

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker

1. Definisi

Kanker adalah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostatis lainnya pada organisme multiseluler (Gunawan *et al.*, 2007). Kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi pada usus besar atau rektum. Disebut juga kanker usus besar. Usus besar dan rektum adalah bagian dari sistem pencernaan atau gastrointestinal (Alteri *et al.*, 2014).

Statistik menunjukkan bahwa kanker kolon dan rektum adalah penyebab kematian nomor dua baik pada laki-laki dan wanita di Amerika Serikat. Lebih dari 150.000 kasus baru didiagnosis setiap tahun, dengan 60.000 kematian terjadi akibat keganasan tersebut. Terdapat predisposisi familial kanker kolon dan rektum dan juga peningkatan insidensi yang berhubungan dengan faktor lingkungan yang masih belum diketahui jelas (Cameron, 1997).

Kanker kolorektal biasanya berkembang secara perlahan, selama periode 10 sampai 20 tahun. Pertumbuhan kanker kolorektal biasanya dimulai dengan tumbuhnya polip yang berkembang pada lapisan dalam usus besar atau rektum. Sebagian besar jenis polip disebut adenomatosa polip atau adenoma. Adenoma berasal dari sel kelenjar yang memproduksi lendir untuk melumasi kolorektum, kebanyakan kanker kolorektal (sekitar 96%) adalah adenokarsinoma. Pertumbuhan kanker pada lapisan dalam usus besar akan menyebar ke dinding usus besar atau rektum, kanker yang telah tumbuh pada dinding usus besar atau rektum dapat menembus darah atau getah bening. Sel-sel kanker menyebar ke kelenjar getah bening terdekat dan dibawa ke dalam pembuluh darah ke hati atau paru-paru kemudian dapat bermetastasis ke panggul, rongga perut dan jaringan lainnya, seperti peritoneum (selaput lapisan perut) dan ovarium (Alteri *et al.*, 2014)

2. Stadium

Stadium kanker kolorektal berdasarkan *American joint Committee on Cancer (AJCC)*.

Tabel 1 Stadium kanker kolorektal menurut *American joint Committee on Cancer (AJCC) sixth edition (Chang, 2012)*

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
IIIB	T1	N2a	M0
	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
IIIC	T1-2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
IVA	T4b	N1-N2	M0
	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

Keterangan :

T0: Tidak ditemukan tumor primer, Tis: Tumor in situ, T1: Tumor menginvasi submukosa, T2: Tumor menginvasi muscularis propria, T3: Tumor menginvasi melalui propria muskularis ke jaringan pericolic, T4a: Tumor menembus permukaan peritoneum visceral (serosa), T4b: Tumor menginvasi organ atau struktur lain, N0: Tidak ada metastasis kelenjar getah bening, N1a: Metastasis pada satu limfonodi regional, N1b: Metastasis dalam 2-3 kelenjar getah bening regional, N1c: Deposito tumor di subserosa, mesenterium, atau perikolik nonperitoneal atau jaringan perirectal tanpa metastasis nodul daerah, N2a: Metastasis dalam 4-6 kelenjar getah bening regional, N2b: Metastasis pada 7 atau lebih kelenjar getah bening regional, M0: Tidak ada metastasis jauh, M1a: Metastasis terbatas pada satu organ, M1b: Metastasis lebih dari satu organ.

3. Tanda dan Gejala

Kebanyakan kasus kanker kolorektal didiagnosis pada usia sekitar 50 tahun dan umumnya sudah memasuki stadium lanjut sehingga prognosis juga buruk. Keluhan yang paling sering dirasakan pasien kanker kolorektal diantaranya : Perubahan pola buang air besar, perdarahan per anus (hematokozia dan konstipasi). Kanker kolorektal umumnya berkembang lambat, keluhan dan tanda-tanda fisik timbul sebagai bagian

dari komplikasi seperti obstruksi. Obstruksi kolon biasanya terjadi di kolon transversum, kolon descendens dan kolon sigmoid karena ukuran lumennya lebih kecil daripada bagian kolon yang lebih proksimal (Sudoyo *et al.*, 2009). Obstruksi parsial awalnya ditandai dengan nyeri abdomen, namun bila obstruksi total terjadi akan menyebabkan mual, muntah, distensi dan obstipasi. Invasi lokal dari tumor menimbulkan tenesmus, hematuria, infeksi saluran kemih berulang dan obstruksi uretra (Sudoyo *et al.*, 2009).

4. Faktor Resiko

a. Umur

Angka kejadian dan kematian untuk peningkatan kanker kolorektal terjadi sekitar 93% pada usia sekitar 50 tahun.

b. Jenis Kelamin

Angka kejadian kanker kolorektal terjadi lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita, angka kematian pada pria sekitar 30% sampai 40% lebih tinggi daripada wanita.

c. Ras

Insiden kanker kolorektal pada orang kulit hitam sekitar 23% lebih tinggi daripada orang kulit putih (Alteri *et al.*, 2014).

B. Kemoterapi

Kemoterapi adalah penggunaan obat-obat sitotoksik dalam terapi kanker. Hal ini merupakan salah satu dari empat modalitas pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, dan bioterapi yang menyediakan kesembuhan, kontrol penyakit, atau sebagai terapi paliatif. Kemoterapi bersifat sistemik dan berbeda dengan terapi lokal seperti pembedahan dan terapi radiasi (Otto, 2005). Ada empat cara penggunaan kemoterapi:

1. *Terapi Adjuvant* merupakan kemoterapi yang digunakan sebagai tambahan dengan modalitas terapi lainnya (pembedahan, radiasi, dan bioterapi) dan ditujukan untuk mengobati mikrometastasis.

2. *Kemoterapi neoadjuvan*, pemberian kemoterapi untuk mengecilkan tumor sebelum dilakukannya pembedahan pengangkatan tumor.
3. *Terapi primer*, terapi pasien dengan kanker lokal, alternatif yang ada tidak terlalu efektif.
4. *Kemoterapi induksi*, obat diberikan sebagai terapi primer untuk pasien kanker yang tidak memiliki alternatif terapi.
5. *Kemoterapi kombinasi*, pemberian dua atau lebih zat kemoterapi dalam terapi kanker, yang menyebabkan setiap pengobatan memperkuat aksi obat lainnya atau bertindak secara sinergis (Otto, 2005).

Beberapa agen kemoterapi yang biasanya digunakan untuk pengobatan kanker kolorektal antara lain bevacizumab, cetuximab, fluorouracil, mitomycin, irinotecan, oxaliplatin, dan leucovorin. Potensi emetogenik agen neoplastik menurut *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology; v.2.2014* (NCCN, 2014).

Tabel 2 Potensi emetogenik agen antineoplastik NCCN Guidelines Version 2.2014 Antiemesis (NCCN, 2014)

Sangat rendah (<10%)	Rendah (10-30%)	Sedang (30-90%)
Bevacizumab Cetuximab	Fluorouracil Mitomycin	Irinotecan Oxaliplatin

C. Mual dan Muntah

1. Definisi

Mual adalah perasaan tidak menyenangkan dibagian belakang tenggorokan dan perut yang dapat menyebabkan muntah. Muntah adalah kontraksi yang kuat pada otot perut yang menyebabkan isi perut naik dan keluar melalui mulut, baik disertai mual ataupun tidak (Holmes, 2011). Mual ditandai dengan wajah kemerahan dan kesadaran dorongan untuk muntah dan bersifat subjektif sehingga sulit menilai gejalanya. Muntah dipicu oleh impuls eferen ke pusat muntah yang terletak di lateral formasi

reticular medula dari *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) atau dari serat eferen yang terletak di saluran pencernaan dan korteks serebral (Grunberg, 2004). Efektivitas antiemetik diukur menggunakan *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) :

Tabel 3 Grade mual dan muntah *National Cancer Institute* (NCI) (NCI, 2009)

Grade	Mual	Muntah
0	Tidak mual.	Tidak muntah.
1	Hilang selera makan, kebiasaan makan tidak berubah.	1 episode dalam 24 jam.
2	Asupan makan berkurang tanpa penurunan berat badan bermakna; cairan IV atau TPN perlu \geq 24 jam.	2-5 episode / 24 jam; cairan IV perlu < 24 jam.
3	Asupan kalori dan cairan oral tak memadai; cairan IV tube feeding atau TPN perlu \geq 24 jam.	\geq 6 episode / 24 jam; cairan IV atau TPN perlu \geq 24 jam.
4	Mengancam nyawa.	Mengancam nyawa.

Keterangan : Mual muntah dikatakan efektif apabila masuk dalam *grade* 0 sampai 1 dan dikatakan tidak efektif apabila masuk dalam *grade* 2 sampai 4 (Chambers, 2010).

2. Mekanisme Mual muntah

Timbulnya mual dan muntah bergantung pada interaksi antara *Chemoreceptor trigger zone* (CTZ) dan pusat muntah. CTZ yang terletak di postrema ventrikel keempat, bersifat vaskular, dan tidak memiliki sawar darah otak. Tidak adanya selektivitas ini menyebabkan sel-selnya dapat diaktifkan oleh stimulan kimiawi didalam darah atau di cairan serebrospinalis. Daerah CTZ menimbulkan muntah yang terletak di bentukan retikularis lateral medula (Gruendeman, 2006).

Faktor-faktor yang berperan menimbulkan mual dan muntah adalah rasa cemas, riwayat mabuk perjalanan, riwayat muntah pascaoperatif, obat-obat misalnya narkotik, jenis kelamin, usia muda, kegemukan, penyakit misalnya diabetes, uremia, peningkatan tekanan intrakranium, dan stimulasi hipoksik dipusat muntah medula (Gruendeman, 2006).

3. Mual dan muntah berdasarkan *North of England Cancer Network: CINV Guidelines Version 2.0* (Anonim, 2013)

- a. *Acute* : terjadi < 24 jam setelah kemoterapi.
- b. *Delayed* : terjadi > 24 jam setelah kemoterapi dan dapat terjadi hingga 6 sampai 7 hari setelah kemoterapi.
- c. *Anticipatory* : terjadi sebelum kemoterapi, diakibatkan karena kecemasan dan pengalaman mual muntah tipe akut dan tertunda, biasanya terjadi setelah 3 sampai 4 kali menjalani siklus kemoterapi.
- d. *Breakthrough* : mual dan muntah yang terjadi meskipun terapi antiemetik telah diberikan dan memerlukan tambahan pengobatan antiemetik yang lain.
- e. *Refractory* : mual dan muntah yang terjadi karena terapi antiemetik gagal menangani mual dan muntah.

4. Tingkat emetogenik agen kemoterapi (NCCN, 2014)

- a. Sangat rendah : <10% kejadian emesis
- b. Rendah : 10-30% kejadian emesis
- c. Sedang : 30-90% kejadian emesis
- d. Tinggi : 90% atau lebih kejadian emesis

5. Manajemen untuk keparahan mual muntah berdasarkan agen kemoterapi (Hesketh, 2008) :

- a. Resiko muntah berat

Kombinasi 5-HT₃ –reseptor antagonis, deksametason, aprepitan direkomendasikan sebelum pemberian agen kemoterapi dengan resiko emetik tinggi. Muntah tipe tertunda terjadi kira-kira pada 90% pasien yang diobati dengan cisplatin tanpa pemberian antiemetik sebelumnya. Pasien yang menerima kemoterapi dengan potensial emetik level tinggi harus menerima kombinasi aprepitan pada hari ke 2-3 dan deksametason pada hari ke 2-4.

b. Resiko muntah sedang.

Pada pasien yang menerima pengobatan dengan antrasiklin dan siklofosfamid, kombinasi 5-HT₃ –reseptor antagonis, deksametason dan aprepitan direkomendasikan penggunaannya sebelum kemoterapi. Karena regimen kemoterapi antrasiklin dan siklofosfamid mempunyai potensial emetik menengah untuk delayed emesis, maka aprepitan juga harus diberikan pada hari 2 dan 3.

c. Resiko muntah rendah

Dosis tunggal deksametason sebelum kemoterapi direkomendasikan untuk agen-agen yang berhubungan dengan emesis resiko rendah. Dosis tunggal antagonis dopamin dapat digunakan sebagai pilihan lain untuk pencegahan. Tidak ada profilaksis rutin yang diindikasikan untuk mual muntah fase tertunda.

d. Resiko muntah minimal

Tidak ada profilaksis rutin untuk tipe muntah akut atau tertunda dibutuhkan untuk agen kemoterapi yang berhubungan dengan muntah resiko minimal.

D. Agen antiemetik (Hesketh, 2008)

1. 5-HT₃ Antagonis

Saat ini 5-HT₃ –reseptor antagonis secara luas sudah digunakan antara lain ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, dan agen terbaru palonosetron. Obat-obat ini digunakan sebagai terapi untuk pencegahan potensial emetik dari agen kemoterapi menengah sampai tinggi. Agen antiemetik ini memiliki sedikit efek samping dan tidak membatasi toksisitas pada dosis tertentu. Efek samping yang paling umum yaitu sakit kepala ringan, sembelit. Percobaan klinis pada 5-HT₃ antagonis lama (misalnya granisetron, ondansetron) menunjukkan efikasi yang rendah untuk muntah tipe tertunda pada mual dan muntah akibat kemoterapi dibandingkan dengan muntah tipe akut.

Agen ini menunjukkan sedikit aktivitas bila digunakan untuk pencegahan muntah tipe tertunda yang diinduksi oleh cisplatin. Pada tahun 2003, 5-HT₃ Antagonis baru, palonosetron telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Berbeda dengan golongan 5-HT₃ Antagonis lama, palonosetron memiliki waktu paruh yang lebih lama (sekitar 40 jam) dan secara substansial afinitasnya dalam mengikat reseptor 5-HT₃ lebih besar. Contoh Obat : Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron,

2. Neurokinin-1-Reseptor Antagonis

Neurokinin-1- reseptor antagonis adalah kelas baru agen antiemetik untuk mencegah mual dan muntah yang diinduksi oleh kemoterapi. Aprepitant telah disetujui oleh FDA pada tahun 2003 dalam formulasi oral, sebagai agen kelas pertama dalam kelasnya. Aprepitant memiliki metabolisme yang kompleks. Dalam studi *in vitro* menggunakan mikrosom hati manusia telah menunjukkan bahwa aprepitant dimetabolisme terutama melalui jalur sitokrom P-450 3A4, dengan metabolisme minor oleh jalur sitokrom P-450 1A2 dan sitokrom P-450 2C9. Aprepitant juga merupakan penghambat dan penginduksi menengah jalur CYP-450 3A4.

Informasi ini relevan bila diberikan dengan kortikosteroid yang juga dimetabolisme melalui jalur sitokrom P-450 3A4. Penggunaan aprepitant dan deksametason secara bersamaan akan meningkatkan konsentrasi plasma deksametason. Jumlah yang substansial pada agen neoplastik yang dimetabolisme melalui jalur CYP-450 3A4, meningkatkan kemungkinan peningkatan toksisitas ketika agen-agen ini diberikan dengan aprepitant. Sampai saat ini tidak ada bukti dari interaksi klinis yang berarti tentang aprepitant dan agen neoplastik. Aprepitant merupakan penginduksi lemah jalur sitokrom P-450 2C9, dimana warfarin dan obat lain juga di metabolisme di jalur ini. Pada awal tahun 2008 NK₁ reseptor antagonis yang diberikan secara intravena telah disetujui oleh Uni Eropa dan Amerika Serikat. Fosaprepitant adalah produk phosphoryl larut air untuk

aprepitant yang diubah menjadi aprepitant dalam 30 menit setelah pemberian intravena. Contoh Obat : Metoklopramid, Prokloperazin, Dronabinol, Nabilone, Olanzapine.

3. Kortikosteroid

Kortikosteroid efektif bila diberikan sebagai obat tunggal pada pasien yang menerima kemoterapi potensial muntah rendah. Kortikosteroid sangat menguntungkan bila digunakan kombinasi dengan agen antiemetik lain. Bila kortikosteroid dikombinasi dengan 5-HT₃ –reseptor antagonis efektif untuk tipe muntah akut dan tertunda. Banyak kortikosteroid yang telah digunakan sebagai obat muntah diantaranya deksametason dan metilprednison tunggal.

