MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/406/2018
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
KANKER KOLOREKTAL

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;

b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (PERHOMPEDIN) Nomor 086/PP.PERHOMPEDIN/VI/2016;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER KOLOREKTAL.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal.

KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal yang selanjutnya disebut PNPK Tata Laksana Kanker Kolorektal merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

KETIGA : PNPK Tata Laksana Kanker Kolorektal sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEEMPAT : PNPK Tata Laksana Kanker Kolorektal sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.

KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Tata Laksana Kanker Kolorektal sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.

KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Kanker Kolorektal dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.

KETUJUH : Menteri Kesehatan, Gubernur, dan Bupati/Wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Kanker Kolorektal dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 26 Juli 2018

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/406/2018
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER KOLOREKTAL

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak (terlepas dari gender) di Amerika Serikat. Dari data Globocan 2012, insiden kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker. Di Indonesia, kanker kolorektal sekarang menempati urutan nomor 3 (GLOBOCAN 2012), kenaikan tajam yang diakibatkan oleh perubahan pada diet orang Indonesia, baik sebagai konsekuensi peningkatan kemakmuran serta pergeseran ke arah cara makan orang barat (westernisasi) yang lebih tinggi lemak serta rendah serat.

Meskipun perkembangan pengobatan adjuvant akhir-akhir ini berkembang secara cepat dan sangat maju, akan tetapi hanya sedikit saja meningkatkan harapan hidup pasien kanker kolorektal bila sudah ditemukan dalam stadium lanjut.

Kunci utama keberhasilan penanganan kanker kolorektal adalah ditemukannya kanker dalam stadium dini, sehingga terapi dapat dilaksanakan secara bedah kuratif. Namun sayangnya, sebagian besar penderita di Indonesia datang dalam stadium lanjut, sehingga angka harapan hidup rendah, terlepas dari terapi yang diberikan. Penderita datang ke rumah sakit sering dalam stadium lanjut karena tidak jelasnya gejala awal dan tidak mengetahui atau menganggap penting gejala dini yang terjadi.

Skrining kanker kolorektal memegang peranan yang sangat penting. Pengalaman di berbagai negara memperlihatkan bahwa skrining yang adekuat terbukti menurunkan angka kematian akibat dari kanker kolorektal, karena dengan program skrining yang baik akan lebih banyak ditemukan kasus dini sehingga terapi dapat secara kuratif. Terapi bedah paling efektif bila dilakukan pada penyakit yang masih terlokalisasi. Bila sudah terjadi metastasis, prognosis menjadi buruk dan angka *survival* menurun drastis. Berkembangnya kemoterapi dan radioterapi pada saat ini memungkinkan kesempatan untuk terapi adjuvan untuk penderita stadium lanjut atau pada kejadian kekambuhan.

B. Permasalahan

Seperti pada berbagai jenis kanker lainnya, kanker kolorektal memerlukan penanganan multimodalitas dan belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi. Selain terdapat kesenjangan dalam hal fasilitas skrining dan terapi dari berbagai daerah di Indonesia, juga belum adanya panduan terapi kanker kolorektal secaraa aplikatif dapat digunakan secara merata di Indonesia.

Menurut *American Cancer Society*, kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian kedua terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Serikat. Telah diprediksi bahwa pada tahun 2014 ada 96.830 kasus baru kanker kolon dan 40.000 kasus baru kanker rektum.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

   Meningkatkan upaya penanggulangan kanker kolorektal dan tercapainya peningkatan seluruh aspek pengelolaan kanker kolorektal sehingga dapat meningkatkan angka harapan hidup keseluruhan, angka kesintasan, bebas penyakit, dan peningkatan kualitas hidup di Indonesia.

2. Tujuan Khusus
    a. Mendukung usaha-usaha menurunkan insidensi dan morbiditas kanker kolorektal pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
    b. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
    c. Membuat pedoman berdasarkan *evidence based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam pengelolaan kanker kolorektal.
    d. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protocol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.
    e. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan yang konsisten.

D. Sasaran
    1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker kolorektal, sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
    2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II
METODOLOGI

A. Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan secara manual. Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, uji kontrol teracak samar (*randomised controlled trial)*, telaah sistematik, ataupun pedoman berbasis bukti sistematik dilakukan pada situs *Cochrane Sistematic Database Review*, dan termasuk semua istilah-istilah yang ada dalam *Medical Subject Heading* (MeSH). Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed, Medline,* dan *Tripdatabase* dengan kata kunci yang sesuai. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel-artikel *review* serta buku-buku teks yang ditulis 5 tahun terakhir.

B. Penilaian – Telaah Kritis Kepustakaan

Seluruh bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh dokter spesialis/subspesialis yang kompeten sesuai dengan kepakaran keilmuan masing-masing, sesuai dengan pedoman penilaian berbasis bukti.

C. Peringkat Bukti (*Hierarchy of Evidence*)

Level of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

1. IA metaanalisis, uji klinis
2. IB uji klinis yang besar dengan validitas yang baik
3. IC *all or none*
4. II uji klinis tidak terandomisasi
5. III studi observasional (kohort, kasus kontrol)
6. IV konsensus dan pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat itu dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

1. Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA, IB, atau IC
2. Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level II
3. Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III
4. Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

BAB III
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pengertian dan Epidemiologi

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). Menurut *American Cancer Society*, kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian kedua terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Serikat. Telah diprediksi bahwa pada tahun 2014 ada 96.830 kasus baru kanker kolon dan 40.000 kasus baru kanker rektum.

Secara keseluruhan risiko untuk mendapatkan kanker kolorektal adalah 1 dari 20 orang (5%). Risiko penyakit cenderung lebih sedikit pada wanita dibandingkan pada pria. Banyak faktor lain yang dapat meningkatkan risiko individu 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.

B. Faktor Risiko dan Pencegahan

Secara umum perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan multipel beraksi terhadap pradisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi KKR.

Terdapat banyak faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko terjadinya KKR, faktor risiko dibagi menjadi dua, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Termasuk didalam faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat KKR atau polip adenoma individu dan keluarga, serta riwayat individu penyakit inflamasi kronis pada usus. Yang termasuk didalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah inaktivitas, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok, dan konsumsi alkohol sedang-sering.

Pencegahan kanker kolorektal dapat dilakukan mulai dari

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

1. Faktor Genetik

   Sekitar 20% kasus KKR memiliki riwayat keluarga. Anggota keluarga tingkat pertama *(first-degree)* pasien yang baru didiagnosis adenoma kolorektal atau kanker kolorektal invasif memiliki peningkatan risiko kanker kolorektal. Kerentanan genetik terhadap KKR meliputi sindrom Lynch atau *Hereditary Nonpolpyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) dan *familial adenomatous polyposis*. Oleh karena itu, riwayat keluarga perlu ditanyakan pada semua pasien KKR.

2. Keterbatasan Aktivitas dan Obesitas

   Aktivitas fisik yang tidak aktif atau "*physical inactivity*" merupakan sebuah faktor yang paling sering dilaporkan sebagai faktor yang berhubungan dengan KKR. Aktivitas fisik yang reguler mempunyai efek protektif dan dapat menurunkan risiko KKR sampai 50%. *American Cancer Society* menyarankan setidaknya aktivitas fisik sedang (e.g. jalan cepat) selama 30 menit atau lebih selama 5 hari atau lebih setiap minggu. Selain itu, kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan kelebihan berat badan yang juga merupakan sebuah faktor yang meningkatkan risiko KKR.

Rekomendasi Tingkat A Aktivitas fisik selama minimal 30 menit sebanyak 5 kali atau lebih setiap minggu untuk menurunkan faktor risiko KKR.

3. Diet

   Beberapa studi, termasuk studi yang dilakukan oleh *American Cancer Society* menemukan bahwa konsumsi tinggi daging merah dan/atau daging yang telah diproses meningkatkan risiko kanker kolon dan rektum. Risiko tinggi KKR ditemukan

pada individu yang mengkonsumsi daging merah yang dimasak pada temperatur tinggi dengan waktu masak yang lama. Selain itu, individu yang mengkonsumsi sedikit buah dan sayur juga mempunyai faktor risiko KKR yang lebih tinggi

Rekomendasi Tingkat A
Membatasi konsumsi daging merah dan/atau daging hasil proses yang dimasak dengan temperatur tinggi dengan waktu yang lama dapat mengurangi risiko terjadinya KKR.

4. Suplemen Kalsium

   Suplementasi kalsium untuk pencegahan kanker kolorektal tidak didukung data yang cukup. Sebuah penelitian *meta-analysis randomized controlled trials* menemukan bahwa suplementasi kalsium lebih dari 1.200 mg menurunkan risiko adenoma secara signifikan. Cara kerja kalsium dalam menurunkan risiko KKR belum diketahui secara pasti.

5. Vitamin D

   Beberapa studi menunjukkan bahwa individu dengan kadar vitamin D yang rendah dalam darah mempunyai risiko KKR yang meningkat. Namun, hubungan antara vitamin D dan kanker belum diketahui secara pasti.

6. Merokok dan Alkohol

   Banyak studi telah membuktikan bahwa merokok tobako dapat menyebabkan KKR. Hubungan antara merokok dan kanker lebih kuat pada kanker rektum dibandingkan dengan kanker kolon. Konsumsi alkohol secara sedang dapat meningkatkan risiko KKR. Individu dengan rata-rata 2-4 porsi alkohol per hari selama hidupnya, mempunyai 23% risiko lebih tinggi KKR dibandingkan dengan individu yang mengkonsumsi kurang dari satu porsi alkohol per hari.

Rekomendasi Tingkat A

1. Kebiasaan merokok harus dihentikan karena merokok merupakan salah satu penyebab kanker kolorektal.
2. Konsumsi alkohol harus diminimalkan karena konsumsi alkohol secara sedang dapat meningkatkan risiko KKR.

7. Obat-obatan dan Hormon

   Aspirin, *Nonsreoidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) serta hormon pascamenopause dikatakan dapat mencegah KKR. Bukti-bukti penelitian kohort mulai mendukung pernyataan bahwa penggunaan aspirin dan NSAID secara teratur dan jangka panjang dapat menurunkan risiko KKR. Namun, saat ini *American Cancer Society* belum merekomendasikan penggunaan obat-obat ini sebagai pencegahan kanker karena potensi efek samping perdarahan saluran cerna.

Terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat mengenai wanita yang menggunakan hormon pascamenopause mempunyai angka KKR yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak menggunakan. Penurunan risiko terbukti terutama pada wanita yang menggunakan hormon dalam jangka panjang, walaupun risiko kembali meningkat seperti wanita yang tidak menggunakan terapi hormon, setelah tiga tahun penghentian terapi. Penggunaan terapi hormon pascamenopause tidak dianjurkan untuk mencegah KKR karena dapat meningkatkan risiko kanker payudara dan penyakit kardiovaskular.

Saat ini *American Cancer Society* tidak merekomendasikan obat-obat atau suplemen apapun untuk mencegah KKR karena efektivitas, dosis yang tepat dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti.

C. Deteksi Dini dan Diagnosis

Deteksi dini (skrining) dan diagnosis pada pengelolaan KKR memiliki peranan penting dalam memperoleh hasil yang optimal, yaitu meningkatnya ketahanan hidup dan menurunnya tingkat morbiditas dan mortalitas para pasien KKR.

Rekomendasi Tingkat B

1. Penggunaan aspirin dan OAINS secara teratur dan jangka panjang dapat menurunkan risiko KKR.
2. Saat ini tidak dianjurkan penggunaan aspirin atau NSAID sebagai pencegahan KKR karena efek samping obat.
3. Penggunaan hormon pascamenopause secara teratur dan jangka panjang dapat menurukan risiko KKR namun penggunaannya tidak dianjurkan karena dapat meningkatkan risiko kanker payudara dan penyakit kardiovaskular.

1. Deteksi Dini

a. Tujuan

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

b. Indikasi

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

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; dan
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 (rekomendasi berbeda berdasarkan umur keluarga saat di diagnosis);

4) Individu dengan riwayat *inflammatory bowel disease* yang lama; dan
5) Individu dengan diagnosis atau kecurigaan sindrom *Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) atau *Lynchatau Familial Adenomatous Polyposis* (FAP).

Individu dengan risiko meningkat atau risiko tinggi KKR perlu menjalani pemeriksaan lebih sering, yang dimulai pada umur lebih muda.

Rekomendasi Tingkat A
Skrining pada populasi harus dimulai sejak usia ≥ 50 tahun

c. Metode

Metode skrining untuk kanker kolorektal dibagi menjadi:

1) Pemeriksaan Colok Dubur

Pemeriksaan dapat dilakukan sekali pada usia lebih dari 50 tahun. Pemeriksaan ulang dilakukan jika sudah muncul gejala klinis. Pemeriksaan ini bermanfaat terutama pada tumor rektum distal. Untuk akurasi penentuan stadium dari pemeriksaan colok dubur sangat tergantung kepada pengalaman dokter pemeriksa. Pemeriksaan colok dubur lebih akurat dalam penetapan stadium lokal lanjut daripada stadium tumor dini, sehingga nilainya untuk kriteria pemilihan pasien yang akan mendapat terapi lokal adalah terbatas.

Gambar. Colok Dubur

2) Pemeriksaan *Guaiac-Based Fecal Occult Blood Tests*

(gFOBTs), *Fecal Immunochemical Tests* (FITs) dan Pemeriksaan Feses Untuk *Exfoliated* DNA

Pemeriksaan ini bermanfaat pada kanker kolorektal stadium dini, tetapi hasil yang positif belum tentu disebabkan oleh kanker kolorektal, sehingga memerlukan pemeriksaan lebih lanjut. Bila ditemukan kelainan pada colok dubur atau FOBT, maka pasien harus dirujuk ke Fasilitas Kesehatan Rujukan Tingkat Lanjut (FKRTL).

3) Pemeriksaan untuk Mendeteksi Kanker Dan Lesi Kanker Lanjut yaitu Pemeriksaan Endoskopi (Sigmoidoskopi Fleksibel, Kolonoskopi) dan Pemeriksaan Radiologi (Barium Enema dengan Kontras Ganda dan *Computed Tomography Colonography)*

Kolonoskopi dilakukan setiap 5 tahun, jika FKRTL tidak mempunyai kolonoskopi, dapat dilakukan *CT colonography* atau barium enema. Hal ini tergantung keadaan klinis pasien, standar pelayanan di FKRTL dan keputusan tim dokter.

d. Deteksi Dini pada Populasi

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

United States Preventive Service Task Force (USPSTF) menyarankan skrining kanker kolorektal menggunakan gFOBT, sigmoidoskopi, atau kolonoskopi dimulai saat individu berusia 50 sampai 75 tahun. Di Amerika Serikat, skrining kanker kolorektal paling banyak dilakukan dengan gFOBT, FIT, atau kolonoskopi, karena

sigmoidoskopi fleksibel dan *CT colonography* tidak banyak dipilih. Sampel feses yang didapatkan melalu colok dubur tidak dapat diandalkan karena sensitivitasnya sangat rendah untuk mendeteksi lesi adenoma lanjut dan kanker.

e. Deteksi Dini pada Individu dengan Risiko Meningkat dan Risiko Tinggi

Rekomendasi skrining pada individu dengan risiko tinggi dibagi menjadi 3, yaitu pasien dengan riwayat polip pada kolonoskopi sebelumnya, pasien dengan kanker kolorektal, dan pasien dengan riwayat keluarga.

Rekomendasi tingkat A

1. Deteksi dini pada populasi dengan risiko sedang dapat dilakukan dengan cara tes darah samar, sigmoidoskopi atau kolonoskopi dimulai saat individu berusia 50 sampai 75 tahun.
2. Deteksi dini pada kelompok risiko meningkat dan risiko tinggi hampir selalu dianjurkan kolonoskopi.

Tabel. Kategori Risiko dan Rekomendasi Skrining

Kategori Risiko	**Usia Dimulai**	**Rekomendasi**
Risiko tinggi - pasien dengan riwayat polip pada kolonoskopi sebelumnya		
Pasien dengan polip hiperplastik kecil	-	Kolonoskopi atau pilihan skrining lain dengan interval yang dianjurkan kepada individu dengan risiko sedang
Pasien dengan 1 atau 2 buah adenoma tubuler dengan *low-grade dysplasia*	5 sampai 10 tahun setelah polipektomi awal	Kolonoskopi
Pasien dengan 3-10 buah adenoma atau 1 buah adenoma >1 cm	3 tahun setelah polipektomi awal	Kolonoskopi, setiap 5 tahun

atau adenoma dengan fitur *villous/ high-grade dysplasia*		
Pasien dengan >10 adenoma pada satu kali pemeriksaan	<3 tahun setelah polipektomi awal	Kolonoskopi
Pasien dengan adenoma sessile yang diangkat dalam satu waktu	2 sampai 6 bulan untuk memastikan pengangkatan yang komplit	Kolonoskopi. Komplit atau tidaknya pengangkatan berdasarkan pemeriksaan endoskopik dan patologik.
Kategori Risiko	**Usia Dimulai**	**Rekomendasi**
Risiko meningkat-pasien dengan kanker kolorektal		
Pasien dengan kanker kolon dan rektum harus menjalani kualitas-tinggi kliring peri-operasi	3-6 bulan setelah reseksi kanker, bila tidak didapatkan *unresectable* metastasis	Kolonoskopi
Pasien setelah reseksi kuratif untuk kanker kolon atau rektum	1 tahun setelah reseksi	Kolonoskopi
Risiko Mengingkat-Pasien dengan Riwayat Keluarga		
Terdapat riwayat kanker koloretal atau polip adenomatosa pada keluarga derajat pertama sebelum umur 60 tahun atau 2 atau lebih keluarga tingkat pertama pada	Usia 40 tahun atau 10 tahun sebelum kasus termuda dalam keluarga langsung	Kolonoskopi, setiap 5 tahun

umur berapa saja		
Terdapat riwayat kanker kolorektal atau polip adenomatus pada keluarga derajat pertama >60 tahun atau terdapat dua anggota keluarga derajat kedua dengan kanker kolorektal	Usia 40 tahun	Pilihan skrining dan interval dapat disusaikan dengan rekomendasi untuk individu dengan risiko sedang
Risiko tinggi		
Diagnosis genetik *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) tanpa bukti pemeriksaan genetik	Usia 10 - 12 tahun	1. Sigmoidokopi fleksibel setiap 1 tahun untuk melihat ekspresi genetik yang abnormal. 2. Pikirkan pemeriksaan genetik – Bila hasil pemeriksaan genetik positif, pertimbangkan kolektomi
Diagnosis genetik atau klinis *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer* (HNPCC) atau individu dengan risiko meningkat HNPCC	Usia 20-25 tahun atau 10 tahun sebelum kasus termuda dalam keluarga langsung	1. Kolonoskopi setiap 1-2 tahun 2. Pertimbangkan pemeriksaan genetik untuk HNPCC
Pasien dengan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), atau kolitis	Risiko kanker dimulai 8 tahun setelah onset pankolitis atau	1. Kolonoskopi setiap 1-2 tahun 2. Biopsi untuk displasia

ulseratif kronis, atau kolitis Crohn's	12-15 tahun setelah onset kolitis sebelah kiri	

2. Diagnosis

a. Anatomi

Kolon adalah usus besar proksimal dari rektum. Pada orang dewasa, yang dimaksud dengan rektum intra-operasi adalah batas fusi dua taenia mesenterik dengan area amorfus rektum (true rektum), sedangkan pada pemeriksaan sigmoidoskop kaku, rektum disepakati berjarak 15 cm dari *anal verge* (UKCCR) atau 12 cm dari *anal verge* (USA).

Pilihan penanganan kanker rektum memerlukan ketepatan lokalisasi tumor, karena itu untuk tujuan terapi rektum dibagi dalam 3 bagian, yaitu 1/3 atas, 1/3 tengah, dan 1/3 bawah. Bagian 1/3 atas dibungkus oleh peritoneum pada bagian anterior dan lateral, bagian 1/3 tengah dibungkus peritoneum hanya di bagian anterior saja, dan bagian 1/3 bawah tidak dibungkus peritoneum.

Lipatan transversal rektum bagian tengah terletak +11cm dari garis anokutan dan merupakan tanda patokan adanya peritoneum. Bagian rektum dibawah katub media disebut ampula rekti, dimana bila bagian ampula ini direseksi maka frekuensi defekasi secara tajam akan meningkat. Hal ini merupakan faktor penting yang harus dipertimbangkan dalam memilih tindakan pembedahan. Bagian pascaerior rektum tidak ditutup peritoneum tetapi dibungkus oleh lapisan tipis fasia pelvis yang disebut fasia propria. Pada setiap sisi rektum di bawah peritoneum terdapat pengumpulan fasia yang dikenal sebagai ligamen lateral, yang menghubungkan rektum dengan fasia pelvis parietal.

Letak ujung bawah tumor pada kanker rekti biasanya dihitung dari berapa cm jarak tumor tersebut dari garis anokutan. Pada hasil-hasil yang dilaporkan harus disebutkan apakah pembagian tersebut dibuat dengan

endoskopi yang kaku atau fleksibel dan apakah patokannya dari garis anokutan, linea dentata, atau cincin anorektal.

Bagian utama saluran limfatik rektum melewati sepanjang trunkus a. hemoroidalis superior menuju a. mesenterika inferior. Hanya beberapa saluran limfe yang melewati sepanjang v. mesenterika inferior. Kelenjar getah bening pararektal di atas pertengahan katup rektum mengalir sepanjang cincin limfatik hemoroidalis superior. Di bawahnya (yaitu 7-8 cm diatas garis anokutan), beberapa saluran limfe menuju ke lateral. Saluran-saluran limfe ini berhubungan dengan kelenjar getah bening sepanjang a.hemoroidalis media, fossa obturator, dan a.hipogastrika, serta a. iliaka komunis.

Perjalanan saluran limfatik utama pada kanker rekti adalah mengikuti pembulih darah rektum bagian atas menuju kelenjar getah bening mesenterika inferior. Aliran limfatik rektum bagian tengah dan bawah juga mengikuti pembuluh darah rektum bagian tengah dan berakhir di kelenjar getah ening iliaka interna. Kanker rekti bagian bawah yang menjalar ke anus kadang-kadang dapat bermetastase ke kelenjar inguinal superfisial karena adanya hubungan dengan saluran limfatik eferen yang menuju ke anus bagian bawah.

b. Nilai Prediksi Tinggi KKR

Berikut ini adalah gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi akan adanya KKR:

1) Keluhan utama dan pemeriksaan klinis, yaitu perdarahan per-anal disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal 6 minggu (semua umur), perdarahan per-anal tanpa gejala anal (di atas 60 tahun), peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (di atas 60 minggu), massa teraba pada fossa iliaka dekstra (semua umur), massa intra-luminal di dalam rektum, tanda-tanda obstruksi mekanik usus, dan setiap

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

2) 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. Ada 2 gambaran khas pemeriksaan colok dubur, yaitu indurasi dan penonjolan tepi, yang dapat berupa suatu pertumbuhan awal yang teraba sebagai indurasi seperti cakram, yaitu suatu plateau kecil dengan permukaan yang licin dan berbatas tegas, suatu pertumbuhan tonjolan yang rapuh, biasanya lebih lunak, tetapi umumnya mempunyai beberapa daerah indurasi, suatu bentuk khas dari ulkus maligna dengan tepi noduler yang menonjol dengan suatu kubah yang dalam (bentuk ini paling sering) dan suatu bentuk kanker anular yang teraba sebagai pertumbuhan bentuk cincin. Pada pemeriksaan colok dubur ini yang harus dinilai adalah:

   a) Keadaan Tumor

      Ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat, atau ujung os coccygeus. Pada pasien perempuan sebaiknya juga dilakukan palpasi melalui vagina untuk mengetahui apakah mukosa vagina di atas tumor tersebut licin dan dapat digerakkan atau apakah ada perlekatan dan ulserasi, juga untuk menilai batas atas dari lesi anular. Penilaian batas atas ini tidak dapat dilakukan dengan pemeriksaan colok dubur.

   b) Mobilitas Tumor

      Hal ini sangat penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini biasanya masih dapat digerakkan pada lapisan

otot dinding rektum. Pada lesi yang sudah lebih lanjut umumnya terfiksir karena penetrasi atau perlekatan ke struktur ekstrarektal seperti kelenjar prostat, buli-buli, dinding pascaaerior vagina atau anterior uterus.

c) Ekstensi dan Ukuran Tumor dengan Menilai Batas Atas, Bawah, dan Sirkuler

Rekomendasi Tingkat A

1. Setiap pasien yang secara klinik dicurigai menderita KKR, seluruh kolon dan rektum harus dinilai dan dilakukan investigasi.
2. Penilaian rektum melibatkan pemeriksaan colok dubur.
3. Diagnosis KKR yang hanya berdasarkan pemeriksaan klinik tidak dapat dipercaya.

c. Pemeriksaan Penunjang

1) Endoskopi

Endoskopi merupakan prosedur diagnostik utama dan dapat dilakukan dengan sigmoidoskopi (>35% tumor terletak di rektosigmoid) atau dengan kolonoskopi total. Kolonoskopi memberikan keuntungan sebagai berikut, yaitu tingkat sensitivitas di dalam mendiagnosis adenokarsinoma atau polip kolorektal adalah 95%, kolonoskopi berfungsi sebagai alat diagnostik (biopsi) dan terapi (polipektomi), kolonoskopi dapat mengidentifikasi dan melakukan reseksi *synchronous polyp* dan tidak ada paparan radiasi.

Sedangkan kelemahan kolonoskopi adalah pada 5-30% pemeriksaan tidak dapat mencapai sekum, sedasi intravena selalu diperlukan, lokalisasi tumor dapat tidak akurat dan tingkat mortalitasnya adalah 1 : 5.000 kolonoskopi.

Rekomendasi Tingkat B
Pada semua kasus yang dicurigai KKR, dilakukan kolonoskopi. Jika tidak dapat dilakukan kolonoskopi, sigmoidoskopi dilanjutkan dengan pemeriksaan barium enema kontras ganda.

2) Barium Enema dengan Kontras Ganda

Pemeriksaan enema barium yang dipilih adalah dengan kontras ganda karena memberikan keuntungan sebagai berikut, sensitivitasnya untuk mendiagnosis KKR 65-95% aman, tingkat keberhasilan prosedur sangat tinggi, tidak memerlukan sedasi dan telah tersedia dihampir seluruh rumah sakit.

Sedangkan kelemahan pemeriksaan barium enema, yaitu lesi T1 sering tak terdeteksi, rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi di rekto-sigmoid dengan divertikulosis dan di sekum, rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi tipe datar, rendahnya sensitivitas (70-95%) untuk mendiagnosis polip <1 cm dan ada paparan radiasi.

3) CT *Colonography* (*Pneumocolon CT)*

Pemeriksaan CT *colonography* dipengaruhi oleh spesifikasi alat CT *scan* dan software yang tersedia serta memerlukan protocol pemeriksaan khusus. Modalitas CT yang dapat melakukan CT *colonography* dengan baik adalah modalitas CT scan yang memiliki kemampuan rekonstruksi multiplanar dan *3D volume rendering*. Kolonoskopi virtual juga memerlukan *software* khusus. Keunggulan CT *colonography* adalah dapat digunakan sebagai skrining setiap 5 tahun sekali *(level of evidence* 1C, sesitivitas tinggi di dalam mendiagnosis KKR), toleransi pasien baik, dapat memberikan informasi keadaan di luar kolon, dan termasuk untuk menentukan stadium melalui

penilaian invasi lokal, metastasis hepar, dan kelenjar getah bening.

Sedangkan kelemahannya adalah tidak dapat mendiagnosis polip <10 mm, memerlukan radiasi yang lebih tinggi, tidak dapat menetapkan adanya metastasis pada kelenjar getah bening apabila kelenjar getah bening tidak mengalami pembesaran, jumlah spesialis radiologi yang berkompeten masih terbatas, modalitas CT *scan* dengan *software* yang mumpuni masih terbatas, jika persiapan pasien kurang baik, maka hasilnya sulit diinterpretasi, permintaan CT *scan* abdomen dengan diagnosis klinis yang belum terarah ke keganasan kolorektal akan membuat protocol CT *scan* abdomen tidak dikhususkan pada CT *colonography*, dan tidak dapat dilakukan biopsi atau polipektomi.

d. Penetapan Stadium Pra-operasi

Penetapan stadium pra-operasi harus dilakukan, karena strategi terapi untuk setiap stadium berbeda. Prosedur yang dilakukan untuk penetapan stadium pra-operasi adalah deteksi perluasan tumor primer dan infiltrasinya, deteksi kelenjar getah bening regional dan para-aorta, deteksi metastasis ke hepar dan paru-paru, dan deteksi metastasis ke cairan intraperitoneal.

1) Penetapan Stadium Pra-operasi pada Kanker Kolon

Deteksi perluasan tumor primer dan infiltrasinya pada kanker kolon secara ultrasonografik endoskopi belum berkembang. Untuk menetapkan stadium tumor primer (T), adanya metastasis ke kelenjar getah bening (N), dan adanya metastasis ke dalam hepar dan paru-paru (M), diperlukan pemeriksaan *Abdomino-pelvic* CT *scanning,* MRI, ultrasonografi transabdominal dan foto *thoraks*.

Untuk pemeriksaan metastasis hepar, pemeriksaan pra-operasi CT *scan* atau MRI lebih sensitif daripada ultrasonografi trans-abdominal.

Metoda yang paling sensitif untuk mendiagnosis adanya metastasis hepar adalah kombinasi ultrasonografi intra-operasi dan palpasi pada saat pembedahan.

Rekomendasi Tingkat A

1. Seluruh pasien kanker kolon yang akan menjalani pembedahan elektif, harus menjalani pemeriksaan pencitraan hepar dan paru pra-operasi dengan CT *scan* atau MRI, dan foto *thoraks*.
2. Pada pasien yang harus menjalani bedah emergensi, pemeriksaan ultrasonografi intra-operasi dan pemeriksaan pencitraan CT *scan* atau MRI pasca-operasi.

2) Penetapan Stadium Pra-operasi pada Kanker Rektum

a) Pemeriksaan Colok Dubur

Pemeriksaan bermanfaat terutama pada tumor rektum distal. Akurasi stadium yang ditentukan oleh pemeriksaan colok dubur sangat tergantung kepada pengalaman dokter pemeriksa dan pemeriksaan colok dubur lebih akurat dalam penetapan stadium lokal lanjut daripada stadium tumor dini, sehingga nilainya untuk kriteria pemilihan pasien yang akan mendapat terapi lokal adalah terbatas.

b) *Endorectal Ultrasonography* (ERUS)

Pemeriksaan ini dilakukan oleh spesialis bedah kolorektal (*operator dependent*) atau spesialis radiologi. ERUS digunakan terutama pada T1 yang akan dilakukan eksisi trans-anal, pada T3-4 yang dipertimbangkan untuk terapi neoadjuvan, dan digunakan apabila direncanakan reseksi trans-anal atau kemoradiasi.

c) *Computed Tomography* (CT) *Scan*

CT *Scan* mempunyai karakteristik yaitu dapat

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 etroperitoneal dan metastasis ke hepar, berguna untuk menentukan suatu tumor stadium lanjut apakah akan menjalani terapi adjuvant pra-operasi dan untuk mengevaluasi keadaan ureter dan buli-buli.

d) *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) Rektum

MRI mempunyai karakteristik sebagai berikut, dapat mendeteksi lesi kanker dini (cT1-T2), lebih akurat dalam menentukan *staging* lokal T dan N (*margin* sirkumferensial dan keterlibatan sakral pada kasus rekuren). Jarak terdekat antara tumor dengan fascia mesorektal dapat mempradiksi keterlibatan fascia mesorektal (jika jarak tumor dengan fascia mesorektal ≤1 mm terdapat keterlibatan fascia mesorektal, jika jarak tumor dengan fascia mesorektal 1–2 mm ancaman keterlibatan fascia mesorektal dan jika jarak tumor dengan fascia mesorektal >2 mm tidak terdapat keterlibaatan fascia mesorektal) dan lebih sensitif dibandingkan CT untuk mendeteksi metastasis hati pada pasien dengan steatosis *(fatty liver)*.

Rekomendasi Tingkat A

1. Seluruh pasien kanker rektum harus menjalani pemeriksaan ultrasonografi endoluminal trans-rektal.
2. Seluruh pasien karsinoma rektum yang akan menjalani pembedahan elektif, harus menjalani pemeriksaan pencitraan hepar dan paru-paru pra-operasi dengan CT *scan* atau MRI, dan foto *thoraks*.
3. Pada pasien yang harus menjalani bedah emergensi, pemeriksaan ultrasonografi intra-operasi dan pemeriksaan pencitraan CT *scan* atau MRI pasca-operasi.

Rekomendasi Tingkat C

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

3. Sistem Pentahapan *(Staging)*

Klasifikasi pentahapan kanker digunakan untuk menentukan luas atau ekstensi kanker dan nilai prognostik pasien. Sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem TNM. Sistem ini dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *International Union for Cancer Control* (UICC). TNM mengklasifikasi ekstensi tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N) dan metastasis jauh (M), sehingga *staging* akan dinilai berdasarkan T, N dan M. Klasifikasi TNM yang terbaru adalah TNM edisi ke 7 dan mulai digunakan pada 1 Januari 2010.

Tabel. Tumor Primer (T)

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

Tabel. Kelenjar Getah Bening (N)

NX	**Regional lymph nodes cannot be assessed.**
N0	No regional lymph node metastasis.
N1	Metastasis in 1–3 regional lymph nodes.
N1a	Metastasis in 1 regional lymph node.
N1b	Metastasis in 2–3 regional lymph nodes.
N1c	Tumor deposit(s) in the sub serosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis.
N2	Metastasis in ≥4 regional lymph nodes.
N2a	Metastasis in 4–6 regional lymph nodes.
N2b	Metastasis in ≥7 regional lymph nodes.

Tabel. 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	Metastasis in >1 organ/site or the peritoneum.

Tabel. 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
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	--	--
IVB	Any T	Any N	M1b	--	--

Yang termasuk dalam modifikasi edisi ke 6 adalah subdivisi tumor T4 menjadi T4a: tumor penetrasi ke permukaan peritoneum viseral dan T4b: invasi tumor langsung ke organ atau struktur penyokong, subdivisi N1 menjadi N1a: metastasis pada 1 kelenjar, N1b: metastasis pada 2-3 kelenjar, N1c: tanpa metastasis pada kelenjar regional, namun terdapat deposit tumor pada mesenterik sub-serosa, atau pada jaringan non-peritoneal, perikolik dan perirektal, dan pembagian N2 menjadi N2a: terdapat metastasis pada 4-6 kelenjar dan N2b: metastasis pada 7 atau lebih kelenjar. Subkategori ini menunjukkan bahwa jumlah kelenjar yang terkena mempengaruhi prognosis pasien. Perubahan juga terdapat pada klasifikasi *staging* dimana stadium II kanker dibagi menjadi IIA (T3, N0, M0), IIB (T4a, N0, M0), IIC (T4b, N0, M0). Stadium III dibagi sampai IIIC dan stadium IV menjadi stadium IVA (M1a): *any* T, *any* N, dengan metastasis jauh terdapat hanya pada 1 organ atau bagian dan stadium IVB (M1b), *any* T, *any* N, disertai

metastasis pada lebih dari 1 organ atau 1 bagian atau peritoneum.

Tabel. Perubahan definisi TNM edisi ke-7 (dibandingkan edisi ke-6)

T4	**Tumor directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum**	**N1**	**Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes**
	T4a perforates visceral peritoneum		N1a 1 node
	T4b directly invades other organ or structures		N1b 2 – 3 nodes N1c satellites in sub serosa, *without* regional nodes
M1	**Distant metastasis**	**N2**	**Metastasis in 4 or more regional lymph nodes**
	M1a one organ M1b > one organ or peritoneum		N2a 4 – 6 nodes N2b 7 or more nodes

Tabel. Perubahan klasifikasi stadium pada edisi ke-7
(dibandingkan edisi ke-6)

Stadium 0	**Tis**	**N0**	**Stadium III**	**Any T**	**N1-2**	
Stadium I	T1, T2	N0	**Stadium IIIA**	T1, T2	N1	
Stadium II	T3, T4	N0		T1	N2a	
Stadium IIA	T3	N0	**Stadium IIIB**	T3, T4a	N1	
				T2-T3	N2a	
				T1-T2	N2b	
Stadium IIB	T4a	N0	**Stadium IIIC**	T4a	N2a	
				T3-T4a	N2b	
Stadium IIC	T4b	N0		T4b	N1-2	
			Stadium IV	*Any* T	*Any* N	M1
			Stadium IVA	*Any* T	*Any* N	M1a
			Stadium IVB	*Any* T	*Any* N	M1b

D. Tata Laksana

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi atau subspesialisasi antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor, seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien dan preferensi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi 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 dan kanker rektum.

Tabel. Rangkuman Penatalaksanaan Kanker Kolon

Stadium	**Terapi**
Stadium 0 ($T_{is}N_0M_0$)	▪ Eksisi lokal atau polipektomi sederhana ▪ Reseksi *en-bloc* segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium I ($T_{1-2}N_0M_0$)	▪ *Wide surgical resection* dengan anastomosis tanpa kemoterapi adjuvan
Stadium II ($T_3N_0M_0$, $T_{4a-b}N_0M_0$)	▪ *Wide surgical resection* dengan anastomosis ▪ Terapi adjuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
Stadium III (T apapun $N_{1-2}M_0$)	▪ *Wide surgical resection* dengan anastomosis ▪ Terapi adjuvan setelah pembedahan
Stadium IV (T apapun, N apapun M_1)	▪ 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. Rangkuman Penatalaksanaan Kanker Rektum

Stadium	Terapi
Stadium I	• Eksisi transanal (TEM) atau • Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-IIIC	• Kemoradioterapi neoadjuvan (5-FU/RT jangka pendek atau *capecitabine*/RT jangka pendek), • Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi adjuvan (5-FU ± *leucovorin* atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIIC dan/atau *locally unresectable*	• Neoadjuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi trans-abdominal + teknik TME bila memungkinkan danAdjuvan pada T apapun (5-FU ± *leucovorin* or FOLFOX or CapeOx)
Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi)	• Kombinasi kemoterapi atau • Reseksi *staged/synchronous* lesi metastasis+ lesi rektum atau 5-FU/RT pelvis. • Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis *borderline resectable*)	• Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/pelvic RT. • Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis *synchronous* tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi)	• Bila simtomatik, terapi simtomatik: reseksi atau stoma atau kolon *stenting*. • Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. • Bila asimtomatik berikan terapi non-bedah lalu kaji ulanguntuk menentukan kemungkinan reseksi.

1. Terapi Endoskopi

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal, yaitu lesi mukosa kolorektal yang menonjol ke dalam lumen. Polip merupakan istilah non-spesifik yang makna klinisnya

ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi. Secara histopatologi, polip dapat dibedakan menjadi polip neoplastik (adenoma dan kanker) serta polip non-neoplastik. Secara morfologi, polip dapat berbentuk sesil (dasar lebar) atau pedunkulata (bertangkai). Literatur juga menyebut adanya polip datar *(flat)* atau *deprassed*.

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 bahwa polip kecil harus dibuang secara utuh, jika jumlahnya banyak (lebih dari 20) harus dilakukan biopsi reprasentatif, polip pedunkulata 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).

a. Eksisi Lokal (Polipektomi Sederhana)

   Eksisi lokal dilakukan baik untuk polip kolon maupun polip rektum. Polipektomi endoskopik harus dilakukan apabila struktur morfologik polip memungkinkan. Sebagian besar polip kolorektal dapat diterapi dengan polipektomi endoskopi, abik dengan *biopsy forceps* maupun snare poliektomi. Hampir semua polip bertangkai dan sebagian polip sesil dapat dibuang dengan *electrocautery snare*. 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 lesi tidak dapat dinaikkan dengan injeksi submukosal. Gambaran histopatologis yang kurang baik meliputi adenokarsinoma musinosum, *signet ring cell carcinoma*,

invasi ke kelenjar getah bening dan vena, derajat diferensiasi 3, invasi menembus lapisan submukosa dinding usus, atau keterlibatan *margin* eksisi.

b. Eksisi *Transanal*

Eksisi *transanal* dilakukan pada kanker rektum. Syarat untuk melakukan eksisi *transanal* adalah <30% dari lingkar rektum, ukuran <3 cm, *margin* bersih (>3 mm), dapat digerakkan *(mobile)*, tidak terfiksasi, terletak <8 cm dari linea dentate, T1 saja, polip yang diangkat secara endoskopi dengan patologi kanker atau tidak dapat ditentukan, tidak ada invasi limmfovaskular atau PNI, dan diferensiasi baik atau sedang.

c. *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.

Rekomendasi Tingkat A

1. Penjelasan kepada penderita tentang morbiditas operasi dan kemungkinan kambuh kembali harus dilakukan sebelum melakukan prosedur ini.
2. Pembedahan selanjutnya untuk polip pedunculated dilakukan jika pada pemeriksaan histopatologi terdapat tumor dalam radius 1mm dari tepi sayatan, terdapat invasi limfovaskular, dan tumor berdiferensiasi buruk.

2. Terapi Bedah

a. Persiapan Pra-Operasi

Sebagian besar pasien kanker kolorektal akan menjalani pembedahan. Persiapan pra-operasi meliputi:

1) *Informed Consent*

Persetujuan pasien secara tertulis setelah mendapat penjelasan secara detail kepada pasien meliputi diagnosis, prosedur tindakan bedah, hasil dari tindakan, kemungkinan risiko yang mungkin timbul, kemungkinan apabila tindakan tidak dilakukan, alternatif tindakan lain dan prognosis adalah sangat penting. Pasien sebaiknya dalam kondisi yang tenang dan cukup baik, sehingga dapat memberikan keputusan dengan baik. Pasien (dan keluarganya) harus diberikan kesempatan untuk bertanya tentang semua tindakan yang akan dilakukan.

2) Pembuatan Stoma

Beberapa pasien yang menjalani pembedahan kolorektal kemungkinan memerlukan stoma. Penjelasan tentang stoma permanen atau stoma sementara perlu diberitahukan kepada pasien dengan jelas. Bila memang diperlukan pembuatan stoma, diperlukan konsultasi dengan perawat stoma, dimana akan dijelaskan tentang pengenalan peran dari perawat stoma, penilaian secara fisik, sosial, psikologis, dan faktor budaya, pengenalan tentang stoma dan perawatannya kepada pasien, dan seleksi dari lokasi stoma.

Rekomendasi Tingkat A

Seluruh pasien bedah kolorektal dengan kemungkinan diperlukannya stoma perlu dipersiapkan. Termasuk penjelasan dan konsultasi pra-operasi dengan perawat stoma.

3) Persiapan Usus (Kolon)

Keuntungan persiapan usus secara mekanis masih dipertanyakan oleh beberapa uji klinis multisenter dan meta-analisis. Beberapa studi menyatakan bahwa *Mechanical Bowel Praperation* (MBP) tidak berhubungan langsung dengan angka kebocoran anastomosis, tetapi akan mengurangi komplikasi infeksi luka. Namun, menurut sebuah metaanalisis efek bahaya MBP tidak dapat dibuktikan sehingga MBP boleh ditinggalan. Dari *Cochrane Collaboration Sistematic Review* pada 1.159 pasien dari 6 RCT, disimpulkan bahwa MBP sebelum pembedahan kolorektal tidak memberikan manfaat pada pasien. Bukti-bukti menyebutkan bahwa praparasi kolon tidak menurunkan risiko kebocoran anastomosis dan komplikasi lain.

4) Transfunsi Darah Perioperasi

Hubungan antara transfusi darah dengan meningkatnya risiko kekambuhan kanker masih terus diperdebatkan. Penelitian meta-analisis mengenai hal ini tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam kekambuhan kanker kolorektal (KKR). Transfusi darah perioperasi berhubungan dengan menurunnya angka ketahanan hidup jangka panjang pasien. Namun hubungan ini menunjukkan buruknya kondisi medis pasien secara keseluruhan saat dilakukan operasi dan bukan karena hubungan sebab-akibat langsung dengan transfusi darah yang dilakukan.

5) Antibiotik Profilaksis

Pemberian antibiotik profilaksis menurunkan morbiditas, menurunkan lama tinggal di rumah sakit dan menurunkan biaya akibat infeksi. Antibiotik harus memiliki spektrum yang luas, waktu paruh efektif dan aktif untuk bakteri baik aerob maupun anaerob. Antibiotik yang sering digunakan adalah

kombinasi cefuroxime dan metronidazol atau gentamisin dan metronidazol. Berdasarkan beberapa uji klinik kombinasi tersebut merupakan regimen yang adekuat dibandingkan regimen lain.

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 individu 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.

Rekomendasi Tingkat A

1. Antibiotik profilaksis dosis tunggal, yang mencakup kuman aerobik dan anaerobik, diberikan sekitar 30 menit sebelum induksi anestesi secara IV.
2. Kombinasi sefalosporin dan metronidazol atau aminoglikosida dan metronidazol merupakan regimen yang efektif.
3. Pemberian antibiotika disesuaikan dengan pola resistensi kuman di setiap rumah sakit.

b. 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 haus mengikuti kaidah-kaidah sebagai berikut, KGB di area asal pembuluh harus diidentifikasi untuk pemeriksaan patologis. KGB yang positif secara klinis di luar lapangan reseksi yang dianggap mencurigakan harus dibiopsi atau diangkat. KGB positif yang tertinggal menunjukkan reseksi inkomplit (R2), dan minimal ada 12 KGB yang harus diperiksa untuk menegakkan stadium N.

c. Reseksi Transabdominal

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

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa 81-95% dari kanker tidak menyebar atau ekstensi intramural melebihi 1 cm. juga pada penelitian ini disebutkan bahwa pada kanker rektum yang ekstensi lebih dari 1 cm selalu pada stadium lanjut (diferensiasi buruk) atau telah ada metastasis jauh.

Suatu penelitian retrospektif dan prospektif, yang menghubungkan antara batas reseksi distal dengan rekurensi, didapatkan bahwa tidak ada perbedaan pada rekurensi lokal atau ketahanan hidup antara batas 1-2 cm dan lebih dari 5 cm. 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.

d. *Total Mesorectal Excision* (TME)

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 ekstrafasial (antara fascia propiarektum dan fascia prasakral), 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.

Perbandingan di beberapa rumah sakit dimana TME rutin dilakukan dibandingkan dengan tidak dilakukannya TME, didapatkan penurunan 25% dari lokal rekurensi dan 30% pada ketahanan hidup. Sauer dan Bacon pada tahun 1951 merupakan ahli bedah pertama yang menekankan pentingnya bataas reseksi distal dan lateral pada kanker rektum. Quirke dkk, pada suatu studi prospektif menemukan bahwa keterlibatan batas lateral sebesar 12,8% pada reseksi kuratif. Pada pasien ini didapatkan angka rekurensi 80% yang berarti bahwa batas reseksi merupakan penyebab utama dari rekurensi lokal.

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 di bawah 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.

1) Praservasi *Sfingter*

   Prosedur praservasi sfingter lebih disukai ketimbang reseksi abdominoperineal, kecuali pada beberapa keadaan sebagai berikut, ketika batas reseksi distal 2 cm dari tumor tidak tercapai, mekanisme *sfingter* sudah tidak adekuat untuk fungsi kontinensia, dan akses ke rongga pelvis untuk pemulihan secara teknik tidak memungkinkan (jarang).

2) 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 anatomosis 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.

   Adjuvan radioterapi dapat digunakan pada pasien yang menjalani pembedahan lokal transanal atau TEM, dengan peningkatan lokal kontrol 5 tahun (90% vs 72% eksisi lokal saja) dan angka ketahanan hidup bebas kekambuhan (74% vs 66%).

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, dan bukan merupakan tumor berdiferensiasi buruk (biopsi).

3) Peran *Colonic Reservoirs* pada Reseksi Anterior Rendah

Penelitian prospektif acak yang membandingkan pada anastomosis koloanal dengan atau tanpa *colonic reservoir*, dilaporkan bahwa peningkatan fungsi dari kontinen pada kelompok dengan *colonic reservoir*. Hampir semua penelitian menyebutkan bahwa terjadi penurunan frekuensi buang air besar pada kelompok *colonic reservoir*, dari median 6-3 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*.

4) Peran Ligasi Tinggi, *Drain,* dan *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.

Rekomendasi Tingkat C
Pemakaian drain hanya dipertimbangkan pemakaiannya pada pembedahan kanker rektum.

5) Anastomosis

Pada kasus dimana fungsi anal baik, maka setelah TME dapat dilakukan anastomosis koloanal. 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 dehisensi 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-operasi dan membuat diversi ileostomi.

Rekomendasi Tingkat A
Untuk anastomosis rektal rendah, disarankan untuk menggunakan *defunctioning stoma*.

e. Bedah Laparoskopik pada Kanker Kolorektal

Kolektomi laparasokopik merupakan pilihan penatalaksanaan bedah untuk kanker kolorektal. Bukti - bukti yang diperoleh dari beberapa uji acak terkontrol dan penelitian kohort memperlihatkan bahwa bedah laparoskopik untuk kanker kolorektal dapat dilakukan secara onkologis dan memiliki kelebihan dibandingkan dengan bedah konvensional seperti berkurangnya nyeri pascaoperasi, penggunaan analgetika, lama rawat di rumah sakit, dan perdarahan. Selain itu, angka

kekambuhan dan ketahanan hidup sebanding dengan *open surgery*.

Uji klinik skala besar (COLOR *Trial)* memperlihatkan perbedaan absolut sebesar 2% yang tidak bermakna antara *open surgery* vs. bedah laparoskopik dalam hal ketahanan hidup 3 tahun. Dalam studi CLASSIC, tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistic dalam hal angka ketahanan hidup keseluruhan *(overall survival)*, ketahanan hidup bebas penyakit *(disease free survival)*, dan kekambuhan lokal diantar kedua teknik bedah tersebut. Luaran-luaran ketahanan hidup tersebut masih tetap tidak berbeda pada evaluasi jangka panjang dengan median 62,9 bulan.

Meta-analisis terkini juga menyimpulkan beberapa keuntungan bedah laparoskopik dalam jangka pendek dibandingkan *open colectomy*, seperti penurunan kehilangan darah intraoperasi, asupan oral yang lebih cepat, dan rawat inap yang lebih singkat. Meta-analisis juga mendapatkan luaran jangka panjang yang sama dalam hal kekambuhan lokal dan ketahanan hidup pasien kanker kolon.

Bedah laparoskopi sebaiknya hanya dilakukan oleh ahli bedah yang berpengalaman dalam melakukan teknik tersebut. Eksplorasi abdomen harus dilakukan secara seksama. Pertimbangan lain untuk melakukan kolektomi laparoskopi antara lain stadium tumor dan adanya obstruksi intraabdomen.

Rekomendasi Tingkat A

1. Pembedahan laparoskopi dapat dipertimbangkan untuk penatalaksanaan kanker kolorektal.
2. Kriteria pertimbangan untuk melakukan laparoskopi kolektomi:
   a. Dokter bedah sudah berpengalaman melakukan pembedahan kolorektal menggunakan laparoskopi.
   b. Diperlukan eksplorasi intraabdomen sebelum tindakan definitif
   c. Dilakukan pada tumor stadium dini sampai stadium lanjut lokal yang masih *resectable*.
   d. Tidak ada peningkatan tekanan intraabdomen seperti obstruksi atau distensi usus akut karena tumor.
3. Penggunaan rutin laparoskopi tidak direkomendasikan pada: tumor rektum stadium lanjut, tumor dengan obstruksi akut atau perforasi, invasi tumor secara lokal ke struktur sekitar, dan terdapat perlengketan saat dilakukan laparoskopi eksplorasi.

f. Tindakan Bedah untuk Kanker Metastatik

1) Tumor Primer *Resectable* dan Metastasis *Resectable*

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 onkologi dan simtomatik.

2) Tumor Primer *Resectable* dan Metastasis Tidak *Resectable*

Pada keadaan seperti ini, dapat dilakukan reseksi tumor primer dilanjutkan dengan kemoterapi untuk metastasisnya.

3) Tumor Primer Tidak *Resectable*, Metastasis Tidak *Resectable*

Kombinasi kemoterapi dan pembedahan atau radiasi paliatif merupakan penanganan standar untuk pasien dengan KKR metastasis. Pada kasus dengan penyakit metastasis yang tidak *resectable* 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.

3. Terapi Sistemik

a. Kemoterapi

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, risiko kekambuhan dan *performace status*. Berdasarkan pertimbangan tersebut kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvan, neoadjuvan atau paliatif. Terapi adjuvan direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi. Yang termasuk risiko tinggi adalah jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural, tumor dengan obstruksi atau perforasi, dan pT4. Kemoterapi adjuvan 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.

1) 5-Flourourasil (5-FU)

Secara kimia, fluorourasil suatu *fluorinated pyrimidine*, adalah 5-fluoro-2,4 (1H, 3H)-pyrimidinedione. 5-Flourourasil (5-FU) merupakan obat kemoterapi golongan antimetabolit pirimidin dengan mekanisme kerja menghambat metilasi 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 kanker kolon, rektum, payudara, gaster, dan pankreas. Kontraindikasi pada pasien dengan status nutrisi buruk, deprasi sumsum tulang, infeksi berat dan hipersensitif terhadap fluorourasil. Efek samping dapat terjadi pada penggunaan 5-FU adalah stomatitis dan esofagofaringitis, tampak lebih awal, diare, anoreksia, mual dan muntah, tukak dan perdarahan gastrointestinal, leukopenia (leukosit <3500/µL), atau penurunan leukosit secara cepat, trombositopenia (trombosit <100.000/µL), dan efek yang jarang terjadi dapat berupa sindrom *palmar-plantar erythrodysesthesia* atau *hand-foot syndrome,* dan alopesia.

2) *Leucovorin*/Ca-folinat

Leucovorin secara kimia merupakan turunan asam folat, yang juga dapat digunakan sebagai antidotum obat yang bekerja sebagai antagonis asam folat. *Leucovorin* disebut juga asam folinat, *citrovorum factor,* atau asam 5-formil-5,6,7,8-asam tetrahidrofolat. Secara biologi, merupakan bahan aktif dari campuran antara (-)-*I*-isomer yang dikenal sebagai *citrovorum factor* atau (-)- asam folinat. *Leucovorin* bukan merupakan obat antineoplastik, penggunaan bersama 5-FU tidak menimbulkan perubahan farmakokinetik plasma.

Leucovorin dapat menambah efek terapi dan efek

samping penggunaan fluoropirimidin termasuk 5-FU pada pengobatan kanker. 5-FU dimetabolisme menjadi asam fluorodeoksiuridilat, yang mengikat dan menghambat enzim timidilate sintase (enzim yang penting dalam memperbaiki dan mereplikasi DNA). *Leucovorin* dengan mudah diubah menjadi turunan folat yang ain, yaitu 5,10-metilin tetrahidrofolat, yang mampu menstabilkan ikatan asam fluorodeosiuridilat terhadap timidilat sintase dan dengan demikian meningkatkan penghambatan enzim tersebut. *Leucovorin* tidak boleh digunakan pada anemia pernisiosa dan anemia megaloblastik yang lain, sekunder akibat kekurangan vitamin B12.

3) *Capecitabine*

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* diabsorbsi 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-fluorourasil (FUH_2), 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 FUH_2 oleh enzim dihidropirimidin dehydrogenase (DPD), selanjutnya menjadi FUPA oleh enzim DHP dan menjadi FBAL oleh BUP, yang semuanya tidak memiliki aktivitas antiproliferative. 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 derivate koumarin 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.

4) *Oxaliplatin*

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 immunologis. *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 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 lebbih yang sudah terseleksi tampaknya sama dengan pasien usia yang lebih muda.

Efek samping *oxaliplatin* dapat terjadi pada sistem hematopoetik, sistem saraf, sistem gastrointestinal. Sistem-sistem hematopoetik 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

dikarakteristikkan dengan parestesia, dysetesia atau allodynia pada ekstremitas, bibir, dan orofaringolaringeal yang terjadi selama dan sesaat setelah *oxaliplatin* diberikan, hal ini akan mereda dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Efek samping pada sistem gastrointestinal dapat berupa mual, muntah, dan diare.

5) *Irinotecan*

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 Topoisomerasi 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, serviks 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, bradikarida, oedema, hipotensi, demam, dan *fatigue*.

b. Terapi Biologis *(Targeted Therapy)*

1) *Bevacizumab*

Bevacizumab merupakan rekombinan monoclonal antibodi manusia yang berikatan dengan semua isotipe *Vascular Endothelial Growth Factor* A (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), pada permukaan sel endotelium. Netralisasi aktivitas biologis VEGF dapat mengurangi vaskularisasi tumor, menormalkan pembuluh darah tumor yang tersisa, dan menghambat pembentukan pembuluh darah tumor baru sehingga menghambat pertumbuhan tumor, baik tumor primer maupun tumor metastasis. Inhibisi pertumbuhan mikrovaskular dipercaya dapat memperlambat pertumbuhan tumor.

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.* Angka kejadian efek samping pada penggunaan *bevacizumab* secara umum dilaporkan lebih dari 10% yang terdiri dari perforasi gastrointestinal (0,3-2,4%), komplikasi pembedahan dan penyembuhan luka (sekitar 15%), perdarahan (1,2-4,6%), tromboemboli (sekitar 2,4%), hipertensi derajat 3-4 (5-18%), proteinuria derajat 3-4 (0,7-7,4%), neutropenia, dan gagal jantung kongestif derajat 3-4 (1,0%).

2) *Cetuximab*

Cetuximab merupakan antibodi monoKlonal *chimeric mouse* atau 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).

3) *Ziv-Aflibercept*

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

4) *Panitumumab, regorafenib,* BIBF 1120, dan *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/*becacizumab*, kualitas hidup lebih baik dengan *bevacizumab*.

c. Regimen Terapi

Saat ini, regimen standar kemoterapi baik adjuvan maupun paliatif yang dianjurkan adalah FOLFOX 6 atau modifikasinya (mFOLFOX6). Pilihan tersebut didasarkan pada uji klinik MOSAIC yang membandingkan keampuhan FOLFOX dan 5-FU/LV sebagai adjuvan pada pasien KKR stadium II dan III yang telah direseksi lengkap. Hasil studi MOSAIC telah dilaporkan dengan median *follow-up* 3,4, dan 6 tahun.

Pada pasien stadium III, ketahanan hidup bebas penyakit *(disease-free survival* [DFS]) pada 5 tahun adalah lebih tinggi pada kelompok FOLFOX dibandingkan 5-FU/LV (66,4% vs. 58,9%; p=0,005) dan ketahanan hidup keseluruhan (*overal survival* [OS]) juga lebih tinggi pada yang mendapat FOLFOX dibandingkan 5- FU/LV (72,9% vs. 68,7%; rasio hazard [HR]: 0,80; interval kepercayaan [CI] 95%: 0,65-0,97; p=0,023).

Capecitabine oral dosis tunggal untuk terapi adjuvan pada pasien stadium III telah terbukti setidaknya setara dengan bolus 5-FU/LV (regimen Mayo Clinic) dalam hal DFS dan OS, dengan HR 0,87 (95% CI: 0,75-1,00; p<0,001) dan 0,84 (95% CI: 0,69-1,01; p=0,07). Kesetaraan luaran tersebut (DFS dan OS) bertahan setelah median *follow-up*

6, 9 tahun pada semua subkelompok pasien, termasuk yang berusia 70 tahun atau lebih.

Uji klinik terhadap *capecitabine* berkombinasi dengan *oxaliplatin* (CapeOX) untuk terapi adjuvan kanker stadium III memperlihatkan angka DFS 3-tahun yang lebih baik dibandingkan 5-FU/LV (70,9% vs. 66,5%). Namun, OS untuk kelompok CapeOX tidak berbeda bermakna secara statistik dibandingkan 5-FU/LV (HR=0,87; 95% CI: 0,72-1,05; p=0,1486). Berdasarkan hasil tersebut, CapeOx saat ini menjadi regimen alternatif untuk terapi adjuvan pasien kanker stadium III dan terapi paliatif.

1) Regimen Kemoterapi
   a) Kemoterapi Tunggal:
      (1) *Capecitabine* 850-1250 mg/m^2, 2 kali sehari, hari 1-14, setiap 3 minggu x 24 minggu;
      (2) 5-FU/*leucovorin* (Roswell Park, simplified, de grammont);
         (a) *Roswell Park regimen: Leucovorin* 500 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1, 8, 15, 22, 29, dan 36; 5-FU 500 mg/m^2 bolus IV 1 jam setelah dimulai *leucovorin*, hari 1, 8, 15, 22, 29, dan 36, diulang setiap 8 minggu;
         (b) *Simplified biweekly infusional:* 5-FU/LV (sLV5FU2): *Leucovorin* 400 mg/m^2 IV selama 2 jam pada hari 1, diikuti dengan 5-FU bolus 400 mg/m^2 dan kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46-48 jam) infus *continuous*, diulang setiap 2 minggu;
         (c) Mingguan: *Leucovorin* 20 mg/m^2 IV selama 2 jam pada hari 1, 5-FU 500 mg/m^2 bolus injeksi IV 1 jam setelah dimulai *leucovorin*, diulang setiap minggu; 5-FU 2600 mg/m^2 dalam infus

24 jam ditambah *leucovorin* 500 mg/m^2, diulang setiap minggu.

b) Kemoterapi Doublet

(1) mFOLFOX6

(a) *Oxaliplatin* 85 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari ke-1

(b) *Leucovorin* 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari ke-1

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

(2) CapeOX

(a) *Oxaliplatin* 130 mg/m^2 selama 2 jam, hari ke-1.

(b) *Capecitabine* 1000 mg/m^2, 2 kali sehari, per oral hari ke-1 sampai ke-14, ulangi setiap 3 minggu x 24 minggu.

(3) FOFIRI

(a) *Irinotecan* 180 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari ke-1

(b) *Leucovorin* 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari ke-1

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

(4) IROX

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

2) Regimen Kemoterapi dan *Targeted Therapy*

a) mFOLFOX6 + *Bevacizumab*

(1) *Oxaliplatin* 85mg/m^2 IV selama 2 jam, hari ke-1

(2) *Leucovorin* 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari ke-1

(3) 5-FU 400 mg/m^2 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.

(4) *Bevacizumab* 5 mg/kg IV, hari ke-1, ulangi setiap 2 minggu

b) mFOLFOX6 + *Panitumumab*

(1) *Oxaliplatin* 85 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1

(2) *Leucovorin* 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1

(3) 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46-48 jam) infus IV kontinyu

(4) *Panitumumab* 6 mg/kg IV selama 60 menit, hari 1, diulang setiap 2 minggu

c) CapeOX + *Bevacizumab*

(1) *Oxaliplatin* 130 mg/m^2 selama 2 jam, hari ke-1

(2) *Capecitabine* 850-1000 mg/m^2, dua kali sehari, per oral selama 14 hari.

(3) *Bevacizumab* 7,5 mg/kg IV, hari ke-1, ulangi setiap 3 minggu.

d) FOLFIRI + *Bevacizumab*

(1) *Irinotecan* 180 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1.

(2) *Leucovorin* 400 mg/m^2 infus IV, durasi disesuaikan dengan infus *Irinotecan*, 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46-48 jam infus kontinyu.

(3) *Bevacizumab* 5 mg/kg IV, hari 1, diulang setiap 2 minggu.

e) FOLFIRI + *Cetuximab* (KRAS/NRAS/BRAF *wild type*)

(1) *Irinotecan* 180 mg/m2 IV selama 30-90 menit hari ke-1.

(2) *Leucovorin* 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari ke-1.

(3) 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus pada hari ke-1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46-48 jam) secara IV infus kontinyu.

(4) *Cetuximab* 500 mg/m^2 IV selama 2 jam hari ke-1, ulangi setiap 2 minggu.

f) FOLFIRI + *Panitumumab*

(1) *Irinotecan* 180 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari ke-1.

(2) *Leucovorin* 400 mg/m^2, infus IV, durasi disesuaikan dengan infus *Irinotecan*, 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2) selama 46-48 jam secara IV infus kontinyu.

(3) *Panitumumab* 6 mg/kg IV, selama 60 menit, hari 1, diulangi setiap 2 minggu.

g) FOLFIRI + *ziv-aflibercept*

(1) *Irinotecan* 180 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1.

(2) *Leucovorin* 400 mg/m^2 infus IV, durasi disesuaikan dengan infus *Irinotecan*, 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2) selama 46-48 jam infus kontiyu.

(3) *Ziv-aflibercept* 4 mg/kg IV, diulang setiap 2 minggu.

h) *Capecitabine* + *Bevacizumab*

(1) 850-1250 mg/m^2 PO 2 x sehari, hari 1-14.

(2) *Bevacizumab* 7,5 mg/kg IV, hari 1, diulang setiap 3 minggu.

i) *Irinotecan*

(1) *Irinotecan* 125 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1 dan 8. Diulang setiap 3 minggu;

(2) *Irinotecan* 300-350 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1. Diulang setiap 3 minggu;

(3) *Cetuximab* (hanya KRAS WT + *Irinotecan*);

(4) *Cetuximab* 400 mg/m^2 infus pertama, selanjutnya 250 mg/m^2 IV setiap minggu; atau

(5) *Cetuximab* 500 mg/m^2 IV setiap 2 minggu;

(6) +/-

(a) *Irinotecan* 300-350 mg/m2 IV setiap 3 minggu; atau

(b) *Irinotecan* 180 mg/m^2 IV setiap 2 minggu; atau

(c) *Irinotecan* 125 mg/m^2 pada hari 1 dan 8, diulang setiap 3 minggu.

3) Regimen *Targeted Therapy*

a) *Cetuximab* (hanya KRAS WT)

(1) *Cetuximab* 400 mg/m^2 infus pertama, selanjutnya 250 mg/m^2 IV setiap minggu; atau

(2) *Cetuximab* 500 mg/m^2 selama 2 jam, hari 1, setiap 2 minggu.

b) *Panitumumab* (hanya KRAS WT)
Panitumumab 6 mg/kg IV selama 60 menit setiap 2 minggu.

c) *Regorafenib*
Regorafenib 160 mg PO setiap hari, hari 1-21, diulang setiap 28 hari.

d. 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, alopesia, 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 itu, sulit menentukan efek samping tersebut dari satu macam obat.

1) Angka Kejadian Efek Samping

Angka kejadian efek samping masing-masing regimen bervariasi dari masing-masing penelitian. Pemberian FOLFOX4, efek samping derajat 3/4 yang berupa neutropenia berkisar 44% *febrile neutropenia* 4,8%, tromboemboli vena 6,3%, gangguan jantung

1,4%, neurotoksisitas 17%. Pada pemberian FOLFOX ini, angka kejadian trombositopenia mencapai 43%, nausea *vomiting* 59%, alopesia 19%, diare 46%, tetapi pada penelitian MOSAIC, efek samping diare derajat 3/4 adalah 10,8%.

Penelitian lain menyebutkan dari pemberian regimen FOLFOX neutropenia, mual/muntah dan toksisitas neurologis menunjukkan hasil hamper sama yaitu neutropenia 41,7%, mual/muntah 51,7%, toksisitas neurologis 18,2%, tetapi efek samping diare hanya 11,9% sedangkan efek samping gangguan jantung untuk FOLFOX 1,4%.

Regimen 5 FU/LV memberikan efek samping derajat 3/4 yang berupa diare mencapai 32%. Neuropati sensoris perifer hanya 0,2% dan dalam waktu lama akan mengalami perbaikan secara perlahan baik kelompok FOLFOX maupun 5 FU/LV, kelainan neuropati derajat 1 masih ada pada tahun ke-4. Studi lain menyebutkan bahwa regimen 5 FU/LV ini efek samping derajat 3/4 yang muncul berupa neutropenia 5,8%, mual-muntah 10,6%.

Regimen FLOX, insiden neurotoksisitas, diare maupun dehidrasi lebih tinggi dibanding 5 FU/LV maupun FOLFOX. Sedangkan XELOX (regimen CapeOX) lebih menonjol pada efek samping yang berupa diare 19%, *hand foot syndrome* 6%, gangguan jantung 0,9% neurotoksisitas 17%. Untuk *Capecitabine* sendiri dilaporkan angka kejadian efek samping diare 13,6% neutropenia 4%. Walaupun sangat lemah, *Capecitabine* mempunyai efek emetogenik.

2) Penatalaksanaan Efek Samping

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 HT_3 reseptor antagonis *(palonosetron)* dan dexamethason 8 mg, kalau

munculnya efek samping pada hari 2-3 dapat diberikan terapi tunggal dexamethason 8 mg atau 5 HT_3 reseptor antagonis sebagai alternatif.

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 topical *(metronidazol, eritromisin, nadifloxacin)* bisa membantu pada fase awal toksisitas pada kulit.

Penanganan untuk mencegah terjadinya neurotoksisitas akibat induksi *oxaliplatin* tidak ada praparat yang memberikan hasil baik, praparat yang dicoba diberikan meliputi asetil sistein, amifastin, infus Ca Mg, glutatuon, 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 *febrile neutropenia,* pemberian secara rutin G-CSF dan antibiotik sebagai propilaksis tidak dianjurkan, kecuali pada pasien yang mempunyai risiko tinggi terkena infeksi, misal penderita yang mengalami neutropenia yang berkepanjangan.

Penanganan hipertensi saat pemberian *bevacizumab* yaitu *bevacizumab* tidak diberikan pada penderita hipertensi tidak terkontrol, tekanan darah harus diukur paling tidak setiap 2-3 minggu, monitor tekanan darah ini frekuensi 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, dan *bevacizumab* dihentikan secara permanen pada penderita hipertensi krisis.

Manajemen proteinuria penderita dengan terapi *bevacizumab* adalah 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 mendapat terapi *bevacizumab* seyogyanya diperiksa urin sebelum terapi dan diulang setiap 2-8 minggu, terapi *bevacizumab* juga dihentikan ada kasus perforasi gastro-intestinal, thrombosis vena dalam yang memerlukan tindakan inervensi 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, dan penderita yang memerlukan tindakan operasi, maka *bevacizumab* dihentikan 3-60 hari sebelumnya, atau bila penderita pascaoperasi dan akan diberikan terapi *bevacizumab,* maka *bevacizumab* baru diberikan 30-60 hari setelah operasi.

4. Terapi Radiasi

Modalitas radioterapi hanya berlaku untuk kanker rektum. Kekambuhan lokoregional pada kasus keganasan rektum terutama dipengaruhi oleh keterlibatan tumor pada batas

reseksi sirkumferensial, kelenjar getah bening positif, dan invasi pembuluh darah ekstramural. Angka kekambuhan dilaporkan bervariasi mencapai 20-70% dan tersering terjadi dalam 2 tahun pertama. Untuk memperbaiki hasil terapi dan mengurangi kekambuhan lokal diberikan terapi adjuvan berupa radiasi pra atau pascaoperasi serta kemoterapi.

Secara umum, radiasi pada kanker rekti dapat diberikan baik pada tumor yang *resectable* maupun yang *non-resectable*, dengan tujuan, yaitu untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk, meningkatkan kemungkinan prosedur praservasi *sfingter*, meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yan lokal jauh atau tidak *resectable*, dan mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi.

a. Teknik Radiasi

1) Radiasi Eksterna Pra-operasi

Radiasi praoperasi ditujukan untuk mengurangi kekambuhan lokal, meningkatkan resektabilitas tumor yang ditujukan untuk mencapai batas margin bebas tumor (R0) pada kasus adenokarsinoma rekti dengan keterlibatan fascia mesorektal atau T4, praservasi fungsi *sfingter* pada tumor yang letak rendah, dan penghindaran penggunaan stoma. Penelitian EORTC memperlihatkan bahwa pemberian radiasi praoperasi meningkatkan kontrol lokal dan pada kelompok pasien usia kurang dari 55 tahun akan meningkatkan *survival* dari 48% menjadi 80%. Terdapat dua modalitas dalam memberikan radiasi praoperasi yaitu radiasi pendek dengan dosis 5x5 Gy yang diikuti dengan tindakan pembedahan segera dalam 2-3 hari dan 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 praoperasi sebaiknya selalu dikombinasi bersama degan kemoterapi floropirimidin

(Level IA), berupa 5FU yang diberikan dengan infus kontinyu atau oral 5FU *(Capecitabine).*

Keuntungan pemberian radiasi jangka pendek adalah fase terapi praoperasi yang pendek dibandingkan dengan pemberian kemoradiasi jangka panjang, namun demikian keterbatasannya antara lain adalah tidak berguna untuk pengecilan ukuran *(downsizing)* dari tumor primer dikarenakan tindakan bedah dilakukan hanya dalam waktu singkat, 2-3 hari setelah radiasi. Namun demikian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengecilan tumor *(downsizing)* akibat radioterapi dapat ditemukan bila tindakan bedah ditunda hingga 6-8 minggu setelah radiasi pendek diberikan. Pendekatan ini masih dalam penelitian oleh *Swedish Group* dan beberapa kelompok lainnya. Penelitian di Swedia memperlihatkan bahwa pemberian radiasi pendek 5x5 Gy akan meningkatkan angka *survival* menjadi 58% (vs. 48%) dengan kegagalan lokal yang menurun menjadi 11% (vs. 27%).

Data menunjukkan bahwa pemberian radiasi praoperasi pada kasus keganasan rektal T3 letak rendah yang seyogyanya diperlakukan dengan tindakan kolostomi peranen dapat dilakukan tindakan operasi penyelamatan *sfingter* pada 62,5-76% kasus. Tahun 1988-1993 Gondhowiardjo dan Pusponegoro di RSUPN Cipto Mangunkusumo mengadakan penelitian mengenai pemberian radioterapi praoperasi pada adenokarsinoma rektum. Pada kasus yang *resectable* dengan dosis tinggi (RTD 45 Gy). Didapatkan hasil 38% penderita yang tidak *resectable* menjadi *resectable* setelah mendapat radiasi dosis tinggi praoperasi, bahkan 33% diantaranya mengalami remisi lengkap sehingga dapat dilakukan tindakan reseksi anterior rendah dan praservasi *sfingter*. Pada kelompok kasus *resectable* yang menerima radiasi dosis rendah praoperasi didapatkan kekambuhan lokal pada 11,1%.

Pemberian radiasi praoperasi pada kasus adenokarsinoma rektum lokal lanjut (T3-4 dan/atau N+) merupakan terapi terpilih bila dibandingkan dengan pemberian radiasi pascaoperasi. Penelitian dari Grup Jerman CAO/ARO/AIO 94 mengkonfirmasi bahwa dibandingkan dengan pascaoperasi kemoradiasi, maka praoperasi kemoradiasi memberikan angka rekurensi lokal yang lebih rendah (13% vs 22%, p=0.02), toksisitas akut dan kronik yang lebih rendah, dan peningkatan kemungkinan praservasi *sfingter*. Radiasi praoperasi juga memungkinkan dilakukannya tindakan operasi pada kasus-kasus yang awalnya tidak *resectable* karena efek *downsizing/downstaging* yang ditimbulkan.

Bila ditinjau dari segi efek samping, maka radiasi praoperasi memiliki efek samping atau toksisitas akut dan kronik yang lebih rendah karena pada keadaan pascaoperasi kekosongan daerah pelvis akan terisi oleh usus halus, yang bilamana teradiasi akan menimbulkan gejala. Sedangkan pada radiasi praoperasi, usus halus masih bergerak bebas dan dapat dimanipulasi untuk memindahkannya ke arah luar dari pelvis, misalnya dengan posisi *prone* atau keadaan buli-buli penuh. Minsky melaporkan penurunan efek samping pada radiasi praoperasi menjadi 13% (vs 48%). Disamping itu pada tindakan praoperasi bagian usus halus yang teradiasi dapat direseksi sehingga akan menurunkan angka efek samping lanjut. Keuntungan radiasi pasca-operasi adalah stadium patologis lebih akurat (termasuk keterlibatan hepar maupun kelenjar yang mungkin belum dapat dideteksi sebelumnya), sehingga dapat dilakukan operasi pada daerah yang belum teradiasi tanpa keterlambatan.

Rekomendasi Tingkat A

1. Pada pemberian radiasi praoperasi, 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 praoperasi jangka pendek lebih *cost-effective*.
2. Pada kasus tumor lanjut lokal dengan keterlibatan fascia mesorektal atau cT4, terapi praoperasi terpilih adalah kemoradiasi jangka panjang.

Dengan lebih besarnya keuntungan pemberian terapi neoadjuvan (kemo) radiasi praoperasi, maka kemoradiasi pascaoperasi terutama diindikasikan hanya pada pasien yang belum pernah menerima terapi praoperasi, namun didapatkan (*Level of Evidence IA*) adanya keterlibatan *circumferential margin* (CRM+), perforasi pada area tumor, dan kasus dengan risiko tinggi untuk kekambuhan lokal (>pT3b dan/atau N+).

Rekomendasi Tingkat A

1. Kemoradiasi praoperasi yang diikuti dengan kemoterapi adjuvan dibandingkan dengan kemoradiasi adjuvan pascaoperasi 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 praservasi *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 pascaoperasi adalah pada pasien yang sebelumnya belum pernah menerima terapi praoperasi, pada kasus dengan CRM+, perforasi tumor, atau kasus risiko tinggi untuk kekambuhan lokal (≥ pT3b, dan/atau N+).

2) Prosedur Standar Pelaksanaan Radiasi

Teknik lapangan radiasi yang dapat digunakan adalah teknik dua lapangan, yaitu AP dan PA. Teknik tiga lapangan, yaitu PA, lateral kanan, dan lateral kiri. Teknik empat lapangan (sistem box), yaitu lapangan AP, PA, lateral kanan, dan kiri. Teknik 3D *Conformal Radiotherapy* (3D CRT) dan teknik *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT).

Beberapa hal yang dapat menjadi perhatian terkait dengan tindakan radiasi yaitu, lapangan radiasi harus mencakup seluruh tumor atau *tumor bed* dengan margin 2-5 cm, kelenjar getah bening prasakral dan iliaka interna. Pada kasus tumor T4, kelenjar getah bening eksterna juga harus diikutsertakan, lapangan radiasi multiple 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 pascaradioterapi 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 pascaoperasi sebelum dilakukan kemoterapi adjuvant. Dalam kasus paliatif, radioterapi dapat dipertimbangkan untuk kasus perdarahan pada keganasan rektum, maupun metastasis ke tulang dan otak, dan 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).

3) 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 pascaradiasi.

Beberapa hal yang 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.

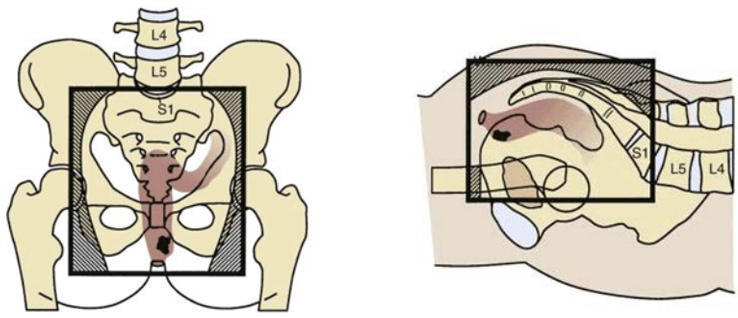
Namun posisi *prone* lebih direkomendasikan, terutama dengan menggunakan *belly board*) agar usus halus terdorong ke kranial (keluar dari lapangan radiasi), kondisi buli-buli yang tetap saat simulasi dan selama penyinaran (*reproducible)*, terutama bila digunakan teknik IMRT: Buli-buli terisi penuh atau 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, dan pemakaian blok individu atau *Multileaf Collimator* (MLC) untuk menutupi organ normal yang terpapar.

4) Volume Target Radiasi

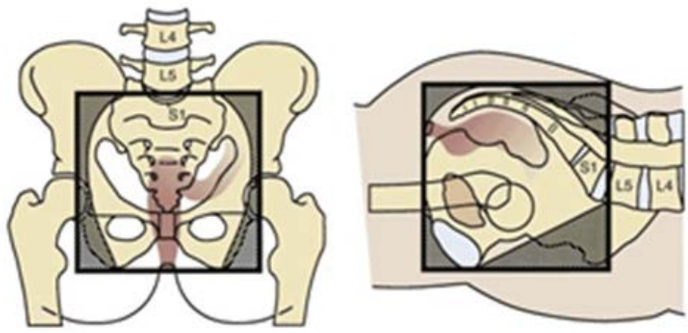
Tabel. Panduan Penentuan Target Volume Radiasi pada Teknik Radiasi 2D

Perencanaan Radiasi 2D	Teknik 3 lapangan			Lap ke-4
	PA	Lat Kanan	Lat Kiri	AP
Batas superior	Setinggi L5/S1	Setinggi L5/S1	Setinggi L5/S1	Setinggi L5/S1
Batas inferior	Sesuai marker anal atau 3-5 cm inferior dari tumor yang teraba	Sesuai marker anal atau 3-5 cm inferior dari tumor yang teraba	Sesuai marker anal atau 3-5 cm inferior dari tumor yang teraba	Sesuai marker anal atau 3-5 cm inferior dari tumor yang teraba
Batas lateral	1–1,5 cm dari *pelvic rim*	N/A	N/A	1–1,5 cm dari pelvic rim
Batas posterior	Posterior dari sakrum	Posterior dari sakrum	Posterior dari sakrum	Posterior dari sakrum
Batas anterior	N/A	Posterior simfisis pubis (T3); Anterior simfisis pubis (T4)	Posterior simfisis pubis (T3); Anterior simfisis pubis (T4)	N/A

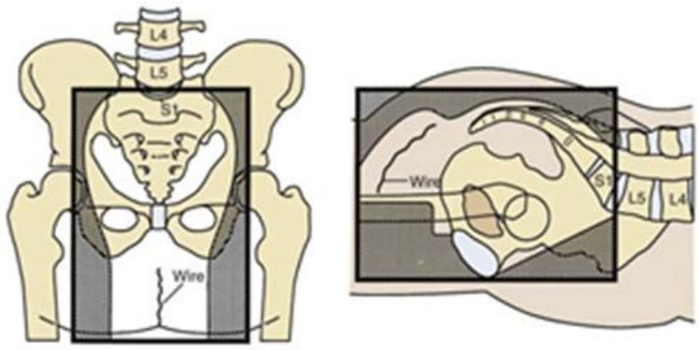
Skema Lapangan Radiasi pada Teknik Penyinaran 2D



Gambar. Lapangan radiasi untuk kasus radiasi praoperasi 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 pascaerior simfisis pubis (untuk mencakup hanya KGB iliaka internal.



Gambar. (kiri) Lapangan radiasi untuk kasus radiasi pascaoperasi LAR kanker rektum T4NxM0.



Gambar. (kanan) Lapangan radiasi untuk kasus radiasi pascaoperasi APR kanker rektum T4NxM0.
Karena tumor T4, maka batas anterior lapangan adalah anterior simfisis pubis (untuk mencakup KGB iliaka eksternal).

Tabel. Panduan Penentuan Target Volume Delineasi untuk Teknik Radiasi 3D dan IMRT pada Setting Praoperasi

Volume Target	**Definisi dan Deskripsi**
Gross Tumor Volume (GTV)	Primer: seluruh *gross* tumor yang tampak pada pemeriksaan fisik maupun radiologis 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
Clinical Target Volume (CTV) *high-risk*	CTV harus meliputi seluruh GTV dengan margin minimum 1,5–2 cm superior dan inferior, dan meliputi seluruh rektum, mesorektum, dan ruang prasakral 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 *gross tumor*. Cakupan untuk seluruh area ruang prasakral dan mesorektum perlu untuk dipertimbangkan. Seluruh KGB mesorektal yang tampak pada CT atau PET sebaiknya dimasukkan dalam cakupan
Clinical Target Volume (CTV) *standard-risk*	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 gross tumor pada T4. Batas superior, seluruh rektum dan mesorektum sebaiknya dimasukkan dalam cakupan (biasanya setinggi L5/S1) dan setidaknya ditambahkan margin 2-cm dari gross tumor, yang mana yang lebih kranial.

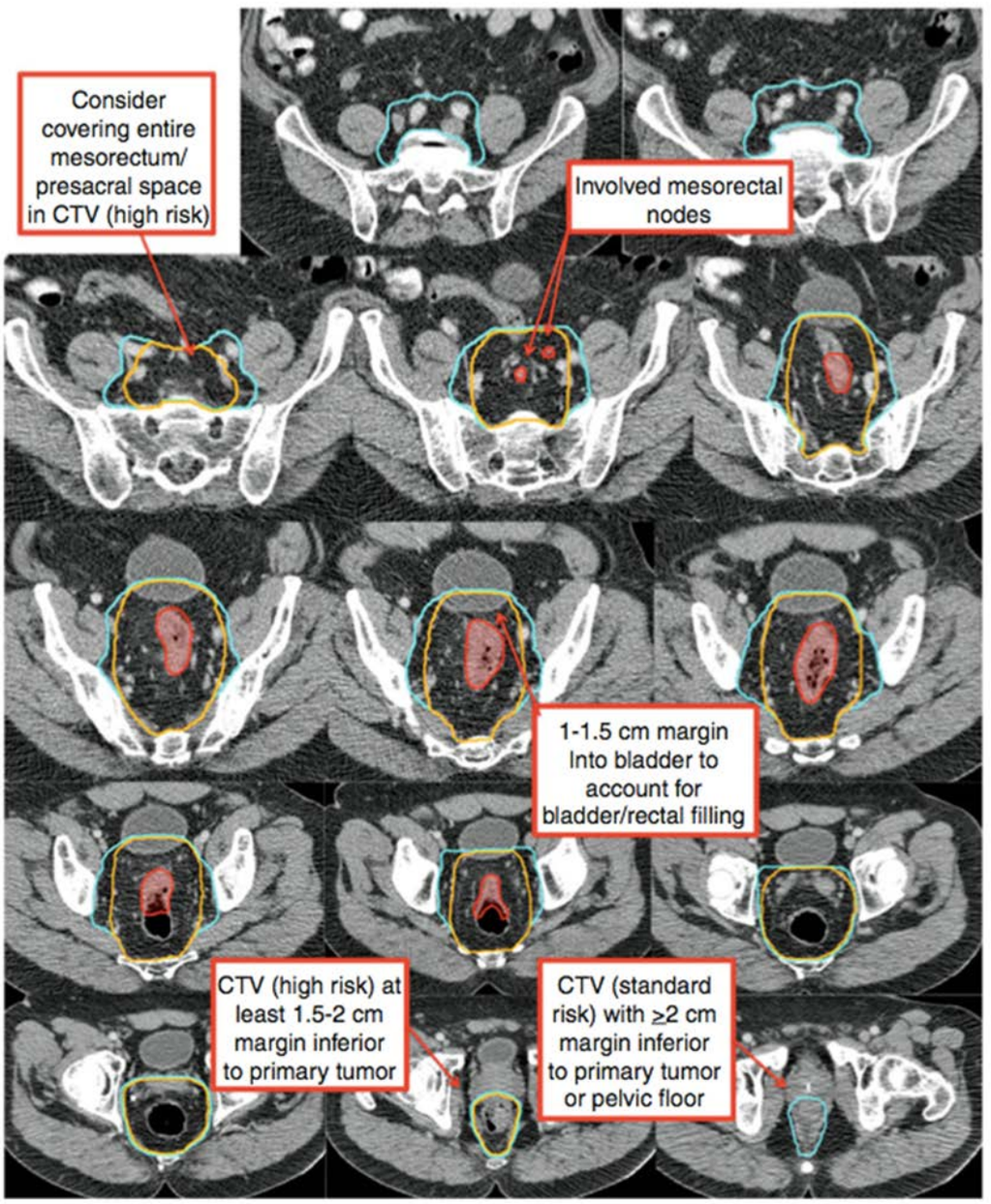
	Batas inferior, CTV sebaiknya mencakup hingga dasar pelvik (pelvic floor) atau setidaknya 2 cm di bawah gross tumor, yang mana yang lebih kaudal. Untuk mencakup KGB regional, margin sebesar 0.7-cm ditambahkan di disekeliling pembuluh darah iliaka (tidak termasuk otot dan tulang). Untuk mencakup pembuluh 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
Planning Target Volume (PTV)	Ekpansi dari CTV sebesar 0,5 – 1 cm, bergantung akurasi *set up* dari masing-masing institusi, frekuensi verikasi, dan penggunaan IGRT

Tabel. Panduan Penentuan Target Volume Delineasi untuk Teknik Radiasi 3D dan IMRT pada Setting Pascaoperasi

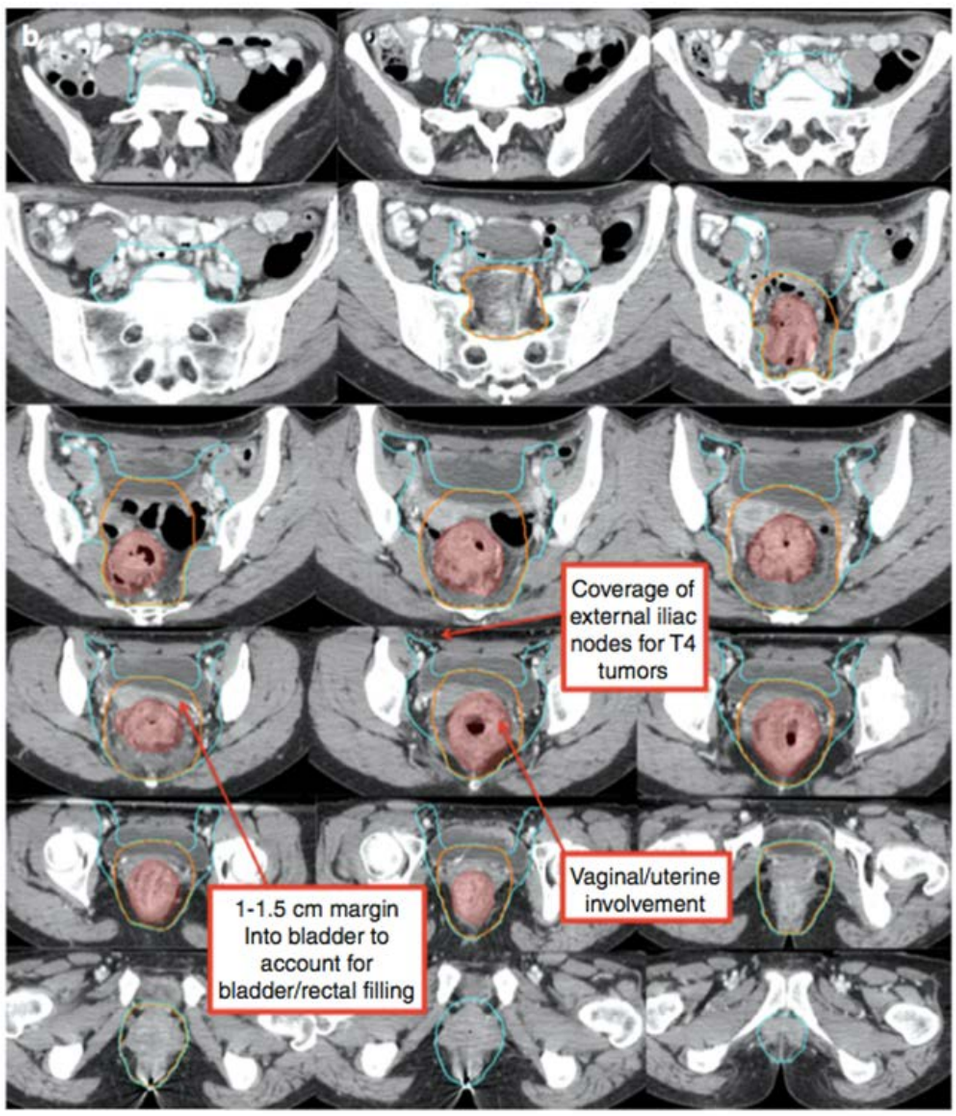
Volume Target	**Definisi dan Deskripsi**
CTV (batas reseksi positif atau masih tersisa *gross tumor*)	Mencakup seluruh area yang diketahui memiliki keterlibatan margin positif/residual tumor baik secara makroskopik maupun mikroskopik plus 1-2 cm, tanpa mengikutsertakan tulang, otot, dan udara.

CTV (*high risk*)	Mencakup seluruh rektum yang tersisa (bila ada), mesorektal bed, dan ruang prasakral secara aksial pada level tersebut, tanpa mengikutsertakan tulang, otot, dan udara. Pengikutsertaan seluruh spatium prasakral dan mesorektum harus dipertimbangkan.
CTV (*standard risk*)	Mencakup seluruh mesorektum dan KGB iliaka internal bilateral untuk tumor T3. Mencakup KGB ilaka ekternal bilateral untuk tumor T4 dengan pengikutsertaan organ anterior. 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. 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), *surgical bed* hingga ke skar perineal harus dimasukkan dalam CTV. Skar harus ditandai dengan marker radioopak saat simulasi. 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 kea rah anterolateral dibutuhkan. KGB kecil yang berada disekitar diikutsertakan. Batas anterior, margin 1–1,5 cm ditambahkan ke buli untuk mengakomodasi perubahan pada pengisian buli maupun rektum.

	Sebesar 1,8 cm luas volume antara pembuluh darah iliaka eksternal dan internal dibutuhkan untuk meliputi area KGB obturator.
Planning Target Volume (PTV)	Ekspansi sebesar 0,5-1 cm dari CTV bergantung akurasi *set up* dari masing-masing institusi, frekuensi verikasi, dan penggunaan IGRT.



Gambar. Pasien T3N1 adenokarsinoma rektal.
Simulasi dilakukan dalam proses prone. CTV *(standard risk - cyan)*, CTV *(high risk-orange)*, dan GTV (merah, terarsir).



Gambar. Pasien T4N0 adenokarsinoma rektal, dengan invasi ke serviks. Simulasi dilakukan dalam posisi *supine.* CTV (*standard risk – cyan),* CTV (*high risk – orange),* dan GTV (merah, tewarnai*).* Perhatikan bahwa dalam kasus ini CTV *standard risk* meliputi region iliaka ekternal dikarenakan tumor T4.

5) Dosis Radiasi

Dosis radiasi praoperasi terdiri dari jangka pendek (25 Gy dengan fraksinasi 5 x 5 Gy), jangka panjang (50 Gy dengan fraksinasi 25 x 2 Gy), dan 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 dan kasus T4N0-1PTV (*standard risk*)–45,9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi, PTV

(*high risk*)–54 Gy dengan 2 Gy/fraksi.

Untuk dosis radiasi pascaoperasi terdiri dari 45–60 Gy dengan fraksinasi 5 x 200 cGy. Pada kasus dengan batas margin positif/*gross residual disease*, dosis diberikan antara 54–60 Gy dan 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 dan PTV (*high risk*)–54 Gy dengan 2 Gy/fraksi.

5. Kegawatdaruratan (Obstruksi dan Perforasi)

Penanganan kegawatdaruratan di bidang bedah pada pasien kanker kolorektal yang bisa menimbulkan komplikasi berupa obstruksi dan perforasi kolon dan perdarahan saluran cerna bagian bawah. Kanker kolorektal dapat menimbulkan komplikasi berupa obstruksi oleh tumor, perforasi kolon dan perdarahan saluran cerna bagian bawah. Risiko komplikasi berhubungan dengan peningkatan usia pasien dan proses penyakit yang sudah lanjut. Kondisi diatas merupakan kegawatdaruratan yang memerlukan tindakan bedah.

a. Obstruksi Akibat Kanker Kolorektal

Mayoritas kanker kolorektal pada stadium awal tidak bergejala (asimtomatik) atau pauci simtomatik. Seiring dengan perkembangan kanker dan perjalanan waktu akan menimbulkan gejala akibat adanya komplikasi, salah satunya adalah obstruksi. Ileus obstruktif merupakan kegawatan yang paling tersering di jumpai pada kasus kanker kolorektal. Ileus obstruksi merupakan suatu penyumbatan mekanis baik total atau parsial pada usus yang akan menganggu 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. 2/3 kejadian terjadi pada kolon kiri dan sepertiga di kolon kanan.

1) 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 atau 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.

2) Diagnosa

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 kooperasi, pemeriksaan foto polos abdominal minimal dilakukan dua posisi yaitu pada posisi supine yaitu anteropascaerior (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 asendens terdistensi maksimal dibandingkan kolon bagian distal disertai adanya udara pada usus halus. Bila obstruksi berlangsung lama udara pada sekum dan kolon asendens 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 kolon lain yang melebihi 6 cm dianggap abnormal dimana 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 katup 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 spesifisitasnya adalah 96% dan 93%. Penggunaan CT dinilai lebih menguntungkan dibanding dengan kontras enema terutama pada pasien usia tua dan 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 menunjukan 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 toraks memperlihatkan apakah ada metastasis paru. Pasien biasanya dehidrasi, maka perlu dilakukan penanganan praoperasi.

3) Penanganan Praoperasi

Penilaian praoperasi 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, Nasogastric 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.

b. 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.

1) Gambaran Klinis

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

Pada pemeriksaan klinis menunjukan 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 emphisema subkutis dan selulitis.

2) 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 di bawah 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*).

3) Penanganan Praoperasi

Penanganan praoperasi harus cepat dilakukan untuk menghindari perburukan akibat terlambatnya operasi. Pasien dipuasakan, dilakukan pemasangan infus, *Nasogastric 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 thoraks, juga pemberian antibiotik.

c. Perdarahan Kanker Kolorektal

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

1) 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 rektosigmoid memperlihatkan adanya tenesmus, lendir dalam feses atau tinja. Pasien biasanya pucat dan lemah, menunjukan adanya anemia akut atau kronik.

2) 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.

3) Penanganan Praoperasi

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.

E. *Surveilens* KKR Pascaoperasi Kuratif

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 berisiko tinggi untuk terjadi kekambuhan. Angka kekambuhan dalam 5 tahun pascabedah 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 *surveilens*, yaitu pengamatan yang terencana dan terarah.

Kekambuhan dapat terjadi ditempat 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 prakanker. 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 metaanalisis yang membandingkan *surveilens* intensif dengan *surveilens* yang longgar/minimal atau tanpa *surveilens*, mendapatkan penurunan rasio *hazard* untuk seluruh penyebab

kematian sebesar 20-33% dengan penurunan mortalitas absolut 7% dalam 5 tahun. Masing-masing metaanalisis 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 kanker sinkronus dan 25% terdapat adenoma sinkronous. Setelah operasi dengan masih tertinggalnya kanker sinkronus dianggap bukan merupakan pembedahan kuratif (R0), sementara adanya polip adenoma berpotensi berkembang menjadi kanker. Penemuan kanker sinkronus harus ditindaklanjuti dengan reseksi sehingga bisa dicapai R0, sementara penemuan polip adenoma harus diteruskan dengan polipektomi untuk mencegah perkembangan menjadi kanker.

Kolonoskopi merupakan modalitas yang paling baik untuk mendeteksi *synchronous neoplasia* dan sudah menjadi standar untuk pemeriksaan praoperasi. Bilamana seluruh kolon tidak bisa dicapai dengan kolonoskopi, 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 pascabedah.

Rekomendasi Tingkat A *Surveilens* pascabedah kanker kolorektal kuratif dilakukan secara periodik dan dilaksanakan dengan disiplin (intensif) dalam rangka menemukan kekambuhan dini sehingga bisa dilakukan reseksi kuratif.

1. Metode Deteksi Dini Kekambuhan
   a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

      Manfaat anamnesis dan pemeriksaan fisik rutin dalam memperpanjang ketahanan hidup belum terbukti. Namun untuk mengoordinasikan 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

1. 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 praoperasi tidak mungkin dilakukan deteksi seluruh kolon, misalnya pada kasus operasi darurat karena obstruksi atau perforasi, direkomendasikan dilakukan kolonoskopi 3 - 6 bulan pascaoperasi.
2. 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 *Carcinoembronic 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 metaanalisis menyimpulkan hanya uji klinik yang menyertakan CEA dan pencitraan hati pada *surveilens* 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 pascapembedahan untuk menilai kurabilitas. Pemeriksaan selanjutnya adalah setiap 3 bulan untuk 2 tahun pertama dan setiap 6 bulan untuk 5 tahun berikutnya.

c. Kolonoskopi

Pravalensi kanker *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 kanker rektum pascareseksi dapat mencapai 10 kali lebih besar. *Surveilens* kolonoskopi yang baik dapat menemukan kanker *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 >1 cm, 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 pascareseksi jika belum dilakukan praoperasi karena lesi obstruktif). Kolonoskopi ulangan dilakukan setelah 3 tahun dan kemudian setiap 5 tahun. Jika ditemukan adenoma lanjut (polip vilosa, polip >1 cm, atau displasia derajat tinggi, kolonoskopi harus diulang dalam 1 tahun.

Rekomendasi Tingkat A

1. 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*.
2. Jika kolonoskopi setelah satu tahun normal maka interval kolonoskopi berikutnya adalah setelah 3 tahun, dan jika normal kolonoskopi berikutnya adalah setelah 5 tahun.
3. Jika dalam *surveilens* kolonoskopi ditemukan adenoma lanjut, maka dilakukan polipektomi dan selanjutnya kolonoskopi dilakukan dalam 1 tahun.
4. Pemeriksaan rektum pascaanterior 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.

d. Pencitraan

Dari analisis 619 kasus kanker kolorektal pascapembedahan kuratif yang menjalani *surveilens,* 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).

PET-*Scan* adalah modalitas terbaru untuk *surveilens* kanker kolorektal. Penelitian membandingkan *surveilens* konvensional (kunjungan klinik, CEA, USG setiap 3 bulan, foto thoraks setiap 6 bulan, dan CT *scan* abdomen pada 9 dan 15 bulan) dengan *surveilens* konvensional ditambah FGD-PET pada pascabedah telah dilakukan pada 130 kasus kanker kolorektal. 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 pradictive value* [PPV]) 89,3%, nilai duga negatif

(negative pradictive 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 *Possitron Emision Tomography*) *scan* bilamana terdapat kenaikan CEA namun pemeriksaan CT *scan* dan kolonoskopi memberikan hasil negatif. Rekomendasi Tingkat A CT scan abdomen dengan kontras dilakukan setiap tahun dalam 3 tahun pertama setelah operasi kuratif kanker kolorektal.

2. Kekambuhan Lokoregional

Kekambuhan lokoregional khususnya untuk kanker rektum, mencakup kekambuhan anastomosis, *tumor bed* dan KGB regional. Sensitivitas endoskopi 97% barium enema kontras ganda juga 97% untuk kekambuhan intraluminer. Namun, sekitar 2/3 kekambuhan lokoregional terletak ekstraluminer. CT *scan* memberikan sensitivitas 95% untuk deteksi kekambuhan lokoregional. Namun perlu hati-hati dalam menilai masa jaringan lunak pascaoperasi maupun pascaradiasi 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 diulang dalam 6-12 bulan dapat memastikan, bila terjadi penurunan besar massa, lebih mengarah ke massa 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 dan lymfonodi, dan lebih superior dibanding CT scan, USG transvaginal merupakan alternatif lain. *Immunoscintigraphy* mempunyai senstivitas yang sangat bervariasi (18-90%) dan spesificitas yang bervariasi (76-97%) untuk deteksi kekambuhan. *Positron Emission Tomography* (PET) *scan* memberikan hasil yang baik dalam deteksi kekambuhan yaitu nilai pradiksi positif sebesar 89% sementara nilai pradiksi negatif 100%, pemasalahan yang dihadapi adalah harga yang mahal.

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

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 *resectable* ternyata tidak *resectable* 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. 7 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 komplit dan CEA sebelum torakotomi normal adalah faktor prognostik independen untuk *survival* yang lama.

5. Metastasis Tulang

Kanker rektum lebih sering ditemukan metastasis ke tulang dibandingkan kanker kolon. Dalam *follow-up* 10 tahun, diantara 1.046 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 D Dilakukan pemeriksaan fisik yang terfokus pada pada daerah yang sering terdapat metastasis, 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

1. Pemeriksaan CEA dilakukan 4-8 minggu pasca operasi untuk menilai kurabilitas. Pemeriksaan selanjutnya adalah setiap 3 bulan untuk 2 tahun pertama dan setiap 6 bulan untuk 5 tahun berikutnya.
2. 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 tuse rektal, proctoskopi *rigid* atau kalau perlu endosonografi. Pemeriksaan ini *independent* terhadap program kolonoskopi yang telah disebutkan sebelumnya.
3. CT *scan* abdomen dengan kontras dilakukan setiap tahun dalam 3 tahun pertama setelah operasi kuratif kanker kolorektal.
4. Pemeriksaan FGD-PET (FGD *Possitron Emision Tomography*) scan dilakukan bilamana terdapat kenaikan CEA namun pemeriksaan CT scan dan kolonoskopi memberikan hasil negatif.

Rekomendasi Tingkat A

1. Dilaksanakan *surveilens* pasca operasi kanker kolorektal kuratif secara periodik dan dilaksanakan dengan disiplin (intensif) dalam rangka menemukan kekambuhan dini sehingga bisa dilakukan reseksi kuratif.
2. Deteksi menyeluruh kolon dengan kolonoskopi atau foto kolon kontras dobel dilakukan sebelum tindakan pembedahan, untuk memastikan diawal *surveilens* pasien bebas dari tumor (R0).
3. Bilamana pra operasi tidak mungkin dilakukan deteksi seluruh kolon, misalnya pada kasus operasi darurat karena obstruksi/perforasi, direkomendasikan dilakukan kolonoskopi 3-6 bulan pascaoperasi.
4. Setelah reseksi kanker 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.
5. Bilamana dalam *surveilens* kolonoskopi ditemukan adenoma lanjut maka dilakukan polipektomi dan selanjutnya *surveilens* kolonoskopi berikutnya dilakukan dalam 1 tahun.

Tabel. Jadwal *Surveilens* Kanker Kolorektal

BUTIR SURVEI	**1**	**3**	**6**	**12**	**15**	**18**	**24**	**27**	**30**	**33**	**36**	**39**	**42**	**45**	**48**	**51**	**54**	**57**	**60**
Kolonoskopi (jika tidak dilakukan praoperasi)		X	X																
Anamnesis		X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
Pemeriksaan fisik		X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
CEA	X	X	X	X	X	X	X												
Kolonoskopi				X							X								X
Colok dubur/ proktoskopi (Pasca LAR)		X	X	X	X	X	X												
Abdomen CT				X			X				X								
FGD Pet-*Scan*	Kapanpun bilamana CEA meningkat dan CT *scan* negatif																		

F. Informasi dan Edukasi

Pasien yang mendengar bahwa dirinya menderita KKR akan mengalami stress psikologis, dan stress ini akan lebih berat bilamana harus operasi dengan memakai anus buatan, baik sementara ataupun permanen. Selain ketakutan akan menjalani operasi, dampak bilamana diberikan radiasi dan atau kemoterapi akan menambah beban pikiran pasien. Tidak jarang pasien akan mencari alternatif pengobatan lain dan setelah gagal baru kembali ke dokter dan sudah jatuh dalam stadium lanjut. Keluarga pasien sering juga turut mengalami stres psikologis. Sering menanyakan apakah penyakit ini menular ataukah keturunan? Apakah saya bisa juga terkena kanker tersebut?

Berdasarkan masalah diatas, informasi dan edukasi kepada pasien dan keluarganya secara intensif sangat diperlukan agar dihindari pengobatan-pengobatan yang tidak bisa

dipertanggungjawabkan dan baru kembali serta ditindak dalam stadium lanjut. Keluarga harus mendapat informasi yang benar tentang risiko kejadian kanker kolorektal serta upaya penanggulangannya. Dibawah ini akan dibahas pedoman informasi dan edukasi kepada pasien KKR dan keluarganya.

1. Tujuan Informasi dan Edukasi

   Tujuan informasi dan edukasi terhadap pasien adalah pasien memahami penyakitnya, stadium dan langkah-langkah pengobatan yang akan dilakukan, serta komplikasi yang bisa dialami (fisik, kejiwaan, sosial dan seksual), beban pikiran (stres) pasien berkurang, pasien bisa melakukan pilihan dari berbagai alternatif pengobatan, pasien bisa secara disiplin mengikuti program yang telah dirancang, dan termasuk *follow-up* setelah pembedahan sesuai dengan alternatif yang dipilih.

   Sedangkan tujuan terhadap keluarga pasien adalah mendapatkan pemahaman tentang penyakit KKR dan langkah-langkah pengobatannya, bisa membantu meringankan beban pikiran pasien (menghibur), bisa membantu pasien dalam melakukan pilihan alternatif pengobatan, bisa membantu pasien dalam berdisiplin mengikuti program pengobatan, dan memahami kemungkinan adanya risiko terjadinya KKR atau kanker yang lain pada keluarga, serta siap menjalani surveilens bilamana ada indikasi menghindari pola hidup yang berisiko untuk terjadinya KKR.

Rekomendasi

1. Tersedia tim multidisiplin untuk memberikan informasi dan edukasi kepada pasien KKR
2. 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.
3. Semua pasien baru KKR harus mendapatkan kesempatan untuk berkomunikasi dengan perawat spesialis
4. 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.

2. Rekomendasi

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 mengoordinasikan 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

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

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.

Suatu *randomized pre-test post-test control design* dengan sampel mencapai 1.100 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 adjuvan 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, tes CEA, kolonoskopi dan CT *scan* secara teratur.

Lynch syndrome adalah penyakit KKR yang herediter 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.

Rekomendasi

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

3. Informasi dan Edukasi untuk Pasien dengan Stoma

Stoma adalah suatu anus buatan yang dipasang di dinding abdomen. Berfungsi mengeluarkan feses, sebagai bagian dari proses pencernaan, dimana anus normalnya sudah tidak dapat digunakan lagi, karena penyakitnya. Pemasangan stoma dapat

sementara 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 feces padat atau semisolid. Luaran dari ileostomi biasanya lebih cair.

Hal-hal yang perlu diketahui untuk perawatan stoma adalah 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 dan 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:

a. 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.

b. Retraksi

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

c. 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.

d. Blokade Makanan

Stoma terhalang oleh sisa makanan yang keras, atau berserat tinggi, seperti sayuran atau kacang - kacangan. Ditandai dengan nyeri kram perut, tidak ada feses 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.

G. 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.

1. Skrining

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.

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tatalaksana nutrisi:

1. Skrining gizi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin.
2. Skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien.
3. Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitaif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Rekomendasi tingkat A

Disarankan untuk melakukan skrining rutin pada semua pasien kanker lanjut, baik yang menerima maupun tidak menerima terapi antikanker, untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat, penurunan berat dan IMT yang rendah, dan apabila berisiko maka dilanjutkan dengan pemeriksaan gizi

2. Diagnosis

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada pasien kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, World Health Organization (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT <18,5 kg/m2, namun menurut ESPEN 2015 diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria:

a. Pilihan 1: IMT <18,5 kg/m^2

b. 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, IMT <20 kg/m^2 pada usia <70 tahun atau IMT <22 kg/m^2 pada usia ≥70 tahun dan *Fat free mass index* (FFMI) <15 kg/m2 untuk perempuan atau FFMI <17 kg/m^2 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/m^2 disertai dengan 3 dari 5 kriteria yaitu penurunan kekuatan otot, *fatique* atau kelelahan, anoreksia, massa lemak tubuh rendah, dan abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (C *Reactive Protein* (CRP) >5 mg/L atau IL-6 >4 pg/dL), anemia (Hb <12 g/dL), penurunan albumin serum (<3,2 g/dL).

Berdasarkan kriteria diagnosis tersebut, dapat dijelaskan beberapa hal berikut ini, *Fatigue* diartikan sebagai kelelahan fisik ataupun mental dan ketidakmampuan melakukan aktivitas fisik dengan intensitas dan performa sebaik sebelumnya. 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 dan indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, yang diketahui dari hasil pengukuran Lingkar Lengan Atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin atau bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA), diperoleh hasil pada laki-laki <7,25 kg/m^2 dan perempuan <5,45 kg/m^2.

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

a. 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 yaitu cepat kenyang, perubahan indera pengecap, perubahan indera penghidung, dan *meat aversion* (timbul rasa mual setelah konsumsi daging).

b. 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.

c. 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:

1) Tingkat 1

Peningkatan Frekuensi Buang Air Besar (BAB) <4 kali/hari, atau peningkatan ringan produksi ostomi dibandingkan sebelumnya;

2) Tingkat 2

Frekuensi Buang Air Besar (BAB) 4–6 kali/hari, atau peningkatan sedang produksi ostomi dibandingkan sebelumnya;

3) Tingkat 3

Frekuensi Buang Air Besar (BAB) 7 kali atau lebih per hari, atau peningkatan berat produksi ostomi dibandingkan sebelumnya, mengganggu aktivitas sehari-hari; dan

4) 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.

d. Konstipasi

Umumnya disebabkan oleh obat-obatan, seperti opioid, antiemetik, antideprasan, 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.

3. 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 individu sesuai dengan kondisi pasien.

a. Kebutuhan Nutrisi Umum pada Pasien Kanker

1) 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 stress 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, dan Pasien obesitas dengan menggunakan berat badan ideal. Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

Rekomendasi tingkat A

1. Direkomendasikan untuk tujuan praktis, bahwa kebutuhan energi total pasien kanker, jika tidak diukur secara individu diasumsikan menjadi agak mirip dengan subyek sehat dan berkisar antara 25 - 30 kkal/kgBB/hari.
2. Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat.

2) Makronutrien

Kebutuhan protein 1,2-2,0 g/kgBB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati. Kebutuhan lemak 25-30% dari kalori total atau 35-50% dari energi total (pada pasien kanker stadium lanjut yang mengalami penurunan BB). Kebutuhan karbohidrat sisa dari perhitungan protein dan lemak.

3) 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).

Rekomendasi tingkat A

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi

4) Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya adalah usia kurang dari 55 tahun adalah 30–40 mL/kgBB/hari, usia 55–65 tahun adalah 30 mL/kgBB/hari, dan usia lebih dari 65 tahun adalah 25 mL/kgBB/hari.

Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien

kanker yang menjalani radio- dan/atau kemoterapi karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

5) Nutrien Spesifik

a) *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, dan polong-polongan.

Rekomendasi tingkat D Pasien kanker lanjut yang tidak merespon terapi nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk meningkatkan massa otot.

b) 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.

Rekomendasi tingkat D Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi berisiko mengalami penurunan BB, disarankan untuk menggunakan suplementasi asam lemak *omega*-3 atau minyak ikan untuk menstabilkan/meningkatkan selera makan, asupan makan, massa otot, dan berat badan.

b. 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. Pemberial enteral jangka pendek (<4-6 minggu) dapat menggunakan *Nasogastric Tube* (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *Percutaneus Endoscopic Gastrostomy* (PEG). Penggunaan NGT tidak memberikan efek terhadap respon tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan NGT tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat.

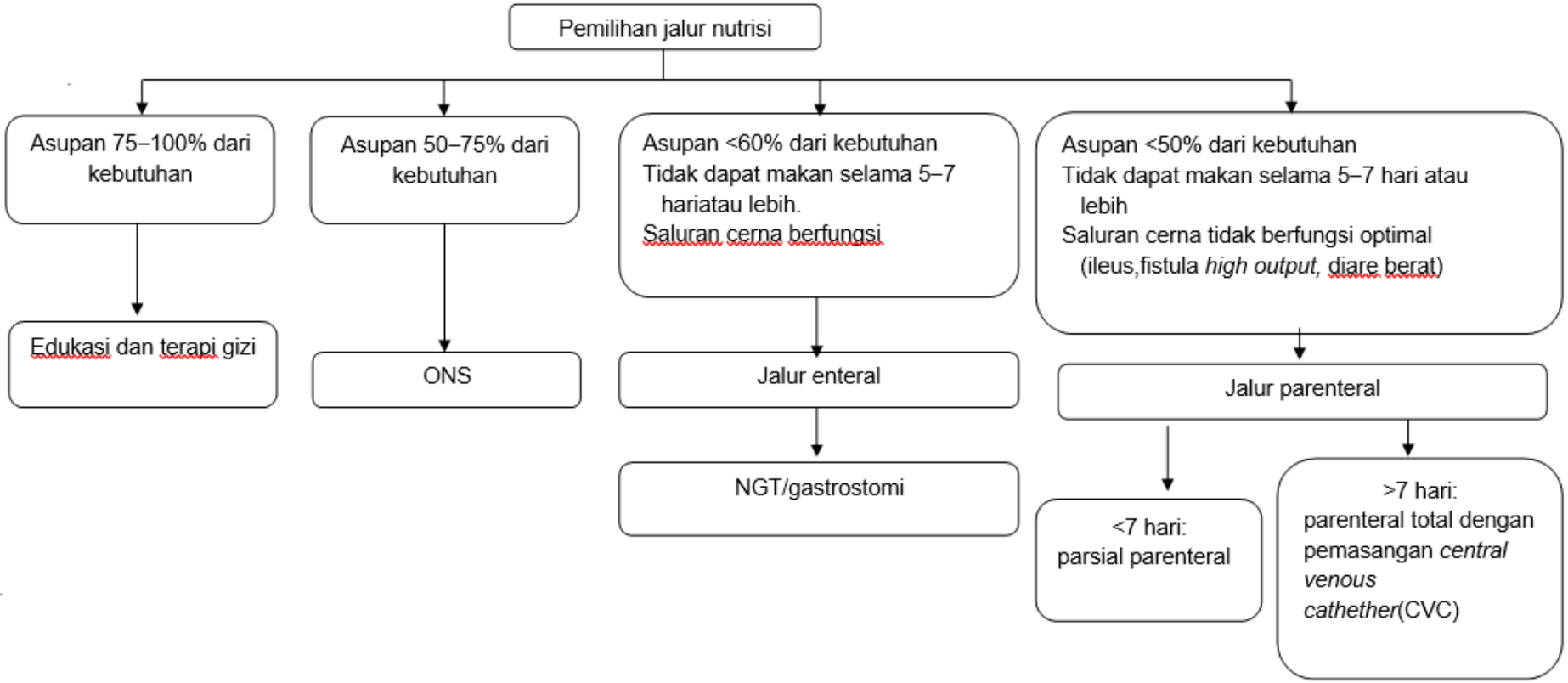
Nutrisi parenteral digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal misalnya perdarahan masif saluran cerna, diare berat, obstruksi usus total atau mekanik, malabsorbsi berat.

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.

Rekomendasi tingkat A

1. Direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi malnutrisi atau berisiko malnutrisi, meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makan, serta menawarkan ONS.
2. Direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral tidak cukup atau memungkinkan.
3. Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral.
4. Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi. Nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis parah, mukositis berat, atau obstruksi massa kanker kepala leher/esophagus.

Bagan Jalur Pemilihan Nutrisi



c. Terapi Nutrisi Perioperasi

1) Praoperasi

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 praoperasi pada pasien nondiabetes. Sedangkan pada pasien diabetes, karbohidrat oral diberikan bersama dengan obat diabetes.

2) Pascaoperasi

Bila kondisi klinis memungkinkan, pasien dapat diberikan nutrisi secara dini berupa makanan biasa, sedangkan *oral nutritional supplement* diberikan untuk mendukung pencapaian nutrisi total.

3) Pemasangan NGT tidak rutin dilakukan pascapembedahan.

d. Farmakoterapi

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal.

1) 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. 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.

Rekomendasi tingkat D Disarankan untuk menggunakan progestin untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektum untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping serius.

2) 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.

3) Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT, 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.

4) Antiemetik

Berikan anti emetik 5-HT3 antagonis (ondansetron) 8 mg atau 0,15 mg/kgBB (IV) atau 16 mg (p.o). Jika keluhan menetap ditambahkan deksametason. Pertimbangkan pemberian antiemetik intravena secara kontinyu jika keluhan masih berlanjut. Penanganan Antiemetik dilakukan berdasarkan penyebabnya, yaitu:

Penyebab	Manajemen
Gastroparesis	Metokloperamid 4 x 5–10 mg (p.o), diberikan 30 menit sebelum makan
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	- Dekomprasi - *Endoscopic stenting* - Pemberian kortikosteroid, metokloperamid, penghambat pompa proton
Gastritis	- Penghambat pompa proton - H_2 antagonis

5) 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.

e. 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.

4. 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.

Rekomendasi tingkat A

1. Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur, dan biji - bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol.
2. Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari pola hidup sedentari.

H. 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 dan 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 dan pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker yaitu praventif, restorasi, suportif atau paliatif.

1. 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 nyeri, gangguan mobilisasi, kelemahan umum dan gangguan psikologis yang dapat terjadi khususnya pada pengguna stoma/kolostomi. Keterbatasan aktifitasi yang terjadi pada pasien kanker adalah:

a. Nyeri akibat massa tumor, metastasis jaringan sekitar, nyeri pada metastasis tulang, nyeri pada impending fracture atau fraktur patologis;
b. Gangguan mobilisasi akibat nyeri, pascatindakan atau penanganan, metastasis tulang, cedera medula spinalis, kelemahan umum, *fatigue*, dan tirah baring lama;
c. Gangguan fungsi defekasi (pada hendaya anorektal) yaitu konstipasi atau inkontinensia fekal pra dan pascaoperasi, imobilisasi lama;
d. Gangguan fungsi berkemih yaitu retensi urin pascaoperasi pada diseksi pelvis luas;
e. *Impending* atau sindrom dekondisi akibat tirah baring lama dan kelemahan umum;
f. Gangguan fungsi kardiorespirasi pada metastasis paru, infeksi, tirah baring lama pascatindakan dan penanganan;
g. Gangguan fungsi seksual;
h. Gangguan sensoris akibat cedera medula spinalis dan pascatindakan; dan
i. Gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual, terutama pada pengguna stoma.

Hambatan partisipasi pada pasien kanker yaitu gangguan aktivitas sehari-hari, gangguan pravokasional dan okupasi, gangguan *leisure,* serta gangguan seksual pada disabilitas.

Pemeriksaan dan pemeriksaan penunjang pada pasien kanker, yaitu:

a. Pemeriksaan

Pemeriksaan nyeri, uji dekondisi, uji fungsi kardiorespirasi; uji kemampuan fungsional dan perawatan (*Barthel Index, Karnofsky Performance Scale*), pemeriksaan psikososial dan spiritual, evaluasi orthosis dan alat bantu jalan, pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprahensif.

b. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan darah, urinalisis, rontgen thoraks, *bone scan*, foto *spot*, CT *scan* / MRI (sesuai indikasi) dan *cystometogram* (sesuai indikasi).

Tujuan dari tatalaksana tersebut adalah untuk 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, dan meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional.

2. Tatalaksana Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Pasien Kanker Kolorektal

a. Sebelum Tindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)

Tujuan dari tatalaksana rehabilitasi pada pasien kanker kolorektal sebelum tindakan adalah Promotif berupa peningkatan fungsi fisik, psikososial dan kualitas hidup. Preventif terhadap keterbatasan fungsi dan aktifitas serta hambatan partisipasi yang ada, dan penanganan gangguan psikososial dan spiritual.

b. Pascatindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)

Tujuan dari tatalaksana rehabilitasi pada pasien kanker kolorektal pascatindakan adalah:

1) Penanggulangan keluhan nyeri berupa edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi.

a) Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pngontrolan nyeri (LEVEL 1).

Rekomendasi tingkat B Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri.

b) Terapi medikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri World Health Organization (WHO) (LEVEL 4) dan WHO Analgesic Ladder (LEVEL 2).

c) Terapi non medikamentosa: modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi yaitu *Trans Electrical Nerve Stimulation* (TENS) (LEVEL 1) dan dengan mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktivitas yang aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan dan/atau dengan alat fikasi eksternal tulang serta dengan pendekatan psikososial-spriritual.

Rekomendasi 1. Prinsip pengontrolan nyeri WHO sebaiknya digunakan ketika mengobati pasien kanker dengan nyeri (Rekomendasi D). 2. Penggunaan WHO *analgesic ladder* pada pasien kanker dengan nyeri digunakan sesuai dengan tingkat nyeri pasien (Rekomendasi B). 3. Pemeriksaan nyeri kronis secara komprehensif termasuk *skirining* rutin psikologis (Rekomendasi B). 4. Rekomendasi terbaik adalah penanganan optimal pasien nyeri kanker perlu pendekatan multidisiplin.

2) Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi pascatindakan (gangguan mobilisasi dan tirah baring lama dengan sindrom dekondisi.

Rekomendasi Pasien sebaiknya segera diambulasi (Rekomendasi kuat).

3) Penanganan gangguan fungsi atau disabilitas yang ada.

c. Tatalaksana Gangguan Fungsi atau Disabilitas

1) Beberapa tatalaksana pada gangguan fungsi mobilisasi pada kasus:

a) Pascaoperasi yaitu latihan pernapasan, terapi latihan, latihan ketahanan kardiopulmonar, latihan keseimbangan, dan latihan ambulasi atau mobilisasi dini (LEVEL 1).

b) Metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur patologis yaitu dengan edukasi pencegahan fraktur patologis dan latihan mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal atau ortosis dan/atau dengan alat bantu jalan. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.

Rekomendasi tingkat A Rehabilitasi dini efektif meningkatkan kualitas hidup pasien kanker kolorektal pascaoperasi.

c) Cedera medula spinalis dan saraf tepi. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya yang ada yaitu fungsi mobilisasi, sensasi, berkemih dan defekasi, kebugaran kardiorespirasi serta adaptasi aktivitas hidup.

d) Kelemahan umum, *fatigue,* tirah baring lama dengan sindrom imobilisasi. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya yang ada, yaitu fungsi mobilisasi, dan kebugaran kardiorespirasi serta adaptasi aktivitas hidup. Pencegahan dan

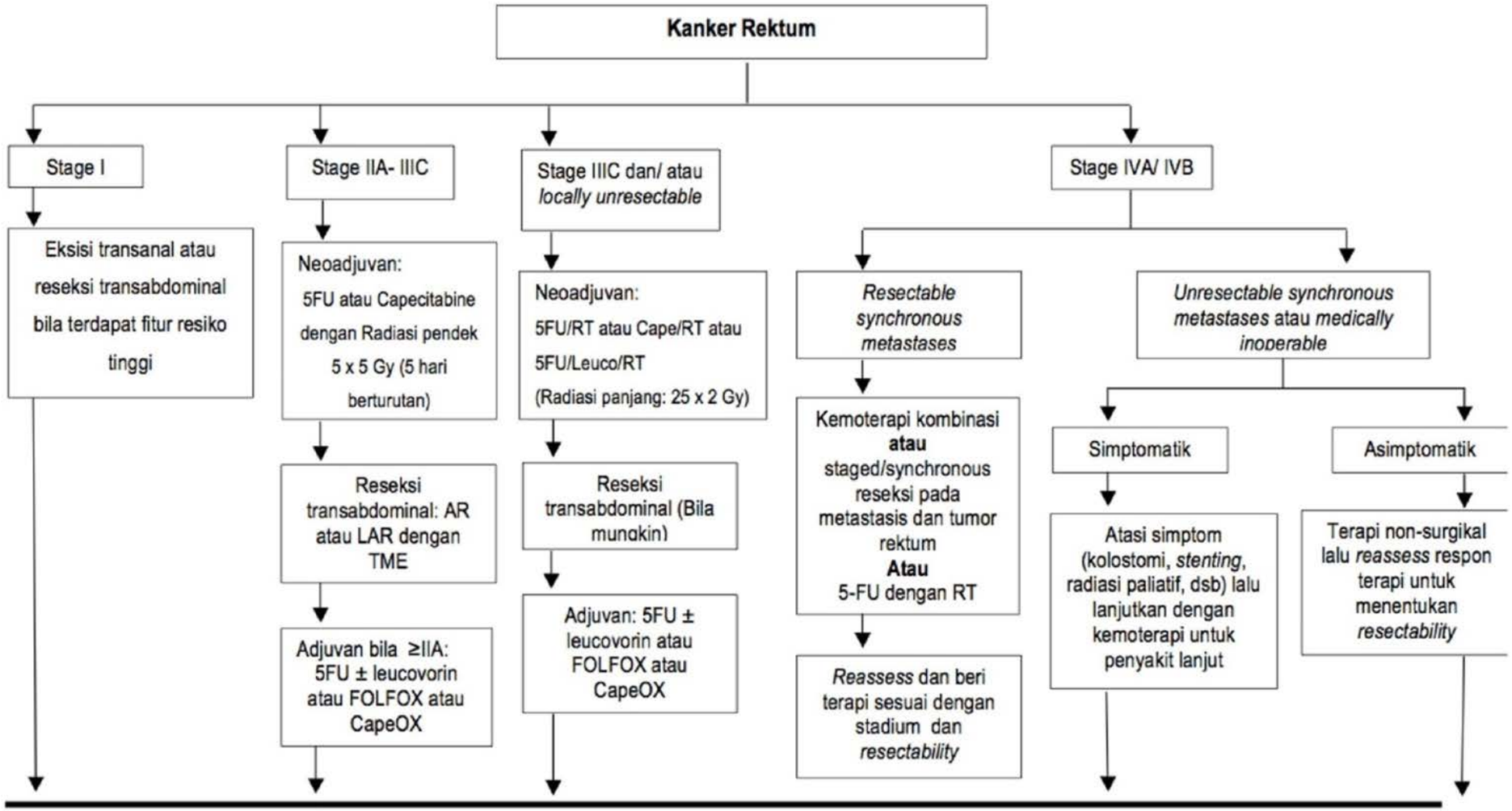
tatalaksana sindrom dekondisi yaitu dengan latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardiopulmonar, ambulasi, dan *Electrical Stimulation* (ES/NMES).

2) Tatalaksana Gangguan Berkemih (khususnya pada diseksi pelvis luas) yaitu dengan latihan penguatan otot dasar panggul *(Pelvic Floor Exercise)*, stimulasi listrik, *bladder retraining* dan medikamentosa.
3) Tatalaksana gangguan defekasi, yaitu dengan latihan penguatan otot dasar panggul *(Pelvic Floor Rehabilitation)* untuk memperoleh kembali fungsi anorektal.
4) Tatalaksana gangguan fungsi kardiorespirsi pada metastasis paru, infeksi, dan tirah baring lama. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya paru dan jantung yaitu dengan retensi sputum, gangguan pengeluaran riak, dan gangguan penurunan kebugaran.
5) Tatalaksana gangguan sensasi somatosensoris pada gangguan sensoris pascatindakan dan cedera medula spinalis atau 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 Pravokasional dan Rehabilitasi Okupasi.
10) Rehabilitasi Medik Paliatif.

3. Sistem Rujukan

Pasien akan dirujuk sesuai indikasi didalam Tim Kerja dan sesuai dengan tingkat pemberi pelayanan kesehatan.

Algoritma Tatalaksana Kanker Rektum



BAB IV
REKOMENDASI

A. Deteksi Dini

Kanker kolorektal merupakan keganasan keempat terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak (terlepas dari gender). Kunci utama keberhasilan penanganan kanker kolorektal adalah ditemukannya kanker dalam stadium dini, sehingga terapi dapat dilaksanakan secara bedah kuratif. Skrining kanker kolorektal memegang peranan yang sangat penting. Dengan program skrining yang baik akan lebih banyak ditemukan kasus dini. Skrining pada populasi harus dimulai sejak usia ≥50 tahun.

Deteksi dini pada populasi dengan risiko sedang dapat dilakukan dengan cara tes darah samar, sigmoidoskopi atau kolonoskopi dimulai saat individu berusia 50 tahun sampai 75 tahun. Deteksi dini pada kelompok risiko meningkat dan risiko tinggi hampir selalu dianjurkan kolonoskopi.

B. Diagnosis

Diagnosis kanker kolorektal ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Penentuan stadium berdasarkan sistem TNM versi 7 (2010) *dari American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Setiap pasien yang secara klinik dicurigai menderita KKR, seluruh kolon dan rektum harus dinilai dan dilakukan investigasi. Penilaian rektum melibatkan pemeriksaan colok dubur. Diagnosis KKR yang hanya berdasarkan pemeriksaan klinik tidak dapat dipercaya.

Pada semua kasus yang dicurigai KKR, dilakukan kolonoskopi. Jika tidak dapat dilakukan kolonoskopi, sigmoidoskopi dilanjutkan dengan pemeriksaan barium enema kontras ganda.

Seluruh pasien kanker kolon yang akan menjalani pembedahan elektif, harus menjalani pemeriksaan pencitraan hepar dan paru pra operasi dengan CT *scan* atau MRI, dan foto thoraks. Pada pasien yang harus menjalani bedah emergensi, pemeriksaan ultrasonografi intraoperasi dan pemeriksaan pencitraan CT *scan* atau MRI pascaoperasi. Apabila fasilitas CT *scan* atau MRI tidak tersedia, maka

ultrasonografi transabdominal dapat digunakan untuk mendeteksi metastasis ke hepar.

Seluruh pasien kanker rektum harus menjalani pemeriksaan ultrasonografi endoluminal transrektal. Seluruh pasien kanker rektum yang akan menjalani pembedahan elektif, harus menjalani pemeriksaan pencitraan hepar dan paru-paru pra operasi dengan CT *scan* atau MRI, dan foto thoraks. Pada pasien yang harus menjalani bedah emergensi, pemeriksaan ultrasonografi intraoperasi dan pemeriksaan pencitraan CT *scan* atau MRI pascaoperasi.

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.

C. Tatalaksana

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi/subspesialisasi antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor, seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien dan praferensi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rektum.

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal, yaitu lesi mukosa kolorektal yang menonjol ke dalam lumen. Jika lesi dapat diidentifikasi secara adekuat di rektum, dapat dilakukan *Transanal Endoscopic Microsurgery (*TEM).

Untuk TEM, 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 1mm dari tepi sayatan, terdapat invasi limfovaskular, dan tumor berdiferensiasi buruk. Sebagian besar pasien kanker kolorektal akan menjalani pembedahan. Sebelumnya dilakukan

beberapa persiapan praoperasi.

Seluruh pasien bedah kolorektal dengan kemungkinan diperlukannya stoma perlu dipersiapkan. Termasuk penjelasan dan konsultasi praoperasi dengan perawat stoma.

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

Jika dianggap pasien memerlukan transfusi darah, jangan ditunda atas dasar hubungan dengan risiko meningkatnya kekambuhan

Profilaksis antibiotik dosis tunggal, yang mencakup kuman aerobik dan anaerobik, diberikan sekitar 30 menit sebelum induksi anestesi secara i.v. Kombinasi sefalosporin dan metronidazol atau aminoglikosida dan metronidazol merupakan regimen yang efektif. Pemberian antibiotika disesuaikan dengan pola resistensi kuman di setiap rumah sakit.

Kolektomi dan Reseksi KGB Regional *En-Bloc* diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat direseksi. Reseksi abdominoperineal dan *sphincter-saving* reseksi anterior atau anterior rendah merupakan tindakan operasi untuk kanker rektum. *Total Mesorectal Excision* (TME) untuk kanker rektum adalah suatu diseksi tajam pada batas ekstrafasial (antara *fascia propia* rektum dan fascia prasakral), dengan eksisi lengkap mulai dari mesorektum ke dasar pelvis termasuk batas lateralnya.

TME direkomendasikan pada pembedahan transabdominal kanker rektum baik laparotomi maupun laparoskopi. Eksisi lokal atau TEM untuk kanker rektum T1 dapat dilakukan pada kasus tertentu dengan syarat antara lain yaitu tumor *mobile* dengan ukuran ≤ 3cm; T1 pada pemeriksaan *endorectal ultrasound* atau MRI, bukan merupakan tumor berdiferensiasi buruk (biopsi).

Bila secara teknis memungkinkan, *colonic reservoir* direkomendasikan untuk anastomosis dengan jarak 2 cm dari *anorectal juction.* Pemakaian drain hanya dipertimbangkan pemakaiannya pada pembedahan kanker rektum. Untuk anastomosis rektal rendah, disarankan untuk menggunakan *defunctioning* stoma. Pembedahan laparoskopik dapat dipertimbangkan untuk penatalaksanaan kanker kolorektal.

Kriteria pertimbangan untuk melakukan laparoskopi kolektomi adalah dokter bedah sudah berpengalaman melakukan pembedahan kolorektal menggunakan laparoskopi; diperlukan eksplorasi intraabdomen sebelum tindakan definitif; dilakukan pada tumor stadium dini sampai stadium lanjut lokal yang masih *resectable*; dan tidak ada peningkatan tekanan intraabdomen seperti obstruksi atau distensi usus akut karena tumor.

Penggunaan rutin laparoskopi tidak direkomendasikan pada tumor rektum stadium lanjut, tumor dengan obstruksi akut atau perforasi, invasi tumor secara lokal ke struktur sekitar, dan terdapat perlengketan saat dilakukan laparoskopik eksplorasi.

Kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvan, neoadjuvan, bersamaan dengan radiasi (kemoradiasi), atau paliatif. Terapi adjuvan direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi. Saat ini, regimen standar kemoterapi baik adjuvan maupun paliatif yang dianjurkan adalah FOLFOX 6 atau modifikasinya (mFOLFOX6). CapeOx saat ini menjadi regimen alternatif untuk terapi adjuvan pasien kanker stadium III dan terapi paliatif. Efek samping atau toksisitas yang bisa terjadi pada pemberian obat kemoterapi, sehingga harus dilakukan penatalaksaan efek samping obat. Kemoterapi juga dapat dikombinasikan dengan terapi target, seperti bevacizumab.

Modalitas radioterapi hanya berlaku untuk kanker rektum. Untuk memperbaiki hasil terapi dan mengurangi kekambuhan lokal diberikan terapi adjuvan berupa radiasi pra atau pasca operasi serta kemoterapi. Pada pemberian radiasi pra operasi, 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 pra operasi jangka pendek lebih *cost-effective*.

Pada kasus tumor lanjut lokal dengan keterlibatan fascia mesorektal atau cT4, terapi praoperasi terpilih adalah kemoradiasi jangka panjang.

Kemoradiasi praoperasi yang diikuti dengan kemoterapi adjuvan dibandingkan dengan kemoradiasi adjuvan pasca operasi 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 praservasi sfingter sehingga meningkatkan QoL pada pasien dengan tumor letak rendah. Namun demikian, angka kambuh jauh dan kesintasan hidup di antara keduanya tidak ditemukan perbedaan.

Indikasi radiasi pada kasus pascaoperasi adalah pada pasien yang sebelumnya belum pernah menerima terapi praoperasi, pada kasus dengan CRM+, perforasi tumor, atau kasus risiko tinggi untuk kekambuhan lokal (≥pT3b, dan/atau N+).

Kombinasi kemoterapi dan pembedahan atau radiasi paliatif merupakan penanganan standar untuk pasien dengan KKR metastasis. Pada kasus dengan penyakit metastasis yang tidak *resectable* maka terapi pilihannya adalah kemoterapi sistemik.

D. *Surveilens*

Kanker kolorektal memiliki risiko kekambuhan pasca terapi. Kekambuhan dapat terjadi ditempat 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 prakanker. 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.

Surveilens pascaoperasi kanker kolorektal kuratif dilakukan secara periodik dan dilaksanakan dengan disiplin (intensif) dalam rangka menemukan kekambuhan dini sehingga bisa dilakukan reseksi kuratif.

Anamnesis untuk mengetahui keluhan-keluhan pasien yang mengarahkan kepada adanya kekambuhan baik lokal maupun metastasis dilakukan setiap 3 bulan sampai 2 tahun pertama bilamana tidak ditemukan kekambuhan dan setiap 6 bulan sampai 5 tahun pertama. Bilamana pra operasi tidak mungkin dilakukan deteksi seluruh kolon, misalnya pada kasus operasi darurat karena obstruksi/perforasi, direkomendasikan dilakukan kolonoskopi 3-6 bulan pascaoperasi.

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.

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.

Setelah reseksi kanker 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 *surveilens* kolonoskopi ditemukan adenoma lanjut, maka dilakukan polipektomi dan selanjutnya kolonoskopi dilakukan dalam 1 tahun. Pemeriksaan rektum pascaanterior 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. CT *scan* abdomen dengan kontras dilakukan setiap tahun dalam 3 tahun pertama setelah operasi kuratif kanker kolorektal.

E. Informasi dan Edukasi

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.

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.

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.

F. Dukungan Nutrisi

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tatalaksana nutrisi adalah skrining gisi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin, skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan dilang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitaif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik dan disarankan untuk melakukan srining rutin pada semua pasien kanker lanjut, baik yang menerima maupun tidak menerima terapi antikanker, untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat, penurunan berat dan IMT yang rendah, dan apabila berisiko maka dilanjutkan dengan pemeriksaan gizi.

Kebutuhan nutrisi pasien kanker yaitu direkomendasikan, untuk tujuan praktis, bahwa kebutuhan energi total pasien kanker, jika tidak diukur secara individu, diasumsikan menjadi agak mirip dengan subyek sehat dan berkisar antara 25 - 30 kkal/kgBB/hari, dan selama menjalani terapi kanker perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat.

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi. Pasien kanker lanjut yang tidak merespon terapi nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk meningkatkan massa otot.

Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi berisiko mengalami penurunan BB, disarankan untuk menggunakan suplementasi asam lemak *omega*-3 atau minyak ikan untuk menstabilkan atau meningkatkan selera makan, asupan makan, massa otot, dan berat badan.

Jalur pemberian nutrisi yaitu direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi malnutrisi atau berisiko malnutrisi, meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makan, dan menawarkan ONS; direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral

tidak cukup atau memungkinkan; direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral; nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untik pasien radioterapi; nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis parah, mukositis berat, atau obstruksi massa kanker kepala – leher atau esophagus.

Disarankan untuk menggunakan progestin untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping serius. Direkomendasikan untuk mempertimbangkan menggunakan kortikosteroid untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping (misalnya *muscle wasting*).

Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur, dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Dan direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari pola hidup sedentari.

G. Rehabilitasi Medik

1. Pasien sebaiknya segera diambulasi;
2. Rehabilitasi dini efektif meningkatkan kualitas hidup pasien kanker kolorektal pascaoperasi;
3. Penanganan optimal pasien nyeri kanker perlu pendekatan multidisiplin;
4. Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri;
5. Pemeriksaan nyeri kronis secara komprahensif termasuk skrining rutin psikologis; dan
6. Penggunaan WHO Analgesic ladder pada pasien kanker dengan nyeri digunakan sesuai dengan tingkat nyeri pasien.

Kepustakaan:

1. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, McCullough ML, Teras LR, Thun MJ, et al. *Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prav. 2009;18:2835-41.
2. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, 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.
3. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, Ballegooijen MV, Kuntz KM. *Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med*. 2008; 149: 659-69.
4. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenk M, Saslow D, et al. *Cancer screening in the United States, 2014: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin.* 2014;64:30-51.
5. Chan AT, Giovannucci EL. *Primary prevention of colorectal cancer*. Gastroenterology. 2010;138:2029-43.
6. Zlot AI, Silvey K, Newell N, Coates RJ, Leman R. *Family history of colorectal cancer: clinicians' preventive recommendations and patient behavior. Prav Chronic Dis.* 2012;9: E21.
7. Hemminki K, Eng C. *Clinical genetic counseling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans*. J Med Genet. 2004;41:801-7.
8. Hemminki K, Chen B. *Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prav. 2004;13:1253-6.
9. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. *Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer*. Ann Intern Med. 1998;128:900-5.
10. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. *Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel*. A case-control study. Int J Cancer. 1988;41:513-7.

11. Lynch HT, de la Chapelle A. *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med. 2003;348-919-32.
12. Galiatsatos P, Foulkes WD. *Familial adenomatous polyposis*. Am J Gastroenterol. 2006;101:385-98.
13. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. *Meat consumption and risk of colorectal cancer*. JAMA 2005;293:172-82.
14. Cross AJ, Ferruci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. *A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association*. Cancer Res. 2010;70:2406-14.
15. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. *Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies*. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1015-22.
16. McCullough ML, Robertson AS, Chao A, Jacobs EJ, Stampfer MJ, Jacobs DR, et al. *A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk*. Cancer Causes Control. 2003;14: 959-970.
17. ARC Working Group on Vitamin D. *Vitamin D and cancer: a report of the IARC Working Group on Vitamin D* 2008.
18. Jenab M, Bueno-de-Mesquite HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. *Association between pra-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study*. BMJ. 2010;340:b5500.
19. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. *A review of human carcinogens- Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish*. Lancet Oncol. 2009;10:1033-4
20. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. *Cigarettes smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systemic review and meta-analysis*. Int J Cancer 2009;124:2406-15.
21. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Slimani N, Olsen A, Tjønneland A, et al. *Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC). Int J Cancer 2007;121:2065-72.
22. Flossman E, Rothwell PM. *Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies*. Lancet 2007;369: 1603-13.

23. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. *Long-tern effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials*. Lancet. 2010;376:1741-50.
24. Brink D, Barlow J, Bush K, Chaudhary N, Fareed M, Hayes R, et al. *Institute for Clinical Systems Improvement*. Colorectal Cancer Screening. Published May 2012.
25. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. *Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2008;26:5783-8.
26. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE. Weiss DG. *Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice*. *Ann Intern Med.* 2005;142:81-5.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Diagnosis and management of colorectal cancer*. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2011 (SIGN publication no. 126). [December 2011). Diunduh dari: http://www.sign.ac.uk
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer Version 3.2013*. 2012 Nov 26; National Comprehensive Cancer Network. Available from URL: http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/ colon.pdf
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer Version 4.2013*. 2012 Nov 26; National Comprehensive Cancer Network. Available from URL: http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/ english/rectal.pdf
30. Labianca R, Nordlinger B, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. *Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi64-72.
31. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group, et al. *Rectal cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi81-8.
32. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'brien MJ, Levin B, 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.

33. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, 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.
34. Saglam M, Ors F. *Virtual colonoscopy: indications, techniques, findings*. Da Rocha JJR, editor. Endoscopic procedures in colon and rectum. InTech:2011
35. Allen JL. *Molecular biology of colorectal cancer: a clinician's view*. Perspect Colon Rectal Surg. 1995;8:1981-2002.
36. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. *Spiral CT of Colon Cancer: Imaging features and role in management*. RadioGraphics 2000; 20:419-30.
37. Lahaye M, Beets-Tan R, Smithuis R. *Rectal Cancer – MR Imaging*. Radiology Assistant. Diunduh dari: http://www.radiologyassistant.nl/en/ p4b8ea8973928a/ rectal-cancer-mr-imaging.html
38. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer *staging* manual (7th ed). New York: Springer, 2010.
39. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. *Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol.* 2010;28:256-63.
40. National Comprahensive Cancer Network (NCCN)®. NCCN Practice Guidelines in Oncology. *Colon Cancer*, version 2.2014.
41. National Comprahensive Cancer Network (NCCN)®. NCCN Practice Guidelines in Oncology. *Rectal Cancer*, version 2.2014.
42. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. *Rectal Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):v81-v88.
43. Schmoll HJ, Van Cutsem E. Stein A. ESMO *Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer*. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23:2479-516.

44. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes *A. Primary colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2010(Suppl 5):v70-7.
45. Cutsem EV, Nordlinger B, Cervantes A. *Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 5):v93-7.
46. Valentini V, Schmoll HJ, van de Velde CJH (eds). *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Questions and Answers. Berlin: Springer, 2012. Chua TC, Chong CH, Liaw W, Morris DL. Approach to rectal cancer surgery. *J Surg Oncol.* 2012;2012:247107
47. Lavery IC, López-Kostner F, Pelley RJ, Fine RM. *Treatment of colon and rectal cancer. Surg Clin North Am*. 2000;80:535-69.
48. Itzkowitz SH, Potack J. Chapter 122. *Colonic polyps and polyposis syndromes*. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. New York: Saunders-Elsevier, 2010.pp2155-89.
49. Kudo S, Kashida H, Tamura S, Nakajima T. *The problem of "flat" colonic adenoma*. Gastrointest Endosc Cllin N Am. 1997;7:87-98.
50. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rousse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. *Pravalence of nonpolypoid (flat and deprassed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults*. JAMA. 2008;299:1027-35.
51. Bond JH, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Polyp guideline: diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps*. Am J Gastroenterol. 2000;95:3053-63.
52. Cannom RR, Melton GB. *The management of colorectal polyps*. In: Cameron JL, Cameron AM. Current Surgical Therapy, 11th ed. New York: Saunders-Elsevier, 2014.pp231-5
53. Cohen AM. *Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rektum. Semin Oncol*. 1991;18: 381-7.
54. Nash GM, Weisser MR, Guillem JG, et al. *Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer*. Dis Colon Rektum. 2009;52:577-82.
55. Contant CME, Hop WCJ, et al. *Mechanical bowel praparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomized trial*. Lancet 2007;30: 2112-7.

56. Bucher P, Mermillod B, Gervaz P, Morel P. *Mechanical bowel praperation for elective colorectal surgery: a meta-analysis*. Arch Surg 2004;139:1359-64

57. Guenaga KKFG, Atallah AN, et al. *Mechanical bowel praperation for elective colorectal surgery*, Cochrane Database of Systemic Reviews 2005; Issue 1. Art. No: CD001544. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub2.

58. Slim K, Vicaut E, et al. *Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel praparation before colorectal surgery*. Ann Surg 2009;249: 203-9.

59. Foster RJ, Costanza MC, Foster JC, Wanner MC, Foster CB. *Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer*. Cancer 1985;55(6):1195-201

60. McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. *Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: A meta-analysis of unconfounded studies*. Br J Surg 1998;85(2):171-8

61. Ghinea R, Greenberg R, White I, Sacham-Shmueli E, Mahagna H, Avital S. *Perioperative blood transfusion in cancer patients undergoing laparoscopic colorectal resection: risk factors and impact on survival.*Tech Coloproctol. 2013;17:549-54.

62. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283.

63. Wesr NP, Hohenberger W, Weber K, et al. *Complete mesocolic excision with central vascular ligation procedures an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. J Clin Oncol.* 2010;28: 272-8.

64. Wiig JN, Carlsen E, Soreide O. *Mesorectal excision for rectal cancer: a view from Europe. Semin Surg Oncol.* 1998;15(2):78- 86.

65. Heald R, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. *Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision*, 1978-1997. Arch Surg 1998;133:894-9.

66. Rullier E, Laurent C, Gamelon JL, Michel P, Saric J, Pameix M. *Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer*. Br J Surg 1998; 85: 355-8.

67. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. *Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch anal anastomosis*. B J Surg. 1998;85:1114-7.

68. Hyman N, Machester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. *Anastomotic leaks after intestinal anastomosis*. Ann Surg. 2007;245:254-8.

69. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, et al. *Identifying important pradictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients*. Ann Surg. 2013;257:108-13.

70. Maxwell-Armstrong CA, Robinson MH, Scholefield JH. *Laparoscopic colorectal cancer surgery. Am J Surg.* 2000;179:500-7.

71. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. *Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials*. Ann Surg Innov Res. 2012;6:5.

72. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial*. Lancet 2002;359:2224-9.

73. Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H. *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients*. Surg Endosc. 2012;27:295-302.

74. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. *Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial*. Lancet Oncol. 2009;10:44-52.

75. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. *Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group*. J Clin Oncol 2007;25:3061-8.

76. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. *Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer*. Br J Surg. 2013;100:75-82.

77. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchy Y, Maeda K, Hirakawa K. et al. *A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer*. J Cancer 2011;2:425-34.

78. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. *Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials*. Cancer Treat Rev 2008;34:498- 504.
79. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. *Laparoscopic-assisted colectomy*. The learning curve. Surg Endosc 1995;9:1179-83.
80. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. *Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995:51-6.
81. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. *Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. Curr Opin Gen Surg.* 1994:208-13.
82. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. *A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med.* 2004;350:2050-9.
83. Strickler JH, Hurwitz HI. *Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Oncologist.* 2012;17:513-24.
84. Fukuchi M, Ishibashi K, Tajima Y, Okada N, Yokoyama M, Chika N,et al. *Oxaliplatin-based chemotherapy in patients aged 75 years or older with metastatic colorectal cancer. Anticancer Res.* 2013;33:4627-30.
85. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. *Bevacizunab 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.
86. Van Cutsem E. *Time to think beyond KRAS in metastatic colorectal cancer*. The ASCO Pasca. 2013; 4(19).
87. Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Perrone F, Dotti KF, Lampis A, Bertan C, et al. *Lack of KRAS, NRAS, BRAF and TP53 mutations improves outcome of elderly metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab, oxaliplatin and UFT. Target Oncol.* 2014 ;9:155-62.
88. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A,et al. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.
89. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakony R, Pranen H, Prausová J, Macarulla T,et al. *Addition of aflibercept to fluorourasil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer praviously treated with an oxalplatin-based regimen. J Clin Oncol.* 2012;30:3499-506.

90. Pericay C, Folpracht G. *Phase 2 randomized, noncomperative open-label study of aflibercept and mFOLFOX6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM). Ann Oncol.* 2012;23 (Suppl4):Abstract#O-0024.
91. Van Cutsem E, Pranen H, Guillen-Ponce C, Bennouna J, Di Benedetto M, Bouche O, et al. *A phase I/II, open-label, ramdomised study of BIBF 1120 plus mFOLFOX6 compared to bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl 2):8-9.
92. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, Kalbakis K, Christophylakis C, Kalykaki A, et al. *Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. BMC Cancer.* 2007;7:91.
93. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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.
94. Scappaticci FA, Fahrenbacher L, Cartwright T,Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. *Surgical wound healing complication in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol.*2005; 91:173-80.
95. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre et al. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med.* 2009; 360:1408-17.
96. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, et al. *Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery.* Ann Surg. 2008;248:52-60.
97. Braun MS, Seymour MT. *Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. Ther Adv Med Oncol.* 2011;3:43-52.
98. Fluorourasil. Diunduh dari: www.drugs.com/pro/fluorourasil.html?printable=1
99. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorourasil/ folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.* 2008; 26:2006-12.

100. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, et al. *Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and praliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy*. Ann Oncol. 2012;23:1190-7.
101. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. *Oxaliplatin, fluorourasil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med.* 2004;350:2343-51.
102. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. *A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer.* 2002;87:393-99.
103. Maindrault-Goebel F, deGramont A, Louvet C, André T, Carola E, Gilles V, et al. *Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regiens (FOLFOX) in pratreated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol.* 2000;11:1477-83.
104. Kuebler JP, Wieand HS, O' ConnellMJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorourasil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol.* 2007;25:2198-204.
105. deGramont A, Boni C, Navarro M, Hickish T, Topham C, Bonetti A, et al. *Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer*. Efficacy results with a median follow-up of 4 years [abstract]. J Clin Oncol. 2005;23(Suppl.):3501.
106. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorourasil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.* J Clin Oncol. 2009;27:3109-116.
107. Haller DG, Tabernaro J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. *Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer*. J Clin Oncol. 2011;29:1465-71.
108. deGramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced rectal cancer. J Clin Oncol.* 2000;18:2938-47.
109. Leucovorin. Diunduh dari: www.drugs.com/pro/leucovorin-injection.html? printable=1

110. Reiger B, Blesch K, Weidekamm E. *Clinical pharmacokinetics of capecitabine. Clin Pharmacokinet.* 2004;40:85-104.

111. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. *Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.* N Engl J Med. 2005 30;352:2696-704.

112. Hoesly FJ, Baker SG, Gunawardane ND, Cotliar JA. *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.

113. Greg Yothers, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. *Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol.* 2011;29:3768-74.

114. Grothey A. *Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. Clin Colorect Cancer.* 2005;5:S38-S46.

115. Alcindor T, Beauger N. *Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. Curr Oncol.* 2011;18:18-25

116. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. *Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer; result of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet.* 2011;377:2103-14.

117. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J , et al. *Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol.* 2007;25:102-9.

118. Di Paolo A, Bocci G, Danesi R, Del Tacca M. *Clinical pharmacokinetics of irinotecan-based chemotherapy in colorectal cancer patients. Curr Clin Pharmacol.* 2006;1:311-23.

119. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobreno A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL ,et al. *Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). J Clin Oncol. 2012*;30:3588-95.

120. Saif WM.*Managing bevacizumab-related toxicities in patients with colorectal cancer. J Support Oncol.* 2009;7:245-51.

121. Ranpura V, Hapani S, Wu S. *Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA.*2011;305:487-94.
122. FDA approval for cetuximab.*The Food and Drug Administration* (FDA), July 6, 2012.
123. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. *Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med.* 2013;369:1023-34.
124. Lee PH,Park Y-S, Ji J-F, Fu Y-T, Ratanatharathorn V. *Safety and tolerability of FOLFOX4 in the adjuvant treatment of colon cancer in Asian patients: The MASCOT study. Asia-Pacific J Clin Oncol.* 2009;5:101-10.
125. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. *Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol.* 2005;23:4866-75.
126. Grothey A, Sobreno A. *Result of a phase III randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with mCRC who have progressed after standard therapies. J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl):LBA 385.
127. Gondhowiardjo S, Pusponegoro AD. *The recent role of radiotherapy in the treatment of rectal cancer.* Jakarta International Cancer Conference June, 1995.
128. Minsky BD. *Cancer of the Rektum.* In: Hoppe R, Phillips TL, Roach M III. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology. 3rded. Philadelphia: Saunders, 2010.
129. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM 3rd, Summers GE, Pfaff WW, Souba WW, et al. *Does praoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk distal rectal cancer? Ann Surg.* 1992;215:696-706.
130. Medenhall WM, Million RR, Bland KI, Pfaff WW, Copeland EM. *Praoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rektum. Ann Surg.* 1985;202:215-22.
131. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. *Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative'surgery with and without praoprative radiotherapy. Br J Surg.* 1994:81;452-5.

132. Horn A, Halvorsen JF, Dahl O. *Praoperative radiotherapy in operable rectal cancer. Dis Colon Rektum.* 1990;34:546-51.
133. (No author listed). *Praoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. Cancer.* 1990; 66:49-55.
134. Mohiuddin M, Marks G. *Patterns of recurrence following high-dose praoperative radiation and sphincter-praserving surgery for cancer of the rektum. Dis Colon Rektum.* 1993; 36: 117-26.
135. Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, Roswit B, Lee LE Jr, Keehn RJ. *Praoperative radiation and surgery for cancer of the rektum.* Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer.* 1986;58:352-9.
136. Berard P, Papillon J. *Role of pra-operative irradiation for anal praservation in cancer of the low rektum. World J Surg.* 1992;16:502-9.
137. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. *The Stockholm I trial of praoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma.* A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer.* 1995; 75:2269-75.
138. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R,*et al. Praoperative versus pascaoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
139. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T,et al. *Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006; 65:1129-42.
140. Bazan JG, Koong AC, Chang DT. Rectal Cancer. In: Lee Y, Lu JJ (eds).*Target Volume Delineation and Field Setup.* Berlin: Springer-Verlag, 2013
141. Tracy Jaffe, MD William M. Thompson, M. *Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics Radiology* 2015 ; 275 (3) : 651-661
142. Gore R, Levine MS. *Textbook of Gastrointestinal radiology.* 3rd edition. Volume1. Elsevier. 2008
143. Khurana B, et al. *Bowel Obstruction Revealed by Multidetector* CT. AJR 2002;178:1139- 114
144. Scheer A, Auer RA. *Surveillance after curative resection of colorectal cancer. Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22:242-50.
145. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, 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. CA Cancer J Clin. 2006;56:160-7.

146. Desch CE, Benson AB III, Somerfield MR, et al; *American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol.* 2005;23:8512-19.
147. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al.*Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individu patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol.* 2009;27:872-7.
148. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Yu CS, Kim TW, et al. *Comparison of recurrence patterns between ≤5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol.* 2013;108:9-13.
149. Tjandra JJ, Chan MK. *Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. Dis Colon Rektum.* 2007;50:1783-99.
150. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002200.
151. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al; *Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer.* 2003;3:26.
152. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials.* BMJ 2002;324:813.
153. Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD Jr, Zamcheck N. *Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer.* Cancer 1978;42(3, Suppl):1428-33.
154. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. *An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer.* JAMA 1993;270:943-7.
155. Goldstein MJ, Mitchell EP. *Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest.* 2005;23:338-51.

156. Shen YY, Liang JA, Chen YK, Tsai CY, Kao CH. *Clinical impact of 18F-FDG-PET in the suspicion of recurrent colorectal cancer based on asymptomatically elevated serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) in Taiwan. Hepatogastroenterology.* 2006;53:348-50.

157. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA.*Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer.Ann Surg.* 1998;227:319-23.

158. Liong SY, Kochhar R, Renehan AG, Manoharan P. *Utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography in the management of recurrent colorectal cancer.*A*NZ J Surg.* 2012;82:729-36.

159. Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, et al. *Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastasis*. Dis Colon Rektum. 2002;45:476-84.

160. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, Christensen MA. *Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. Dis Colon Rektum.* 1993;36:388-93.

161. Wright CM, Dent OF, Barker MA, Newlands RC, Chapuis PH, Bokey EL, et al. *Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopasthological stage C colorectal cancer. Br J Surg.* 2000;87:1197-1202.

162. Meade CD, McKinney WP, Bamas GP. *Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. Am J Public Health.* 1994;84:119-21.

163. Sisler JJ, Seo B, Katz A, Shu E, Chateau D, Czaykowski P, et al. *Concordance with ASCO guidelines for surveillance after colorectal cancer treatment: a population-based analysis. J Oncol Pract.* 2012;8:e69-79. ASCO's Guideline on Follow-Up Care for Colorectal Cancer. Patient Information Resources from ASCO. October 2005.

164. Arends J. *ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer.* 36th ESPEN Congress 2014

165. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Slek S, et al. *Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN consensus statement. Clin Nutr* 2015;34:335-40

166. Trentham K. Palliative Care. Dalam: Marian M, Roberts S, editor. *Clinical Nutrition for Oncology Patients.* 2010. Miami: Jones and Bartlett Publishers. Hal. 351–78.

167. Evan WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, et al. *Cachexia: A new definition*. Clin Nutr 2008;27:793-799.
168. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. *Therapy Insight: cancer anorexia-cachexia syndrome. When all you can eat is yourself*. *Nature Clinical Practice Oncology* 2005;2: 158–65
169. Tazi E, Errihani H. *Treatment of cachexia in oncology*. Indian J Palliant Care 2010;16:129-37
170. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. *Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome*. Cancer Manag Res 2010;2:27-38
171. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Baracos V, Fearon K. *Clinical practice guideline on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. Aachen: Departement of Palliative Medicinen/European Paliative Care Research Collaborative*: 2010.
172. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncol 2011;12:489-95
173. *National Comprahensive Cancer Network Guidelines*. Version 1.2016. Palliative Care. 2015.
174. Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline). National Comprahensive Cancer Network Version 1.2016. Palliative Care.
175. *Nutrition for the person with cancer during treatment: a guide for patients and families*. American Cancer Society. Diunduh dari http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002903-pdf.pdf.
176. August DA, Huhmann MB, *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. J Parent Ent Nutr* 2009; 33(5): 472-500.
177. Grant BL, Hamilton KK. *Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery*. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, eds. Krause's food & nutrition therapy. 13 ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2013:832-56
178. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Non Surgical Oncology.Clin Nutr* 2006;25:245–59.

179. Cohen DA, Sucher KP. *Neoplastic disease*. In: Nelms M, Sucher KP, Lacey K, Roth SL, eds. Nutrition therapy and patophysiology. 12 ed. Belmont: Wadsworth; 2011:702-74.
180. Cohen DA, Sucher KP. *Neoplastic disease*. In: Nelms M, Sucher KP, Lacey K, Roth SL, eds. Nutrition therapy and patophysiology. 12 ed. Belmont: Wadsworth; 2011:702-74.
181. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. *Individuized nutrition intervention is of major benefit of colorectal cancer patients: long-term follow-up of randomized controlled trial of nutritional therapy*. *Am J Clin Nutr* 2012;96: 1346–53.
182. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Praziosa I, et al. *Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. J Natl Cancer Inst.*1996;88:550-2.
183. T. Le Bricon. *Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients*. *Clin Nutr Edinb Scotl*1996;15:337.
184. Ruiz GV, Lopez-Briz E, Corbonell Sanchis R, Gonzavez Parales JL, Bort-Marti S. *Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review). The Cochrane Library* 2013, issue 3
185. Arends J. *Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy*. ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: lllnutrition.com/mod_lll/TOPIC26/m 264.pdf
186. Tulaar ABM, Wahyuni L.K, Nuhoni S.A, et. al. *Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas*. Jakarta: Pedosri; p. 13-7; 339-79
187. Wahyuni LK, Tulaar ABM. *Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Perdosri; 2014;
188. Nuhonni, S.A, Indriani, et.al. *Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas Pada Kanker*. Jakarta: Perdosri; 2014. p; 69-76
189. Allied Health Professionals Cross Cutting Group (CCG). *Clinical indicators for referral to colo-rectal cancer rehabilitation pathway*. In : MCCN Rehabilitation pathways. Merseyside and Cheshire Cancer Network; 2011. p. 8.

190. Vargo MM, Smith RG, Stubblefield MD. *Rehabilitation of the cancer patient.* In: De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. 8thEd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 2878.
191. Corno F, Volpatto S, Borasi A, Barberis A, Mistrangelo M. *Treatment of functional diseases after rektum anal surgery: effectiveness of rehabilitation of the pelvic pavement*. Minerva Chir. 2009;64:197-203.
192. KimDW, KangSB, LeeSY, OhHK, In MH. *Early rehabilitation program safter laparoscopic colorectal surgery: Evidence and criticism*. World J Gastroenterol. 2013;19(46):8543-51
193. Delaney CP, Zutshi M, Senagore AJ, Remzi FH, Hammel J, Fazio VW. *Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional pascaoperative care after laparotomy and intestinal resection*. Dis Colon Rektum. 2003;46(7):851-9.
194. Djurašić L, Pavlović A, Zarić N, Palibrk I, Basarić D, Djordjević VR.*The effects of early rehabilitation in patients with surgically treated colorectal cancer*. Acta Chirurgica Iugoslavica. 2012;59(3):89-91.
195. Kuchler T, Bestmann B, Rappat S, Henne-Bruns D, Wood-Dauphinee S. *Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery:10-year survival results of a randomized trial.* Journal of Clinical Oncology. 2007;25(27):2702-8.

196. Mackay M, Ellis E, Johnston C. *Randomised clinical trial of physiotherapy after open abdominal surgery in high risk patients*. Australian Journal of Physiotherapy. 2005;51:151-9.
197. Trojian TH, Mody K, Chain P. *Exercise and colon cancer: primary and secondary pravention*. Current Sports Medicine Reports. 2007;6:120-124.
198. Courneya KS, Friedenreich CM, Quinney HA, Fields ALA, Jones LW, Fairey A. *A randomized trial of exercise and quality of life in colorectal cancer survivors*. European Journal of Cancer Care. 2003;12:347-57.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

Format 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 pedunkulata dengan kanker 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). Kanker pedunkulata polipoid dapat diterapi dengan menggunakan kriteria yang sama seperti polip bertangkai lain dengan kanker invasif. Kanker 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:
   a. Eksisi lokal atau polipektomi sederhana.
   b. 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).
   a. Reseksi bedah luas dan anastomosis.
   b. Tidak memerlukan kemoterapi adjuvan.

3. Stage II A, B, C (T3 N0 M0, T4 a - b N0 M0). Pilihan terapi standar:
   a. Reseksi bedah luas dan anastomosis.
   b. 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, prasentasi tumor dengan obstruksi atau perforasi dan stadium pT4.

4. Stadium III (setiap T, N1-N2, M0)
   a. Reseksi bedah luas dan anastomosis.
   b. 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 monotherapi dengan fluoropyrimidines infus atau oral lebih baik dibandingkan bolus 5-FU FU/LV.

Pilihan terapi pada kanker rektum

Pilihan terapi pada kanker rektum, tergantung dari faktor risikonya. Pada kasus sangat awal (cT1 sm1 (-2?) No, hanya dilakukan lokal eksisi *Transanal Endoscopy Microsurgery* (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 pasca op kemoradioterapi atau kemoterapi. Pada kasus *intermediate* prognosis cT2 sangat rendah, cT3 dengan mrf -, N1-2, vaskular invasi, cT4N0, dilakukan pra-op RT (5 x 5Gy) atau kemoradioterapi diikuti dengan TME. Pada kasus prognosis buruk/*advanced* dimana cT3mrf +, cT4a,b dan lateral node (+), dilakukan Praop CRT diikuti dengan operasi TME+operasi luas jika tumor besar. Pada kasus orang tua atau tidak toleransi kemoradiasi, dilakukan radiasi 5 x 5 Gy dengan penundaan operasi.

Format 2.

Prinsip Terapi Sistemik pada KKR Lokal/Lokoregional (1)

Prinsip terapi adjuvan untuk kanker kolon

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 Oxalipatin pada 5FU/LV untuk kanker kolon 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 kanker kolon

1. Seperti pada stadium III kanker kolon dan stadium II *high risk*, dapat diberikan adjuvant kemoterapi, walaupun secara *evidence* manfaatnya tidak seperti kanker kolon.
2. Untuk **kemoradiasi konkuren**, dapat digunakan regimen kemoterapi dengan dosis dan jadwal pemberian sebagai berikut:
   a. RT + *Continuous infusion* 5-FU : 5-FU 225 mg/m^2 dalam 24 jam selama 5 atau 7 hari/minggu selama pasien menerima radiasi
   b. RT + 5-FU/leucovorin: 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus + leucovorin 20 mg/m^2 IV bolus selama 4 hari pada minggu ke-1 dan minggu ke-5 selama pasien menerima radiasi.
   c. RT + Capecitabine : Capecitabine 825 mg/m^2 dua kali sehari, 5 hari/minggu + RT selama 5 minggu.

Prinsip Terapi Sistemik pada KKR Lokal/Lokoregional (2)

Regimen kemoterapi adjuvan

mFOLFOX 6

a. Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1, 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam) infus IV *continuous.*
c. Diulang setiap 2 minggu.

Capecitabine

Capecitabine 850-1250 mg/m^2 2 kali sehari hari 1 - 14 setap 3 minggu x 24 minggu

CapeOx

a. Oxaliplatin 130 mg/m^2 selama 2 jam, hari 1.
b. Capecitabine 850 - 1000 mg/m^2 2 x sehari hari 1-14 setiap 3 minggu x 24 minggu.

5-FU/leucovorin

a. Leucovorin 500 mg/m^2 diberikan infus 2 jam dan diulang setiap minggu x 6 (H1, 8, 15, 22, 29, 36).
b. 5-FU 500 mg/m^2 diberikan bolus 1 jam setelah pemberian leucovorin. Diulang setiap 8 minggu.

Simplified biweekly infusional 5-FU/LV (sLV5FU2)

a. Leucovorin 400 mg/m^2 IV selama 2 jam pada hari 1, diikuti dengan 5-FU bolus 400 mg/m^2 dan kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46-48 jam) infus *continuous*.
b. Diulang setiap 2 minggu.

Format 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 operasi 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, mengkontrol 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).

Format 4.

Prinsip Tatalaksana pada KKR Metastasis

Agen sitotoksik

a. 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.
b. 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).
c. 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.
d. 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/m2/hari; 1 setiap 3 minggu) merupakan alternatif kombinasi infused 5-FU/LV dan oxaliplatin berdasarkan aktivitas yang sama dan profil keamanan.
e. 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

a. 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.

b. 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.

c. 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 yaitu diare, neutropenia, asthenia dan stomatitis.

d. 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 regimen kemoterapi terbatas pada pasien dengan tidak ada mutasi RAS (RAS *wild type*).

e. 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 prasentasi klinis dan pola biologi tumor (misalnya metastasis terbatas pada hati dan/atau paru- paru, dinamika perkembangan, gejala dan penanda molekuler atau prognosis biokimia), serta faktor-pasien terkait (co-morbiditas dan harapan pasien).

Pendekatan praktis terapi mCRC

a. 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.
b. 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.
c. 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 dan kedua), profil subjektif lebih baik dari segi toksisitas, dan aktivitas antibodi anti-EGFR relevan pada lini selanjutnya dibandingkan dengan lini pertama.
d. 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.

	A : Skenario 1	B : Skenario 2	C : Skenario 3
Lini 1	Cytotoxic doublet[1] + bevacizumab	Cytotoxic doublet[1] + bevacizumab	Cytotoxic doublet[1] + anti-EGFR antibody[2]
Lini 2	Cytotoxic doublet[1] + bevacizumab or aflibercept[3]	Cytotoxic doublet[1] + anti-EGFR antibody[2]	Cytotoxic doublet[1] + bevacizumab or aflibercept
Lini 3	Irinotecan or FOLFIRI + anti-EGFR antibody[2]	Regorafenib	Regorafenib
Lini 4	Regorafenib		

1 cytotoxic doublets : fluoropyrimidine + oxaliplatin or irinotecan; 2 Ras wild type;

3 aflibercept tunggal dalam kombinasi dengan FOLFIRI

Prinsip terapi sistemik pada KKR metastasis

Regimen kemoterapi untuk *advanced* atau metastasis

mFOLFOX

mFOLFOX 6

a. Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
c. 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam) infus IV *continuous.*
d. Diulang setiap 2 minggu.

mFOLFOX 6 + Bevacizumab

a. Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
c. 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam) infus IV *continuous.*
d. Bevacizumab 5 mg/kg IV, hari 1.
e. Diulang setiap 2 minggu.

FOLFOX

mFOLFOX 6 + Panitumumab

a. Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
c. 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus pada hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam) infus IV *continuous.*
d. Panitumumab 6 mg/kg IV selama 60 menit, hari 1.
e. Diulang setiap 2 minggu.

CapeOx

a. Oxaliplatin 130 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
b. Capecitabine 850 - 1000 mg/m^2 IV 2 x sehari PO selama 14 hari.
c. Diulang setiap 3 minggu.

CapeOx + Bevacizumab

a. Oxaliplatin 130 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1.
b. Capecitabine 850-1000 mg/m^2 PO 2 x sehari, hari 1 selama 14 hari.
c. Bevacizumab 7,5 mg/kg IV, hari 1.
d. Diulang setiap 3 minggu.

FOLFIRI

FOLFIRI

a. Irinotecan 180 mg/m^2 IV selama 30 - 90 menit, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1.
c. 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m2 selama 46-48 jam infus *continuous*)
d. Diulang setiap 2 minggu.

FOLFIRI + Bevacizumab

a. Irinotecan 180 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1.
c. 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam infus continuous).
d. Bevacizumab 5 mg/kg IV, hari 1.
e. Diulang setiap 2 minggu.

FOLFIRI + Cetuximab

a. Irinotecan 180 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m^2 Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1.
c. 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam infus *continuous*).
d. Diulang tiap 2 minggu.
e. Cetuximab 400 mg/m^2 IV selama 2 jam pada infus pertama, kemudian 250 mg/m^2 IV selama 60 menit setiap minggu. Atau Cetuximab 500 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1, setiap 2 minggu.

FOLFIRI + Panitumumab

a. Irinotecan 180 mg/m^2 IV selama 30 - 90 menit, hari 1.
b. Leucovorin 400 mg/m2 Infus IV durasi disesuaikan dengan infus Irinotecan, hari 1, 5-FU 400 mg/m^2 bolus IV hari 1, kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46 - 48 jam infus *continuous*).
c. Panitumumab 6 mg/kg IV, selama 60 menit, hari 1.
d. Diulang setiap 2 minggu.

FOLFIRI + ziv-aflibercept

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

<u>Capecitabine</u>

Capecitabine

a. 850 - 1250 mg/m^2 PO 2 x sehari, hari 1 – 14.
b. Diulang setiap 3 minggu.

Capecitabine + Bevacizumab

a. 850-1250 mg/m^2 PO 2 x sehari, hari 1-14.
b. Bevacizumab 7,5 mg/kg IV, hari 1.
c. Diulang setiap 3 minggu.

Bolus atau Infus 5-FU/leucovorin

Roswell Park regimen

a. Leucovorin 500 mg/m^2 IV selama 2 jam, hari 1, 8, 15, 22, 29, dan 36.
b. 5-FU 500 mg/m^2 bolus IV 1 jam setelah dimulai leucovorin, hari 1, 8, 15, 22, 29 dan 36.
c. Diulang setiap 8 minggu.

Simplified biweekly infusional 5-FU/LV (sLV5FU2)

a. Leucovorin 400 mg/m^2 IV selama 2 jam pada hari 1, diikuti dengan 5-FU bolus 400 mg/m^2 dan kemudian 1200 mg/m^2/hari x 2 hari (total 2400 mg/m^2 selama 46-48 jam) infus *continuous.*
b. Diulang setiap 2 minggu.

Mingguan

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

IROX

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

FOLFOXIRI

a. Irinotecan 165 mg/m^2 IV pada hari 1, Oxaliplatin 85 mg/m^2 pada hari 1, Leucovorin 400 mg/m^2 hari 1, fluorouracil 1600 mg/m^2 hari x 2 hari (total 3200 mg/m^2 selama 48 jam) infus *continuous* dimulai pada hari 1.
b. Diulang setiap 2 minggu.

Irinotecan

a. Irinotecan 125mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1 dan 8. Diulang setiap 3 minggu.
b. Irinotecan 300-350 mg/m^2 IV selama 30-90 menit, hari 1. Diulang setiap 3 minggu.
c. Cetuximab (hanya KRAS WT + irinotecan).

d. Cetuximab 400 mg/m^2 infus pertama, selanjutnya 250 mg/m^2 IV setipa minggu. Atau Cetuximab 500 mg/m^2 IV setiap 2 minggu.
e. +/-
   - Irinotecan 300-350 mg/m^2 IV setiap 3 minggu.
   - Atau Irinotecan 180 mg/m^2 IV setiap 2 minggu.
   - Atau Irinotecan 125 mg/m^2 pada hari 1 dan 8 dan diulang setiap 3 minggu.

Cetuximab (hanya KRAS WT)

a. Cetuximab 400 mg/m^2 infus pertama, selanjutnya 250 mg/m^2 IV setiap minggu.
b. Atau Cetuximab 500 mg/m^2 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.

Format 5.
Prinsip Radioterapi

Secara umum, radiasi pada kanker rektum dapat diberikan baik pada kasus yang *resectable* maupun yang tidak *resectable,* dengan tujuan:

a. Mengurangi risiko rekurensi lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk,
b. Meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi *sfingter*,
c. Meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal lanjut atau tidak *resectable,*
d. 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 pra-operasi (Schmoll et al., 2012):

a. Radiasi pendek dengan dosis 5 × 5 Gy yang diikuti dengan tindakan pembedahan segera dalam 2-3 hari.
b. 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 praoperasi sebaiknya selalu dikombinasi bersama dengan kemoterapi fluopirimidin (Level IA), berupa 5-FU yang diberikan dengan *continuous infusion* maupun oral 5-FU (capecitabine).

Radiasi eksterna paska operasi

Dengan lebih besarnya keuntungan pemberian terapi neoadjuvan (kemo) radiasi pra operasi, maka kemoradiasi pasca operasi terutama diindikasikan hanya pada pasien yang belum pernah menerima terapi pra operasi, namun didapatkan (*Level of Evidence* IA) yaitu keterlibatan *circumferential margin* (CRM+), perforasi pada area tumor dam kasus dengan risiko tinggi untuk kekambuhan lokal (>pT3b dan/atau N+).

Dosis Radiasi

Praoperasi

a. Jangka pendek: 25 Gy dengan fraksinasi 5 x 5 Gy.
b. Jangka panjang: 50 Gy dengan fraksinasi 25 x2 Gy.

c. Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost* (SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:
   - Kasus T_3N_{0-1} PTV (*standard risk*) – 45 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi, PTV (*high-risk*) – 50 Gy dengan 2 Gy/fraksi.
   - Kasus T_4N_{0-1} PTV (*standard risk*) – 45.9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi, PTV (*high risk*) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi.

Pascaoperasi

a. 45 Gy – 60 Gy dengan fraksinasi 5 x 200 cGy.
b. Pada kasus dengan batas margin positif/ *gross residual disease*, dosis diberikan antara 54 – 60 Gy.
c. 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.

Format 6.
Prinsip Rehabilitasi Medik

Rehabilitasi pasien kanker rektum

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 yaitu praventif, restorasi, suportif atau paliatif.

Gangguan Fungsi/ Disabilitas & Tatalaksana Rehabilitasi

1. Nyeri dan gangguan fungsi akibat massa tumor, metastasis jaringan sekitar dan tulang yaitu dengan tatalaksana medikamentosa dan non-medikamentosa: modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi sesuai handaya.
2. Gangguan fungsi mobilisasi ambulasi pada kasus nyeri, kelemahan umum, *fatigue*, tirah baring lama; metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur patologis dan cedera medula spinalis yaitu dengan tatalaksana untuk pemeliharaan fungsi dan mengoptimalkan pengembalian fungsi ambulasi.
3. Gangguan fungsi defekasi: konstipasi atau inkontinensia fekal pada pra dan pasca operasi, dan imobilisasi lama. Tatalaksananya adalah latihan penguatan otot dasar panggul.
   - Gangguan fungsi berkemih pascaoperasi: retensi urin pada diseksi pelvis luas. Tatalaksananya adalah edukasi pengaturan pola berkemih, latihan penguatan otot dasar panggul & stimulasi listrik, dan b*ladder retraining* dengan kateterisasi intermiten mandiri.
4. Gangguan fungsi kardiorespirasi pada metastasis paru dan efek penanganan. Tatalaksananya sesuai gangguan fungsi paru dan jantung.
5. Gangguan fungsi pada metastasis tulang. Tatalaksananya adalah edukasi pencegahan fraktur dan cedera medula spinalis, tatalaksana

nyeri, pemilihan alat penopang tubuh sesuai lokasi metastasis serta ambulasi aman.

Peningkatan dan pemeliharaan fungsi psikososial spiritual khususnya pada pengguna.