pusat makan, yang diikuti dengan satu dari gejala berikut, yaitu:⁵
 - Cepat kenyang
 - Perubahan indera pengecap
 - Perubahan indera penghidu
 - *Meat aversion*(timbul rasa mual setelah konsumsi daging)
2. Mual dan muntah: mual yang disertai muntah dapat disebabkan karena kemoterapi atau radiasi, maupun karena sebab lain (gastroparesis, gastritis, obstruksi usus, gangguan metabolik). Pengobatan mual dan muntah dilakukan berdasarkan penyebabnya.
3. Diare: terapi kanker dan obat-obatan dapat menyebabkan diare. Diare yang tidak terkontrol dapat menyebabkan dehidrasi, penurunan berat badan, menurunnya selera makan, dan kelemahan otot. Diare dibedakan menjadi 4 tingkat, yaitu:
 - Tingkat 1: peningkatan frekuensi buang air besar (BAB) <4 kali/hari, atau peningkatan ringan produksi ostomy dibandingkan sebelumnya
 - Tingkat 2: frekuensi buang air besar (BAB) 4–6 kali/hari, atau peningkatan sedang produksi ostomi dibandingkan sebelumnya
 - Tingkat 3: frekuensi buang air besar (BAB) 7 kali atau lebih per hari, atau peningkatan berat produksi ostomi

dibandingkan sebelumnya, mengganggu aktivitas sehari-hari

- Tingkat 4: kondisi yang mengancam jiwa, perlu intervensi segera.

Penting untuk menjaga kecukupan hidrasi dengan cara minum 1 gelas air setelah BAB, meningkatkan asupan natrium dan kalium yang berasal dari buah pisang, sup, atau cairan elektrolit, dan konsumsi makanan porsi kecil dan sering.

4. Konstipasi: umumnya disebabkan oleh obat-obatan, seperti opioid, anti emetik, antidepresan, antikolinergik, antikonvulsan, dll. Meningkatkan asupan serat larut dan minum air hingga 2 liter atau lebih per hari dapat mengurangi gejala konstipasi, namun disesuaikan dengan klinis pasien dan tidak disarankan jika ada obstruksi usus.

Tatalaksana Nutrisi Umum pada Kanker

Sindrom kaheksia membutuhkan tatalaksana multidimensi yang melibatkan pemberian nutrisi optimal, farmakologi, dan aktifitas fisik. Pemberian nutrisi optimal pada pasien kaheksia perlu dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi pasien.

1. Kebutuhan nutrisi umum pada pasien kanker

- a. Kebutuhan energi

Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek, namun, apabila tidak tersedia, penentuan kebutuhan energi pada pasien kanker dapat dilakukan dengan formula standar, misalnya rumus Harris-Benedict yang ditambahkan dengan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu. Perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus *rule of thumb*:

Pasien ambulatory : 30-35 kkal/kg BB/hari

Pasien *bedridden* : 20-25 kkal/kg BB/hari
Pasien obesitas : menggunakan berat badan ideal

Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

- b. Makronutrien

Kebutuhan protein : 1.2-2.0 g/kg BB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.

Kebutuhan lemak : 25-30% dari kalori total
35-50% dari energi total (pada pasien kanker stadium lanjut yang mengalami penurunan BB²)

Kebutuhan karbohidrat : Sisa dari perhitungan protein dan lemak

- c. Mikronutrien

Sampai saat ini, pemenuhan mikronutrien untuk pasien kanker hanya berdasarkan empiris saja, karena belum diketahui jumlah pasti kebutuhan mikronutrien untuk pasien kanker. ESPEN menyatakan bahwa suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan sesuai dengan angka kecukupan gizi (AKG).

- d. Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar:

Usia kurang dari 55 tahun : 30-40 mL/kgBB/hari

Usia 55-65 tahun : 30 mL/kgBB/hari

Usia lebih dari 65 tahun : 25 mL/kgBB/hari

Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien kanker yang menjalani radio-dan/atau kemo-terapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

e. Nutrien spesifik

1) *Branched-chain amino acids* (BCAA)

BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano (1996). Penelitian intervensi BCAA pada pasien kanker oleh Le Bricon, menunjukkan bahwa suplementasi BCAA melalui oral sebanyak 3 kali 4,8 g/hari selama 7 dapat meningkatkan kadar BCAA plasma sebanyak 121% dan menurunkan insiden anoreksia pada kelompok BCAA dibandingkan plasebo.

Selain dari suplementasi, BCAA dapat diperoleh dari bahan makanan sumber dan suplementasi. 10 bahan makanan sumber yang diketahui banyak mengandung BCAA antara lain putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, polong-polongan.

2) Asam lemak *omega-3*

Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien. Konsumsi harian asam lemak omega-3 yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara dengan 2 gram asam eikosapentaenoat atau *eicosapentaenoic acid*

(EPA). Jika suplementasi tidak memungkinkan untuk diberikan, pasien dapat dianjurkan untuk meningkatkan asupan bahan makanan sumber asam lemak omega-3, yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel, ikan teri, dan ikan lele.

2. Jalur pemberian nutrisi

Pilihan pertama pemberian nutrisi melalui jalur oral. Apabila asupan belum adekuat dapat diberikan *oral nutritional supplementation* (ONS) hingga asupan optimal.

Bila 5-7 hari asupan kurang dari 60% dari kebutuhan, maka indikasi pemberian enteral. Pemberian enteral jangka pendek (<4-6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat.

Nutrisi parenteral digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal misalnya perdarahan masif saluran cerna, diare berat, obstruksi usus total atau mekanik, malabsorpsi berat.

Pemberian edukasi nutrisi dapat meningkatkan kualitas hidup dan memperlambat toksisitas radiasi pada pasien kanker kolorektal dibandingkan pemberian diet biasa dengan atau tanpa suplemen nutrisi.

Algoritma jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan pemilihan jalur nutrisi

3. Terapi nutrisi perioperatif

- Pra pembedahan: makanan padat dapat diberikan hingga 6 jam dan makanan cair hingga 2 jam sebelum induksi anestesi. Jika klinis dan fasilitas memungkinkan, pasien dapat diberikan karbohidrat oral pra pembedahan pada pasien non-diabetes. Sedangkan pada pasien diabetes, karbohidrat oral diberikan bersama dengan obat diabetes (Rekomendasi tingkat A)
- Pasca pembedahan: bila kondisi klinis memungkinkan, pasien dapat diberikan nutrisi secara dini berupa makanan biasa, sedangkan *oral nutritional supplement* diberikan untuk mendukung pencapaian nutrisi total (Rekomendasi tingkat A).
- Pemasangan *nasogastric tube* (NGT) tidak rutin dilakukan pasca pembedahan (Rekomendasi tingkat A).

3. Farmakoterapi

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal

a. Progestin

Menurut studi meta-analisis MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup pasien.^{18,19} Dosis optimal penggunaan MA adalah sebesar 480–800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap apabila selama dua minggu tidak memberikan efek optimal.

b. Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksia dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien.

c. Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT₂, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan berat badan pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa.

d. Antiemetik

Berikan anti emetik 5-HT₃ antagonis (ondansetron) 8 mg atau 0,15 mg/kg BB (i.v) atau 16 mg (p.o). Jika keluhan menetap ditambahkan deksametason. Pertimbangkan pemberian antiemetik intravena secara kontinyu jika keluhan masih berlanjut. Penanganan antiemetic dilakukan berdasarkan penyebabnya

Penyebab	Manajemen
Gastroparesis	Metokloperamid 4 x 5–10 mg (p.o), diberikan 30 menit sebelum makan
Obstruksi usus	Pembedahan, pemasangan NGT atau PEG, nutrisi parenteral total
Gangguan di susunan saraf pusat	- Terapi radiasi paliatif - Kortikosteroid (deksametason 4–8 mg dua hingga tiga kali per hari)

Obstruksi karena tumor intra abdomen, metastasis hati	<ul style="list-style-type: none"> - Dekompresi - <i>Endoscopic stenting</i> - Pemberian kortikosteroid, metokloperamid, penghambat pompa proton
Gastritis	<ul style="list-style-type: none"> - Penghambat pompa proton - H₂ antagonis

e. Antidiare

Pemberian hidrasi melalui oral dan intravena dilakukan untuk mengganti kehilangan cairan dan elektrolit. Selain itu, dapat diberikan loperamid 4 mg (p.o) hingga 16 mg per hari. Jika diare disebabkan oleh infeksi diberikan antibiotik.

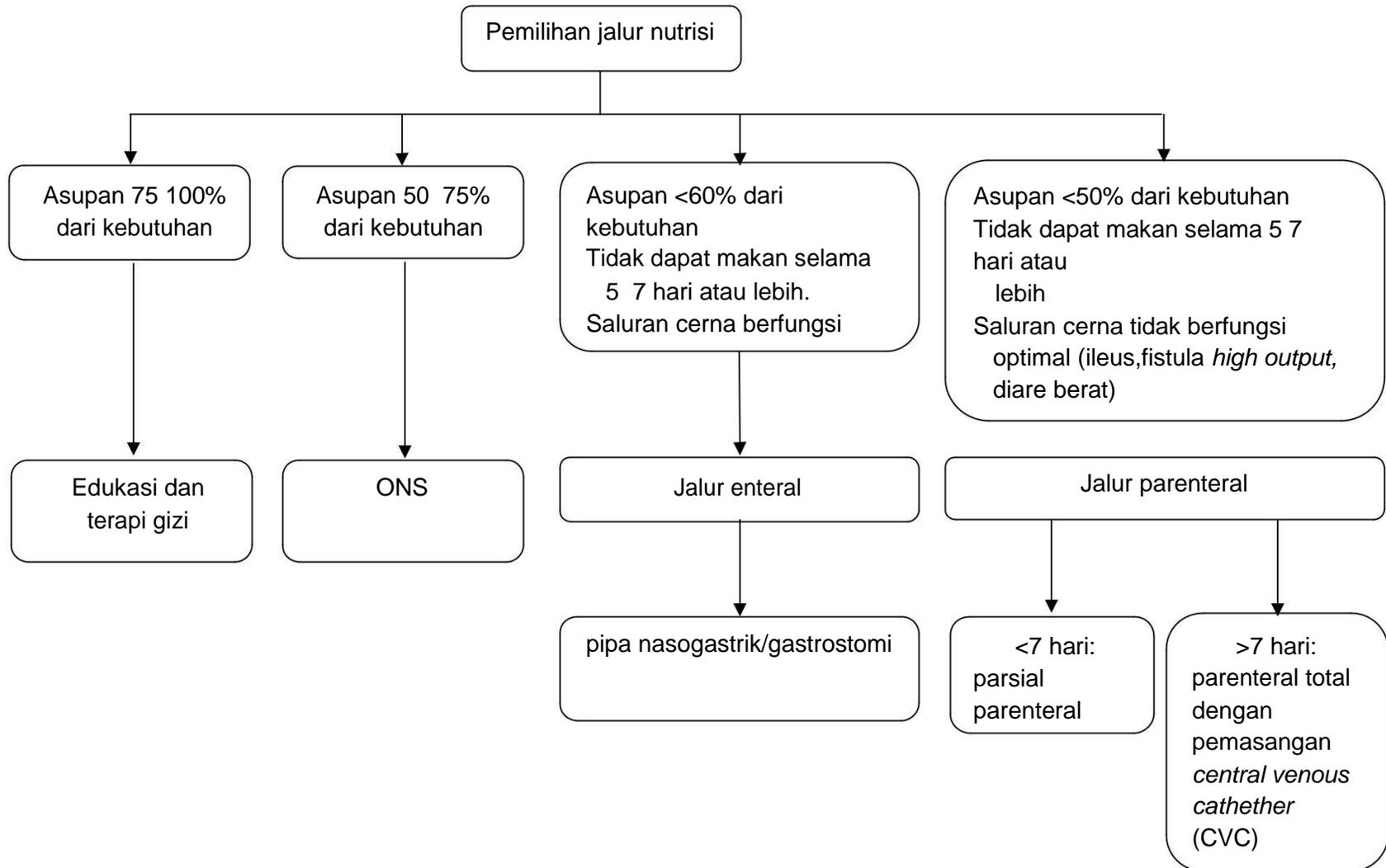
4. Aktivitas fisik

Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada pasien kanker selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik dan metabolisme tubuh (Rekomendasi tingkat A).

Nutrisi bagi Penyintas Kanker

Para penyintas kanker sebaiknya memiliki berat badan yang sehat (ideal) dan menerapkan pola makan yang sehat (terutama berbasis tanaman), tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol.

Bagan 1. Pemilihan jalur nutrisi



REHABILITASI MEDIK PASIEN KANKER KOLOREKTAL

Rehabilitasi medik bertujuan untuk mengembalikan kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai dengan kemampuan yang ada.

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tingkat tahapan & pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker → preventif, restorasi, suportif atau paliatif.

Disabilitas pada pasien kanker kolorektal

Kedokteran fisik dan rehabilitasi memerlukan konsep fungsi dan keterbatasan dalam penanganan pasien. Pada kanker kolorektal, penyakit dan penanganannya dapat menimbulkan gangguan fungsi pada manusia sebagai makhluk hidup seperti gangguan fisiologis, psikologis ataupun perilaku yang berpotensi mengakibatkan terjadinya keterbatasan dalam melakukan aktivitas (disabilitas) dan partisipasi sosial dalam kehidupan sehari-hari.

Kanker kolorektal dan penanganannya (operasi, radiasi, kemoterapi, dan *targeted therapy*) dapat menimbulkan disabilitas seperti nyeri⁴, gangguan mobilisasi, kelemahan umum dan gangguan psikologis yang dapat terjadi khususnya pada pengguna stoma / kolostomi.

Keterbatasan aktifitas

1. Nyeri akibat: massa tumor, metastasis jaringan sekitar, nyeri pada metastasis tulang, nyeri pada *impending fracture* atau fraktur patologis

2. Gangguan mobilisasi akibat: nyeri, pasca tindakan/penanganan, metastasis tulang, cedera medula spinalis; kelemahan umum, *fatigue* dan tirah baring lama
3. Gangguan fungsi defekasi (pada hendaya anorektal): konstipasi atau inkontinensia fekal sebelum dan sesudah operasi,⁸ imobilisasi lama³⁻
4. Gangguan fungsi berkemih: retensi urin pascaoperasi pada diseksi pelvis luas
5. *Impending/* sindrom dekondisi akibat tirah baring lama dan kelemahan umum
6. Gangguan fungsi kardiorespirasi pada metastasis paru, infeksi, tirah baring lama pasca tindakan & penanganan
7. Gangguan fungsi seksual
8. Gangguan sensoris akibat cedera medula spinalis dan pascatindakan
9. Gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual, terutama pada pengguna stoma

Hambatan partisipasi

1. Gangguan aktivitas sehari-hari
2. Gangguan prevokasional dan okupasi
3. Gangguan *leisure*
4. Gangguan seksual pada disabilitas

Pemeriksaan/asesmen

1. Asesmen
 - Asesmen nyeri
 - Uji dekondisi
 - Uji fungsi kardiorespirasi
 - Uji kemampuan fungsional dan perawatan (*Barthel Index*, *Karnofsky Performance Scale*)
 - Asesmen psikososial dan spiritual
 - Evaluasi orthosis dan alat bantu jalan
 - Pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprehensif

2. Pemeriksaan penunjang
 - Pemeriksaan darah, urinalisis
 - Rontgen toraks
 - Bone scan, Spot foto
 - CT scan / MRI (sesuai indikasi)
 - *Cystometogram* (sesuai indikasi)

Tujuan tatalaksana

- Pengontrolan nyeri
- Mengembalikan kemampuan mobilisasi dengan prinsip konservasi energi dan modifikasi aktivitas
- Mengoptimalkan pengembalian fungsi defekasi pada pascaoperasi pelvis luas
- Mengoptimalkan pengembalian kemampuan berkemih
- Meningkatkan dan memelihara fungsi kardiorespirasi
- Memperbaiki fungsi sensoris
- Proteksi fraktur mengancam (*impending fracture*) dan cedera medula spinalis
- Memelihara dan atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual terutama adaptasi pada pemakaian stoma untuk defekasi
- Meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional

Tatalaksana kedokteran fisik dan rehabilitasi Pasien Kanker Kolorektal

A. Sebelum tindakan (operasi, kemoterapi, dan radioterapi)

1. Promotif: peningkatan fungsi fisik, psikososial & kualitas hidup
2. Preventif terhadap keterbatasan fungsi dan aktifitas serta hambatan partisipasi yang ada
3. Penanganan gangguan psikososial dan spiritual

B. Pasca tindakan (operasi, kemoterapi dan radioterapi)

1. Penanggulangan keluhan nyeri:
 - Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi
 - Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri (LEVEL 1).
 - Terapi medikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri *World Health Organization (WHO)* (LEVEL 4) dan *WHO Analgesic Ladder* (LEVEL 2)
 - Terapi nonmedikamentosa: modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi:
 - o *Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS)* (LEVEL 1)
 - o Mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktivitas yang aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan dan atau dengan alat fiksasi eksternal tulang serta dengan pendekatan psikososial-spiritual.
2. Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi pasca tindakan: gangguan mobilisasi, dan tirah baring lama dengan sindrom dekondisi
3. Penanganan gangguan fungsi/disabilitas yang ada (lihat butir C)

C. Tatalaksana Gangguan Fungsi/ Disabilitas

1. Tatalaksana Gangguan Fungsi Mobilisasi, pada kasus:

1.1. Pascaoperasi:

Latihan pernapasan, terapi latihan, latihan ketahanan kardipulmonar, latihan keseimbangan dan latihan ambulasi/mobilisasi dini (LEVEL 1)

1.2. Metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur patologis:

- Edukasi pencegahan fraktur patologis
- Latihan mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal / ortosis dan atau dengan alat bantu jalan; pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang

- a. Cedera medula spinalis dan saraf tepi. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya yang ada → fungsi mobilisasi, sensasi, berkemih dan defekasi, dan kebugaran kardiorespirasi serta adaptasi aktivitas hidup
 - b. Kelemahan umum, *fatigue*, tirah baring lama dengan sindrom imobilisasi: Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya yang ada: fungsi mobilisasi, dan kebugaran kardiorespirasi serta adaptasi aktivitas hidup. Pencegahan dan tatalaksana sindrom dekondisi → latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardiopulmonar, ambulasi, dan *Electrical Stimulation (ES / NMES)*
2. Talaksana Gangguan Berkemih (khususnya pada diseksi pelvis luas)
 - Latihan penguatan otot dasar panggul (*Pelvic Floor Exercise*)
 - Stimulasi listrik
 - *Bladder retraining*
 - Medikamentosa
 3. Talaksana gangguan defekasi

Latihan penguatan otot dasar panggul (*Pelvic floor rehabilitation*) untuk memperoleh kembali fungsi anorektal⁸
 4. Tatalaksana gangguan fungsi kardiorespirasi pada metastasis paru, infeksi, dan tirah baring lama. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya paru dan jantung → retensi sputum, gangguan pengeluaran riak, dan gangguan penurunan kebugaran
 5. Tatalaksana gangguan sensasi somatosensoris pada gangguan sensoris pascatindakan dan cedera medula spinalis / saraf tepi
 6. Evaluasi dan Tatalaksana Kondisi Sosial
 7. Mengatasi dan Menyelesaikan Masalah Psikospiritual yang ada (LEVEL 1)
 8. Adaptasi Aktivitas Kehidupan Sehari-hari
 9. Rehabilitasi Prevokasional dan Rehabilitasi Okupasi

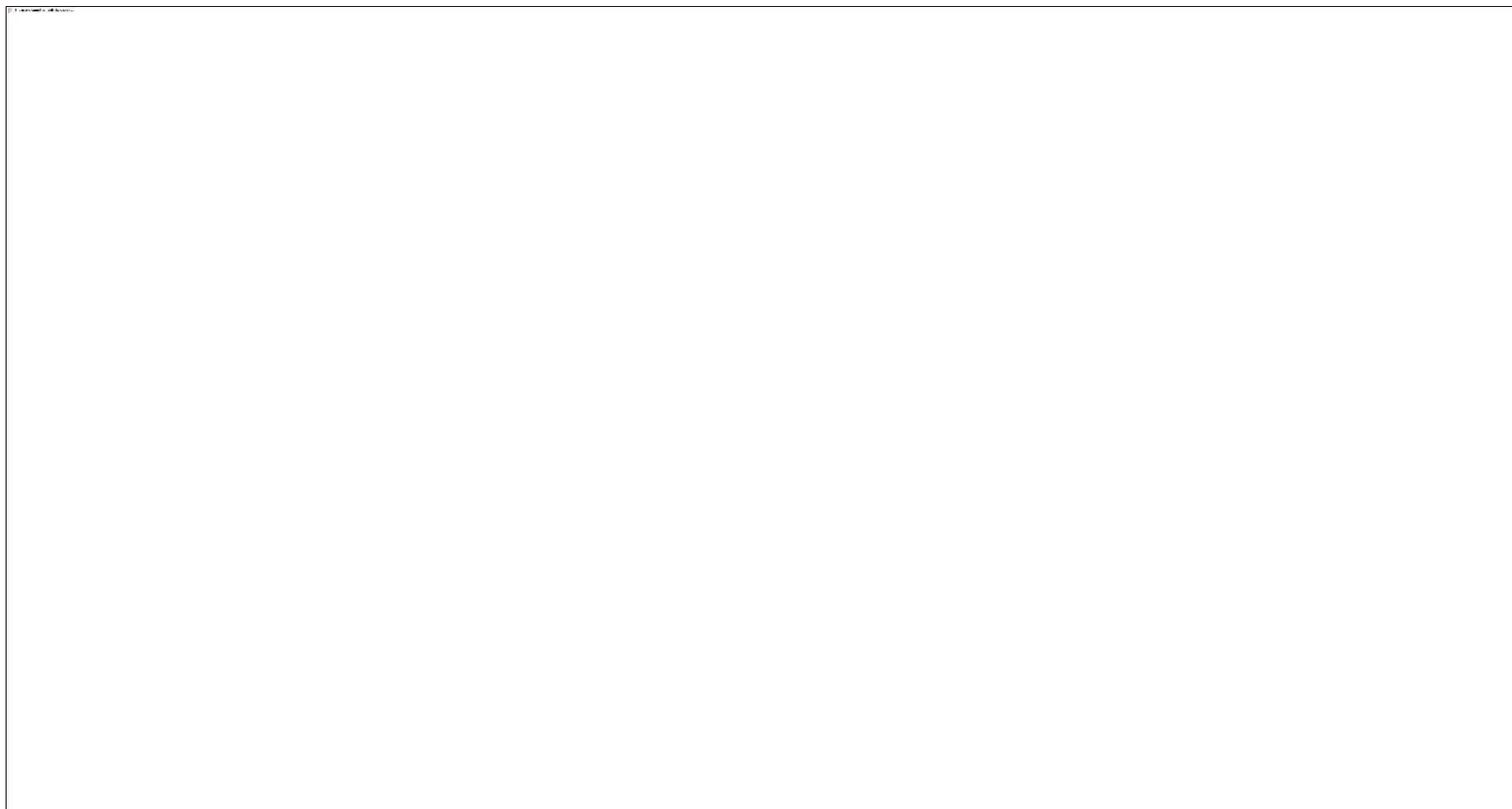
10. Rehabilitasi Medik Paliatif

Sistem rujukan

Pasien akan dirujuk sesuai indikasi di dalam Tim Kerja dan sesuai dengan tingkat pemberi pelayanan kesehatan



ALGORITMA PENATALAKSANAAN KANKER REKTUM



Lampiran 1

Prinsip tatalaksana KKR lokal/lokoregional

Terapi untuk polip adalah polipektomi endoskopik lengkap. Temuan histologis yang kurang baik seperti invasi pada sistem limfatik atau vena, diferensiasi kelas 3, invasi stadium 4 (menyerang submukosa dinding usus bawah polip) atau keterlibatan batas eksisi adalah dua faktor prognosis yang paling penting.

Bila polip secara histologis jelek, pada pasien risiko operasi rata-rata disarankan untuk dilakukan reseksi. Polipektomi endoskopi dilakukan pada polip pedunculata dengan karsinoma invasif terbatas kepala. Jika invasi ke tangkai tetapi dengan margin yang jelas dari eksisi dan gambaran histologi baik dapat dilakukan polipektomi endoskopi dengan risiko yang sama seperti invasi level 2 (menyerang mukosa muskularis namun terbatas pada kepala dan leher tangkai). Karsinoma pedunculata polipoid dapat diterapi dengan menggunakan kriteria yang sama seperti polip bertangkai lain dengan karsinoma invasif. Karsinoma invasif pada polip sessile harus dianggap memiliki invasi tingkat 4, sehingga dianjurkan dilakukan bedah reseksi.

Penatalaksanaan berdasarkan stadium

Rekomendasi ESMO (European Society for Medical Oncology) untuk terapi KKR stadium awal :

1. Stadium 0 (Tis N0 M0). Pilihan pengobatan adalah:
 - Eksisi lokal atau polipektomi sederhana.
 - Reseksi segmental en block untuk lesi luas yang tidak bisa dilakukan eksisi lokal.
2. Stadium I (T1-2 N0 M0) (Dukes A atau modified Astler–Coller A dan B1).
 - Reseksi bedah luas dan anastomosis.
 - Tidak memerlukan kemoterapi adjuvan.
3. Stage II A, B, C (T3 N0 M0, T4 a-b N0 M0). Pilihan terapi standar :

Reseksi bedah luas dan anastomosis.

Setelah operasi, terapi adjuvan tidak rutin diberikan kecuali untuk pasien dengan risiko tinggi. Pasien risiko tinggi jika ditemukan salah satu tanda klinik : sampel kelenjar getah bening <12 , tumor diferensiasi buruk, tumor invasi pembuluh darah atau limfatik atau perineural, presentasi tumor dengan obstruksi atau perforasi dan stadium pT4.

4. Stadium III (setiap T, N1-N2,M0)

Reseksi bedah luas dan anastomosis.

Setelah operasi, pengobatan dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvan. Standar terapi adalah doublet dengan oxaliplatin dan fluoropyrimidine. Kombinasi terapi dengan 3 regimen lebih superior dibandingkan 5-FU/FA tunggal. FOLFOX4 atau XELOX lebih baik dibandingkan FLOX. Jika terdapat kontraindikasi dengan oxaliplatin dapat diberikan monoterapi dengan fluoropyrimidines infus atau oral lebih baik dibandingkan bolus 5-FU FU/LV.

Pilihan Terapi pada Ca Recti

Pilihan terapi pada Ca recti, tergantung dari faktor resikonya. Pada kasus sangat awal (cT1 sm1 (-2?) No, hanya dilakukan lokal eksisi transanal endoskopi mikrosurgery (TEM). Jika prognosis tidak baik (sm ≥ 2 , high grade, invasi pembuluh darah (v1), dilakukan TME atau Total eksisi mesorectal (jika memungkinkan kemoradioterapi). Pada kasus awal cT1-2;cT3a(b) jika letak tengah atau tinggi , mrf -, tanpa vaskular invasi, dilakukan pembedahan saja (TME). Jika prognosis buruk diberikan tambahan post op kemoradioterapi atau kemoterapi. Pada kasus intermediate prognosis cT2 sangat rendah, cT3 dengan mrf -, N1-2, vaskular invasi, cT4N0, dilakukan pre op RT (5x5Gy) atau kemoradioterapi diikuti dengan TME. Pada kasus prognosis buruk/advanced dimana cT3mrf +, cT4a,b dan lateral node (+), dilakukan Preop CRT diikuti dengan pembedahan TME+pembedahan luas jika tumor besar. Pada kasus orang tua atau tidak toleransi kemoradiasi, dilakukan radiasi 5x5Gy dengan penundaan pembedahan.

Lampiran 2

Prinsip terapi sistemik pada KKR lokal/lokoregional (1)

Prinsip terapi adjuvan untuk Ca Colon

Pemberian kemoterapi dengan capecitabine setara dengan bolus 5-FU/leucovorin pada pasien dengan kanker kolon stadium III. Regimen FOLFOX baik untuk stadium II risiko menengah atau tinggi dan tidak diindikasikan untuk kanker kolon stadium II yang baik atau risiko rata-rata. Penambahan Oxaliplatin pada 5FU/LV untuk ca colon stadium III pada studi MOSAIC, NSABP C-07 dan XELOXA menunjukkan hasil yang cukup baik. Regimen FLOX sebaiknya tidak digunakan dalam klinis praktis karena efek samping dan manfaat OS. Manfaat penambahan oxaliplatin pada 5-FU/leucovorin pada pasien usia 70 dan lebih tua belum terbukti. Bolus 5-FU/leucovorin/Irinotecan tidak boleh diberikan pada terapi adjuvan. Capecitabine/oxaliplatin lebih baik dibandingkan 5-FU/leucovorin bolus. Bevacizumab, cetuximab, panitumumab, atau irinotecan tidak boleh digunakan untuk terapi adjuvan untuk pasien stadium II atau III di luar uji klinis.

Prinsip terapi adjuvant untuk Ca rekti

Seperti pada stadium III kanker kolon dan stadium II high risk , dapat diberikan adjuvant kemoterapi, walaupun secara *evidence* manfaatnya tidak seperti kanker kolon.

Untuk **kemoradiasi konkuren**, dapat digunakan regimen kemoterapi dengan dosis dan jadwal pemberian sebagai berikut:

- RT + Continuous infusion 5-FU: 5-FU 225 mg/m² dalam 24 jam selama 5 atau 7 hari/minggu selama pasien menerima radiasi
- RT + 5-FU/leucovorin: 5-FU 400mg/m² IV bolus + leucovorin 20 mg/m² IV bolus selama 4 hari pada minggu ke-1 dan minggu ke-5 selama pasien menerima radiasi
- RT + Capecitabine: Capecitabine 825 mg/m² dua kali sehari, 5 hari/minggu + RT selama 5 minggu

Prinsip terapi sistemik pada KKR lokal/lokoregional (2)

Regimen kemoterapi adjuvan

mFOLFOX 6

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1 5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus IV continuous

Diulang setiap 2 minggu

Capecitabine

Capecitabine 850-1250 mg/m² 2 kali sehari hari 1-14 setiap 3 minggu x 24 minggu

CapeOx

Oxaliplatin 130 mg/m² selama 2 jam, hari 1

Capecitabine 850-1000 mg/m² 2 x sehari hari 1-14 setiap 3 minggu x 24 minggu

5-FU/leucovorin

Leucovorin 500 mg/m² diberikan infus 2 jam dan diulang setiap minggu x 6 (H1,8,15,22,29,36) 5-

FU 500 mg/m² diberikan bolus 1 jam setelah pemberian leucovorin. Diulang setiap 8 minggu.

Simplified biweekly infusional 5-FU/LV (sLV5FU2)

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam pada hari 1, diikuti dengan 5-FU bolus 400 mg/m² dan kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus continuous.

Diulang setiap 2 minggu.

Lampiran 3

Prinsip tatalaksana pada KKR metastasis (stadium IV)

Penatalaksanaan mCRC (metastatic colorectal cancer) berpotensi dioperasi

Sebagian besar pasien datang dengan penyakit yang sudah bermetastasis, sehingga tidak dapat dilakukan tindakan bedah reseksi kuratif. Pada kelompok pasien metastasis yang tidak dapat dilakukan bedah reseksi tujuan terapi adalah mengkonversi dari yang awalnya tidak dapat dioperasi menjadi dapat dioperasi.

Penatalaksanaan mCRC yang tidak dapat dioperasi

Tujuan terapi adalah memperpanjang kelangsungan hidup, menyembuhkan, mengontrol gejala yang berhubungan dengan tumor, menghentikan perkembangan tumor dan / atau mempertahankan kualitas hidup. Terapi dilakukan oleh tim multidisiplin termasuk ahli radiologi dan onkologi radiasi intervensi (untuk ablasi dengan radio frekuensi, stereotactic body radiation therapy (SBRT) dan metode ablatif infusional).

Lampiran 4

Prinsip terapi sistemik pada KKR metastasis (1)

Agen sitotoksik

Terapi utama lini pertama adalah kemoterapi paliatif saja, kombinasi dengan terapi target, terdiri dari fluoropyrimidine (FP) [intravena (iv) 5-fluorouracil (5-FU) atau FP oral capecitabine] dalam berbagai kombinasi dan jadwal. Sebaiknya digunakan rejimen 5-FU / leucovorin (LV) karena kurang toksik dibandingkan dengan rejimen bolus. Oral FP capecitabine merupakan alternatif untuk 5-FU / LV intravena.

Kombinasi kemoterapi dengan 5-FU / LV / oxaliplatin (FOLFOX) atau 5-FU / LV / irinotecan (FOLFIRI) memberikan respon rate (RR) yang lebih tinggi, memperpanjang progression-free survival (PFS) dan kelangsungan hidup lebih baik daripada 5-FU / LV saja. Kemoterapi FOLFOX dan FOLFIRI memiliki aktivitas yang sama secara biologi, namun memiliki profil toksisitas yang berbeda. Irinotecan lebih menyebabkan alopecia dan diare dan oxaliplatin lebih menyebabkan polineuropati. Kedua rejimen terdiri dari pemberian kemoterapi 46-48 jam setiap 2 minggu (q 2 minggu) dengan pemberian bolus 5-FU (LV5FU2).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi kemoterapi tidak lebih superior dibandingkan dengan terapi sequential dalam hal overall survival (OS) dan karena itu terapi sequential dimulai dengan FP sendiri tetap menjadi pilihan kemoterapi tunggal yang baik untuk pasien yang lemah. Namun demikian, kemoterapi kombinasi tetap pilihan yang lebih baik karena memungkinkan kontrol pertumbuhan tumor yang lebih baik dibandingkan pilihan de-eskalasi FP saja.

Regimen kombinasi 3 sitotoksik (FP, oxaliplatin dan irinotecan) dapat memperpanjang survival Kombinasi capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX; capecitabine 2000 mg / m² / hari; hari 1-14 setiap 3 minggu dan oxaliplatin 130 mg / hari m² 1 setiap 3 minggu) merupakan alternatif kombinasi infused 5-FU / LV dan oxaliplatin berdasarkan aktivitas yang sama dan profil keamanan.

Kemoterapi lini kedua diberikan kepada pasien dengan status performan yang baik dan fungsi organ yang baik. Pasien refrakter terhadap rejimen berbasis irinotecan, terapi lini kedua harus terdiri dari kombinasi mengandung yang oxaliplatin (FOLFOX dan CAPOX). Pada pasien refrakter terhadap FOLFOX atau CAPOX, rejimen berbasis irinotecan diusulkan sebagai lini kedua pengobatan: monoterapi irinotecan (350 mg / m² setiap 3 minggu) dan FOLFIRI. FOLFIRI memiliki indeks terapeutik yang lebih baik pada lini kedua dibandingkan dengan monoterapi irinotecan, juga karena FOLFIRI mempunyai keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan irinotecan setiap 3 minggu.

Terapi target

Antibodi monoklonal (bevacizumab) atau protein anti vascular endothelial growth factor (VEGF) (aflibercept) dan anti epidermal growth factor receptor (EGFR) yang dikombinasikan dengan kemoterapi dapat diberikan pada pasien dengan mCRC, karena hasil yang baik pada mCRC.

Anti-VEGF

Bevacizumab, antibodi yang mengikat VEGF-A yang beredar, meningkatkan aktivitas setiap rejimen sitotoksik aktif. Efek samping Bevacizumab: hipertensi, proteinuria, trombosis arteri, perdarahan mukosa, perforasi gastrointestinal dan masalah pada penyembuhan luka, tapi tidak meningkatkan efek samping kemoterapi yang diberikan.

Aflibercept, protein fusi rekombinan, yang menghambat aktivitas VEGF-A, VEGF-B dan faktor pertumbuhan plasenta.

Aflibercept memiliki pola toksisitas yang sama-VEGF yang lain, meningkatkan efek samping kemoterapi : diare, neutropenia, asthenia dan stomatitis.

Anti-EGFR

Antibodi anti-EGFR cetuximab dan panitumumab aktif dalam lini terapi yang berbeda dan dalam berbagai kombinasi. Manfaat antibodi anti-EGFR di semua lini terapi, baik sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi dengan rejimen kemoterapi terbatas pada pasien dengan tidak ada mutasi RAS (RAS wild type).

Multikinase inhibitors

Regorafenib merupakan multikinase inhibitor oral yang tersedia, menghambat beberapa target, termasuk antiangiogenesis. Efek samping meliputi reaksi hand foot, kelelahan dan meningkatkan enzim hati.

Strategi Terapi

Strategi terapi berdasarkan karakteristik tumor, seperti presentasi klinis dan pola biologi tumor (misalnya metastasis terbatas pada hati dan / atau paru- paru, dinamika perkembangan, gejala dan penanda molekuler atau prognostik biokimia), serta faktor-pasien terkait (co-morbiditas dan harapan pasien).

Pendekatan praktis terapi mCRC

Kelompok 0 : R0 resectable metastasis hati atau paru-paru dan tidak ada kontraindikasi 'biologis' relatif (misalnya kambuh selama terapi adjuvant, dll). Reseksi merupakan pilihan, khususnya jika metastasis terbatas dalam jumlah dan ukuran.

Kelompok 1: Penyakit metastasis potensial dilakukan operasi. Tujuan dari terapi adalah bebas penyakit setelah ukuran mengecil dengan kemoterapi, memungkinkan dilakukan operasi sekunder, dapat meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang atau penyembuhan. Oleh karena itu, kemoterapi 'induksi' aktif harus diberikan pada awal terapi.

Kelompok 2: penyakit sudah menyebar, secara teknis 'tidak pernah' / tidak mungkin dilakukan dioperasi. Tujuan terapi adalah paliatif. Pada pasien dengan gejala, lebih agresif secara biologi atau penyakit luas, terapi lini pertama yang aktif dengan kemungkinan tinggi untuk menginduksi regresi metastasis dalam waktu singkat, merupakan pilihan terbaik. Dalam kelompok pasien ini, doublet sitotoksik dalam kombinasi dengan terapi target dapat diberikan. Yang paling sering direkomendasikan terapi adalah bevacizumab, dengan mempertimbangkan fakta bahwa bevacizumab hanya diberikan pada terapi awal (lini pertama dan kedua), profil subjektif lebih baik dari segi toksisitas, dan aktivitas antibodi anti-EGFR relevan pada lini selanjutnya dibandingkan dengan lini pertama.

Kelompok 3: tidak boleh dilakukan operasi penyakit metastatik. Untuk pasien ini, penyusutan maksimal metastasis bukan merupakan tujuan terapi primer. Tujuan terapi adalah mencegah perkembangan tumor dan memperpanjang hidup dengan beban terapi minimal. Diskusi intensif dengan pasien mengenai manfaat terapi dan risiko. Dapat diberikan terapi sitotoksik kombinasi ± agen biologis terapi target, atau strategi eskalasi mulai dengan FP dalam kombinasi dengan bevacizumab.



Prinsip terapi sistemik pada KKR metastasis (2)

Regimen kemoterapi untuk advanced atau metastasis mFOLFOX

mFOLFOX 6

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus IV continuous Diulang setiap 2 minggu

mFOLFOX 6 + Bevacizumab

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus IV continuous Bevacizumab 5 mg/kg IV, hari 1

Diulang setiap 2 minggu

FOLFOX

mFOLFOX 6 + Panitumumab

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

5-FU 400 mg/m² IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus IV continuous.

Panitumumab 6 mg/kg IV selama 60 menit, hari 1 Diulang setiap 2 minggu

CapeOx

Oxaliplatin 130 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Capecitabine 850-1000 mg/m² IV 2 x sehari PO selama 14 hari

Diulang setiap 3 minggu

CapeOx + Bevacizumab

Oxaliplatin 130 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1

Capecitabine 850-1000 mg/m² PO 2 x sehari, hari 1 selama 14 hari

Bevacizumab 7,5 mg/kg IV, hari 1

Diulang setiap 3 minggu.

FOLFIRI

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1

5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous)

Diulang setiap 2 minggu

FOLFIRI + Bevacizumab

Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1

5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous)

Bevacizumab 5 mg/kg IV, hari 1

Diulang setiap 2 minggu

FOLFIRI + Cetuximab

Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1

5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous) Diulang tiap 2 minggu

Cetuximab 400 mg/m² IV selama 2 jam pada infus pertama, kemudian 250 mg/m² IV selama 60 menit setiap minggu. Atau Cetuximab 500mg/m² IV selama 2 jam, hari 1, setiap 2 minggu.

FOLFIRI + Panitumumab

Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1

Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1 5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous)
Panitumumab 6 mg/kg IV, selama 60 menit, hari 1
Diulang setiap 2 minggu.

FOLFIRI + ziv-aflibercept

Irinotecan 180 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1
Leucovorin 400 mg/m² Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1
5-FU 400 mg/m² bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam infus continuous)
Ziv-aflibercept 4 mg/kg IV
Diulang setiap 2 minggu

Capecitabine

Capecitabine

850-1250 mg/m² PO 2 x sehari, hari 1-14
Diulang setiap 3 minggu

Capecitabine + Bevacizumab

850-1250 mg/m² PO 2 x sehari, hari 1-14
Bevacizumab 7,5 mg/kg IV, hari 1
Diulang setiap 3 minggu

Bolus atau Infus 5-FU/leucovorin

Roswell Park regimen

Leucovorin 500 mg/m² IV selama 2 jam, hari 1,8,15,22,29, dan 36
5-FU 500 mg/m² bolus IV 1 jam setelah dimulai leucovorin, hari 1,8, 15,22,29 dan 36
Diulang setiap 8 minggu

Simplified biweekly infusional 5-FU/LV (sLV5FU2)

Leucovorin 400 mg/m² IV selama 2 jam pada hari 1, diikuti dengan 5-FU bolus 400 mg/m² dan kemudian 1200 mg/m²/hari x 2 hari (total 2400 mg/m² selama 46-48 jam) infus continuous

Diulang setiap 2 minggu

Mingguan

Leucovorin 20 mg/m² IV selama 2 jam pada hari 1, 5-FU 500 mg/m² bolus injeksi IV 1 jam setelah dimulai leucovorin. Diulang setiap minggu 5-FU 2600 mg/m² dalam infus 24 jam ditambah leucovorin 500 mg/m²

Diulang setiap minggu.

IROX

Oxaliplatin 85 mg/m² IV selama 2 jam, diikuti irinotecan 200 mg/m² selama 30 atau 90 menit setiap 3 minggu.

FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m² IV pada hari 1, Oxaliplatin 85 mg/m² pada hari 1, Leucovorin 400 mg/m² hari 1, fluorouracil 1600 mg/m² hari x 2 hari (total 3200 mg/m² selama 48 jam) infus continuous dimulai pada hari 1.

Diulang setiap 2 minggu.

Irinotecan

Irinotecan 125mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1 dan 8 Diulang setiap 3 minggu
Irinotecan 300-350 mg/m² IV selama 30-90 menit, hari 1 Diulang setiap 3 minggu
Cetuximab (hanya KRAS WT + irinotecan)

Cetuximab 400 mg/m² infus pertama, selanjutnya 250 mg/m² IV setiap minggu. Atau Cetuximab 500 mg/m² IV setiap 2 minggu +/-

- Irinotecan 300-350 mg/m² IV setiap 3 minggu
- Atau Irinotecan 180 mg/m² IV setiap 2 minggu
- Atau Irinotecan 125 mg/m² pada hari 1 dan 8 dan diulang setiap 3 minggu

Cetuximab (hanya KRAS WT)

Cetuximab 400 mg/m² infus pertama, selanjutnya 250 mg/m² IV setiap minggu
Atau Cetuximab 500 mg/m² selam 2 jam, hari 1, setiap 2 minggu

Panitumumab (hanya KRAS WT)

Panitumumab 6 mg/kg IV selama 60 menit setiap 2 minggu

Regorafenib

Regorafenib 160 mg PO setiap hari, hari 1-21 Diulang setiap 28 hari

Lampiran 5

Prinsip Radioterapi

Secara umum, radiasi pada karsinoma rekti dapat diberikan baik pada kasus yang resektabel maupun yang tidak resektabel, dengan tujuan:

Mengurangi risiko rekurensi lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk
Meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter

Meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal lanjut atau tidak resektabel

Mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi.

Radiasi Eksterna Pra-Operasi

Terdapat dua modalitas dalam memberikan radiasi pre-operatif (Schmoll et al., 2012) :

Radiasi pendek dengan dosis 5 x 5 Gy yang diikuti dengan tindakan pembedahan segera dalam 2-3 hari

Radiasi jangka panjang dengan total dosis 45-50.4 Gy dalam 25–28 fraksi, diikuti dengan tindakan pembedahan setelah 4–8 minggu. Radiasi jangka panjang preoperatif sebaiknya selalu dikombinasi bersama dengan kemoterapi fluopirimidin (Level IA), berupa 5-FU yang diberikan dengan continuous infusio maupun oral 5-FU (capecitabine).

Radiasi Eksterna Paska Operasi

Dengan lebih besarnya keuntungan pemberian terapi neoadjuvan (kemo)radiasi pre-operatif, maka kemoradiasi post-operatif terutama diindikasikan hanya pada pasien yang belum pernah menerima terapi pre-operatif, namun didapatkan (Level of Evidence IA):

Keterlibatan circumferential margin (CRM+)

Perforasi pada area tumor

Kasus dengan risiko tinggi untuk kekambuhan lokal (>pT3b dan/atau N+)

Dosis Radiasi

Preoperatif

Jangka pendek: 25 Gy dengan fraksinasi 5 x 5 Gy

Jangka panjang: 50 Gy dengan fraksinasi 25 x 2 Gy

Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost* (SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:

- Kasus T₃N₀₋₁ PTV (*standard risk*) – 45 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi, PTV (*high-risk*) – 50 Gy dengan 2 Gy/fraksi
- Kasus T₄N₀₋₁ PTV (*standard risk*) – 45.9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi, PTV (*high risk*) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi

Pascaoperatif

45 Gy – 60 Gy dengan fraksinasi 5 x 200 cGy

Pada kasus dengan batas margin positif/ *gross residual disease*, dosis diberikan antara 54 – 60 Gy.

Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost* (SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:

- PTV (standard risk) – 45,9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi
- PTV (high risk) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi

KEPUSTAKAAN

1. Society AC. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. *Color Cancer Facts Fig* 2014; 1–32.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. 2016; 66: 7–30.
4. Ahsan H, Neugut A, Garbowski G. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900–5.
5. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004; 41: 801–7.
6. Chen K, Qiu JL, Zhang Y, et al. Meta analysis of risk factors for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1598– 1600.
7. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. 2014; 24: 1207–1222.
8. Chao A, Thun M, Connell C, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 172–82.
9. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70: 2406–2414.
10. Topolcan O, Fuchsova R, Svobodova S, et al. Vitamin D and cancer. *Tumor Biol* 2012; 33: S61.
11. Levin B, Lieberman D, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130–60.
12. Winawer S, Zauber A, Fletscher R, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 143–59.
13. Rex D, Kahi C, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865–71.
14. Ries L, Melbert D, Krapcho M. *SEER Cancer statistics review, 1975-2004*. 2007.
15. Winawer S, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594–642.
16. Mandel J, Church T, Bond J, et al. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–7.
17. Intercollegiate S, Network G. Management of Colorectal Cancer. (SIGN Guideline No 67).
18. Diagnosis and management of colorectal cancer <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf> (2011, accessed 24 August 2016).
19. Colorectal cancer.
20. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. (eds). *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Springer, 2010.
21. Benson A, Venook A, Bekaii-Saab T, et al. Colon Cancer. *NCCN*; 2.2016.
22. Benson A, Venook A, Bekaii-Saab T, et al. Rectal Cancer. *NCCN*; 2.2016. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1053/S1053-4296(03)00050-X.
23. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Intern Med* 1993; 119: 836–843.
24. CHAPTER 10 PREPARATION FOR SURGERY.
25. Foster R, Costanza M, Foster J, et al. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 1985; 55: 1195–201.

26. McAlister F, Clark H, Wells P, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998; 85: 171–8.
27. Bratzler D, Dellinger E, Olsen K. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Heal Syst Pharm* 2013; 70: 195–283.
28. Stewart DB, Dietz DW. Total Mesorectal Excision: What Are We Doing? *Clinics* 2007; 1: 190–202.
29. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 934–941.
30. Brian M. Wolphin, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. 2009; 134: 617–632.
31. Fluorouracil Monograph for Professionals - Drugs.com <https://www.drugs.com/monograph/fluorouracil.html>
32. Reiger B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2004; 40: 85–104.
33. Hoesly F, Baker S, Gunawardane N, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome complicated by pseudomonal superinfection resulting in bacterial sepsis and death: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1418–23.
34. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol* 2011; 18–25.
35. Di Paolo A, Bocci G, Danesi R, et al. Clinical pharmacokinetics of irinotecan-based chemotherapy in colorectal cancer patients. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1: 311–23.
36. Strickler J, Hurwitz H. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2012; 17: 513–24.
37. Van Cutsem E, Kohne C, Hitre. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–17.
38. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxalplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499–506.
39. Pericay C, Folprecht G, Saunders M, et al. Phase 2 randomized, noncomparative, open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM).
40. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4907–4106.
41. Wolmark N, Rockette H, Fisher B. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879–1887.
42. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (Irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1343–1347.
43. André T, Mounedji-Boudiaf L, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. 2004; 2343–2351.
44. Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 393–99.
45. Maindrault-Goebel F, de Gramont a, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). *Ann Oncol* 2000; 11: 1477–1483.
46. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of

- the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3733–40.
47. Twelves C, Twelves C, Wong A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
 48. Haller D, Rothenberg M, Wong A. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4544–4550.
 49. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metaplastix colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007; 7: 91.
 50. Douillard J, Siena S, Cassidy J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
 51. Saltz L, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–9.
 52. Heinemann V, von Weikersthal L, Decker T. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940> (2014).
 53. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779–4786.
 54. Cunningham D, Pyrhonen S, James R. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.
 55. Fuchs C, Moore M, Harker G. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 203AD; 21: 807– 814.
 56. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2861–2868.
 57. Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008; 99: 455–458.
 58. Cancer O phase I trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal. Van Cutsem, E Peeters, M Siena, S. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–64.
 59. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
 60. Minsky B. Cancer of the rectum. In: Hoppe R, Phillips T, Roach MI (eds) *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*. Philadelphia, 2010.
 61. Bazan J, Koong A, Chang D. Rectal Cancer. In: Lee Y, Lu J (eds) *Target Volume Delineation and Field Setup*. Berlin: Springer-Verlag, 2013.
 62. Jaffe T, Thompson WM. . Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology* 2015; 275: 651–661.
 63. Khurana B. Bowel Obstruction Revealed by Multidetector CT. *AJR* 2002; 178: 1139–114.
 64. Scheer A, Auer R. Surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 242–50.
 65. What are the survival rates for colorectal cancer, by stage? <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/de-tailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>.

