

Kanker yang diturunkan (Genetik kanker)

Darmono

Profesor riset bidang Toksikologi

Kanker adalah salah satu jenis penyakit dimana sekelompok sel tumbuh tidak terkendali membelah melebihi normal, menyusup kedalam jaringan sekitarnya dan merusak jaringan tersebut, dan kadang menyebar (metastasis) ke berbagai bagian tubuh melalui cairan limfe dan darah. Berdasarkan hal tersebut maka kanker dibedakan menjadi dua kelompok yaitu benigna (tidak menyebar), dan maligna (menyebar/metastasis). Hampir semua kanker menimbulkan pembengkakan (tumor) kecuali leukemia yang tidak ada pembengkakan. Ilmu yang mempelajari mengenai kanker dinamakan “oncology”.

Penyakit kanker telah menyerang orang pada berbagai kelompok umur dan resiko kejadiannya meningkat sejalan dengan bertambahnya umur. Dilaporkan sekitar 13% penderita kanker meninggal pada tahun 2007 an, yaitu sekitar 7,6 juta dari seluruh penduduk dunia. Kanker disebabkan karena adanya ketidak normalan materi genetik dari sel karena terjadinya perubahan tersebut. Abnormalitas pada sel disebabkan oleh pengaruh pemaparan bahan yang bersifat karsinogenik, seperti asap rokok, radiasi, bahan kimia atau agen infeksi. Agen lain yang memicu terjadinya abnormalitas dari gen adalah terjadinya kesalahan replikasi dari DNA atau gen yang diturunkan dari orangtuanya, sehingga gen yang salah tersebut terdapat dalam seluruh sel tubuhnya. Penyakit kanker yang diturunkan biasanya dipengaruhi oleh interaksi yang kompleks antara pemaparan bahan karsinogenik dengan genom penderita. Abnormalitas dari genetik pada penderita kanker terdapat pada dua kelompok gen. Onkogen yang memicu terbentuknya kanker adalah dengan jalan mengaktifkan sel kanker, yang menyediakan dan memfasilitasi sel tersebut untuk berkembang seperti hiperaktif pertumbuhan dan pembelahan sel, mencegah terjadinya program kematian sel (apoptosis), kehilangan sifat normal dari sel, dan mampu bertahan dan berkembang dalam jaringan lingkungannya. Pada kondisi tersebut gen yang bertugas menghambat sel tumor dihambat/diinaktifkan yang mengakibatkan sel tidak berfungsi normal, hal tersebut menyebabkan replikasi DNA yang mengontrol siklus sel tidak bekerja.



Gambar 9.1. Kemungkinan proses terbentuknya sel kanker pada orang yang beresiko menderita penyakit kanker dimana proses penuaan dan pengaruh lingkungan berperan penting.

Kanker diklasifikasikan menurut jaringan atau tipe sel yang terkena, dimana asal terbentuknya tumor berasal dari jaringan yang bersangkutan. Dibawah ini klasifikasi tumor menurut histologi dan lokasi tumor:

i) Karsinoma: adalah tumor maligna (ganas) yang berasal dari sel epitel, kelompok ini yang sering ditemukan adalah; tumor payudara, prostat, paru dan kanker kolon.

ii) Sarkoma: adalah tumor maligna yang berasal dari jaringan ikat atau sel mesenkhim.

iii) Limfoma dan leukemia: tumor maligna yang terjadi pada sel hematopoietik (sel darah)

iv) Tumor sel germinal: tumor yang terjadi pada sel totipotent (awal pembentukan sel). Pada orang dewasa sering ditemukan pada testis dan ovarium, pada fetus bayi dan anak-anak sering ditemukan pada bagian tengah tubuh, terutama pada tulang ekor

v) Tumor blastik atau blastoma: kebanyakan maligna, yaitu tumor yang menyerupai jaringan embrio (jaringan yang belum berkembang). Kebanyakan tumor ini sering dijumpai pada anak.

Tumor maligna (kanker) biasanya dinamai dengan akhiran: -karsinoma, -sarkoma, atau -blastoma, dengan diawali dengan kata bahasa latin dari organ yang terkena. Misalnya pada kanker hati dinamakan *hepatocarcinoma*, kanker pada sel lemak dinamakan *liposarcoma*. Pada kanker yang sering ditemukan biasanya digunakan nama dengan bahasa Inggris atau diterjemahkan dalam bahasa Indonesia misalnya *breast cancer* (kanker payudara) atau kombinasi bahasa latin dan Inggris *ductal carcinoma of the breast* atau *mammary ductal carcinoma*. Kata sifat *ductal* adalah bahasa latin dari saluran, dalam hal ini saluran air susu dalam jaringan payudara yang dapat dilihat secara histologi.

Tumor benigna (tidak ganas) adalah bukan kanker biasanya penyakit ini pemberian namanya pada akhiran -oma yang mengikuti nama organ, misalnya tumor pada otot polos (*smooth muscle*) dari uterus dinamakan *leiomyoma*, tetapi beberapa kanker sering juga dinamakan dengan akhiran -oma, misalnya *melanoma* dan *seminoma*.

Kanker payudara

Kanker payudara juga disebut *malignant breast neoplasm* adalah kanker pada jaringan kelenjar susu/payudara, yang paling sering adalah pada lapisan bagian dalam kelenjar susu atau lobules yang menyalurkan air susu. Kanker berawal dari *duct* sehingga dinamakan *ductal carcinoma*, Sedangkan yang berasal dari *lobulus* dinamakan *lobular carcinoma*. Prognosis atau ramalan penyakit sangat bervariasi bergantung pada tipe kanker dan periode atau fasenya. Dengan cara komputerisasi dapat diprediksi prognosis dari penderita mengenai derajat kesembuhannya. Dengan pengobatan yang baik dan fase dari penyakit, penyakit yang berjalan selama 10 tahun dapat mengalami kesembuhan antara 98% sampai 10%. Pengobatan termasuk perlakuan pembedahan, pengobatan (terapi hormon dan kemoterapi), dan radiasi. Frekuensi kejadian dari kanker payudara diantara jenis kanker lainnya adalah sekitar 10,4% diantara kanker pada wanita, sehingga kanker payudara merupakan kanker yang paling sering dijumpai dari tipe yang non-kanker kulit pada wanita dan kanker yang dapat menyebabkan

kematian karena kanker nomor lima. Pada tahun 2004 dilaporkan bahwa kanker payudara menimbulkan kematian sekitar 519.000 orang diseluruh dunia (7% dari kematian akibat kanker, atau 1% dari kematian secara keseluruhan). Kejadian kanker payudara lebih sering seratus kalinya pada wanita daripada pada pria, walaupun pada pria sering menjadi lebih parah karena terlambat didiagnosis. Beberapa jenis kanker payudara peka terhadap pengaruh hormon seperti estrogen dan atau progesteron, sehingga pengobatan dapat ditujukan untuk memblokir kedua hormon tersebut. Pada jenis kanker ini prognosanya menjadi lebih baik daripada kanker yang tidak sensitif terhadap hormon. Kanker payudara yang tidak bergantung pada reseptor hormon dapat menyebar melalui nodus limfatikus di daerah ketiak, yang diekspresikan pada genetik tertentu dan mempunyai resiko tinggi, kanker jenis ini perlu pengobatan yang lebih agresif.

Etiologi dan resiko

Pada penelitian tahun 1995 an, faktor resiko kanker payudara adalah 47% dari kasus penderita kanker, dan hanya sekitar 5% adalah diturunkan. Faktor genetik tersebut dalam meningkatkan resiko kanker biasanya tidak tinggi, kecuali pada wanita atau pria yang membawa gen BRCA mutan. Orang yang membawa gen mutan tersebut mempunyai resiko tinggi untuk menderita kanker payudara dan ovarium, bergantung pada jumlah protein yang bermutasi tersebut terjadi. Diantara 12% dari orang yang beresiko menderita kanker payudara tersebut, wanita yang mempunyai gen tersebut mempunyai resiko 60% menderita kanker payudara. Beberapa tahun kemudian beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa resiko penderita kanker erat hubungannya dengan pola makan (banyak mengandung lemak), minum alkohol, obesitas, merokok dan faktor lingkungan (radiasi). Walaupun penggunaan radiasi untuk mamografi (penyinaran payudara) dosisnya relatif kecil, tetapi bila terakumulasi dapat menyebabkan kanker. Selain hal tersebut beberapa resiko timbulnya penyakit kanker payudara adalah:

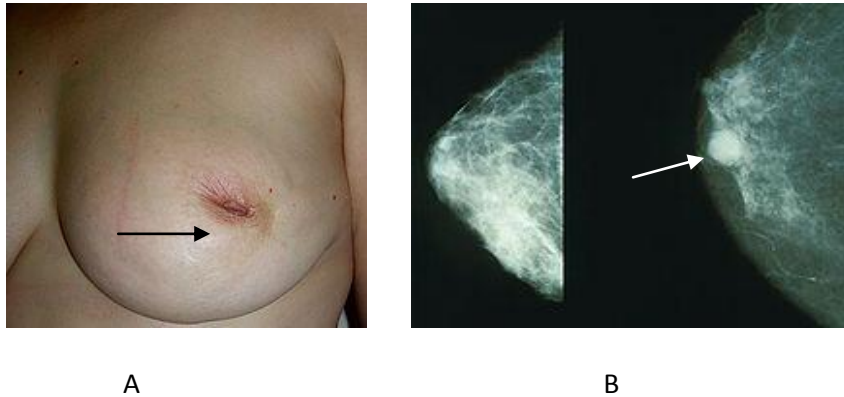
- Riwayat penderita kanker pada seseorang: Wanita yang pernah menderita kanker payudara pada satu sisi meningkatkan resiko terkena kanker pada sisi lainnya
- Riwayat keluarga: Wanita mempunyai resiko menderita kanker payudara bila ibunya, saudaranya atau anak perempuannya pernah menderita kanker payudara. Resiko menjadi tinggi bila pada salah satu keluarga tersebut pernah menderita kanker pada usia sebelum 40 tahun. Pada hasil penelitian di Australia melaporkan bahwa bila saudaranya baik dari pihak ayah atau ibunya pernah menderita kanker payudara dapat menyebabkan terjadinya resiko pada seseorang untuk menderita kanker termasuk kanker otak dan kanker paru.
- Perubahan pada payudara: Terjadinya benjolan atau benigna pada payudara dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara.

Pada hasil penelitian oleh NCI (National Cancer Institute/Amerika) melaporkan bahwa diantara 72.000 wanita yang pada umur sekitar 20 tahun mempunyai bobot badan dua kali dari normal bobot badan seusianya mempunyai resiko terkena kanker setelah menopause. Sedangkan pada wanita berumur sekitar 60 tahun yang berkembang menderita kanker pada usia 65 tahun sekitar 2%, resiko harapan hidupnya 13%.

Gejala

Pertama gejala diketahui pada payudara adalah adanya benjolan mengeras pada bagian tertentu yang berbeda dengan bagian lain dari organ tersebut. Lebih dari 80% kasus kanker

payudara diketahui pada waktu wanita merasakan adanya benjolan/gumpalan pada payudaranya. Semenjak diketahui benjolan tersebut, mungkin benjolan tersebut telah tumbuh beberapa tahun. Pertama terdeteksi sebagai kanker setelah diperiksa dengan mamograf (gambar 8.11). Benjolan juga dapat terjadi pada kelenjar limfe di daerah ketiak yang juga merupakan indikasi adanya kanker payudara.



Gambar 9.2. benjolan pada payudara (A) dan pemeriksaan mamogram (B) normal(kiri) kanker (kanan)

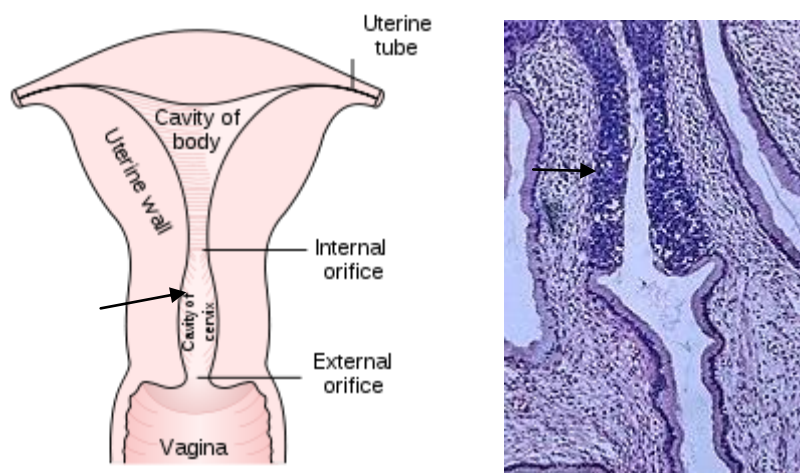
Indikasi adanya kanker payudara disamping timbulnya benjolan adalah terjadinya perubahan bentuk dan ukuran dari payudara tersebut, termasuk kulit dibagian tersebut mengkerut, pentil susu melekok kedalam. Rasa sakit pada payudara dapat terjadi tetapi hal ini bukanlah sebagai indikasi spesifik timbulnya kanker payudara. Bilamana sel kanker masuk dalam sistem limfatik dalam kulit daerah payudara, maka timbul benjolan menyerupai inflamasi yang disebut *inflammatory breast cancer* (IBC). Gejala yang timbul pada kondisi ini adalah rasa sakit, pembengkakan, teraba panas dan kemerahan pada seluruh payudara. Gejala lain adalah terjadi luka eczema pada payudara, kulit menjadi kemerahan ada sedikit flek pada puting susu, kondisi ini dinamakan *Paget's disease*. Bilamana *Paget's disease* pada payudara ini berlanjut maka timbul rasa geli, gatal, sensitif, rasa terbakar dan rasa sakit. Sekitar separoh dari pasien yang menderita *Paget's* terdapat benjolan pada payudara. Pada beberapa kasus terlihat adanya fibroadenoma (benjolan keras yang bergerak) hal tersebut adalah tumor phyllodes. Phyllodes tumor terbentuk dalam jaringan stroma dan merupakan benigna terbatas atau juga maligna. Kadang kanker payudara dapat bermetastasis dan sel kanker menyebar diluar jaringan payudara. Metastasis kanker payudara akan menyebabkan gejala yang bergantung pada lokasi dimana sel kanker bermetastasis. Lokasi yang paling sering terkena adalah jaringan tulang, hati, paru dan otak sehingga menimbulkan kanker pada jaringan yang bersangkutan. Penurunan bobot badan terjadi tanpa diketahui sebabnya pada penderita kanker payudara, juga terjadinya demam. Rasa sakit pada tulang dan persendian terjadi bila adanya metastasis dari kanker payudara, juga gejala jaundice dan neurologik. Gejala ini tidak spesifik, yang artinya penyakit lain juga dapat menimbulkan gejala seperti tersebut. Kebanyakan gejala yang timbul pada payudara tidak selalu terjadinya kanker payudara, penyakit payudara benigna seperti mastitis dan fibroadenoma sering ditemukan menyebabkan gangguan pada payudara. Bila gejala tersebut timbul harus segera diperiksa pada dokter, karena kejadian kanker payudara dapat terjadi pada hampir semua umur.

Pengobatan

Standar pengobatan untuk kanker ini di Amerika dan negara lain adalah dengan pemberian *cyclophosphamid plus doxorubicin* (Adriamicin), yang dikenal dengan **CA**; Obat ini merusak DNA dari kanker dan juga merusak sel normal yang tumbuh dengan cepat, dimana sel ini dapat berefek serius. Kadang obat “taxan” seperti “docetaxel” dapat ditambahkan sehingga disebut CAT. Dimana taxan dapat menyerang sel kanker di daerah mikrotubulus. Obat yang sama khasiatnya yang digunakan di Eropa adalah cyclophosphamide methotrexate, dan fluorouracil (CMF). Penggunaan monoklonal antibodi misalnya trastuzumab (Herceptin), digunakan untuk sel kanker yang bermutasi yaitu HER2. Radiasi biasanya digunakan sebagai tambahan untuk kontrol pasca pembedahan yang hasilnya cukup baik, walaupun dapat mempengaruhi jantung dikemudian hari.

Kanker leher rahim

Kanker serviks atau kanker leher rahim adalah maligna neoplasma dari serviks uteri atau daerah serviks dari uterus. Tanda yang terlihat kadang terjadi perdarahan pada vagina, tetapi gejala ini tidak selalu terlihat sampai kanker berkembang ke fase yang lanjut. Pengobatan adalah dengan jalan operasi termasuk excisi lokal pada fase kanker, juga dengan jalan khemoterapi dan penyinaran atau radioterapi pada kasus yang sudah lanjut. Uji diagnosis biasanya dilakukan dengan metode “Pap smear” untuk mendeteksi melihat adanya fase awal dari kanker atau adanya perubahan “precancerous”. Sehingga perlakuan pengobatan pada fase awal ini dapat mencegah berkembangnya sel kanker. Pada negara berkembang program uji tersebut dapat mencegah kejadian kanker serviks sampai kurang dari 50%. Penyebab utama dari terjadinya kanker servik adalah infeksi “human papillomavirus” (HPV) yang hampir selalu ditemukan pada semua kasus kanker serviks. Dewasa ini telah digunakan vaksin HPV untuk mencegah inveksi dua strain HPV dan dapat menurunkan kasus kanker serviks sampai 70%, vaksin sudah dapat ijin untuk digunakan di Amerika, Kanada, Australia dan Eropa. Vaksin ini hanya dapat mencegah kanker serviks yang disebabkan oleh infeksi HPV, maka wanita dianjurkan untuk memeriksakan diri dengan uji pap-smear secara reguler walaupun yang bersangkutan telah divaksinasi.



Gambar 9.3. Lokasi serviks pada organ reproduksi wanita (kiri) dan adanya kanker pada serviks (kanan).

Etiologi

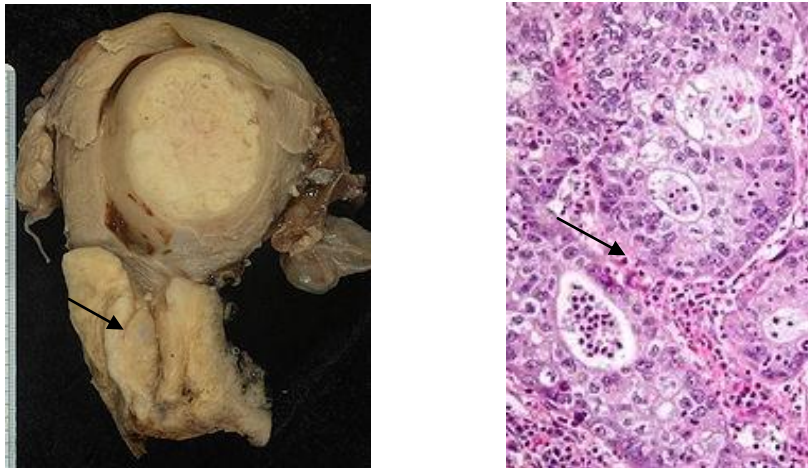
Penyebab utama adalah infeksi HPV yang mempunyai tipe resiko tinggi merupakan faktor penting yang dapat menyebabkan berkembangnya kanker serviks. Gen dari DNA virus HPV dapat terdeteksi pada hampir semua kasus kanker serviks, tetapi tidak semua kanker serviks dipicu oleh HPV, beberapa faktor lain juga dapat menyebabkan terjadinya kanker serviks. Di Amerika dan beberapa negara lain di dunia ini hampir setiap tahun lebih dari 6,2 juta wanita dan pria terinfeksi oleh HPV, dan sekitar 10% berkembang menjadi kanker serviks. Hal inilah yang menjadikan infeksi HPV merupakan penyakit yang sering menjangkiti manusia seperti pada penyakit influenza saja (common cold). Hanya saja penyakit yang ditimbulkan virus ini ditularkan melalui kontak seksual. Yang paling penting dari infeksi HPV ini adalah faktor terjadinya kanker serviks strain HPV. Virus kanker tersebut bekerja dengan memicu kerusakan sel pada daerah serviks, yang akan berkembang menjadi neoplasia pada intraepithelial serviks yang cenderung berkembang menjadi kanker. Wanita yang berhubungan seksual dengan banyak pria atau sebaliknya beresiko sangat tinggi menularkan HPV yang akan timbul menjadi kanker serviks pada wanitanya. Lebih dari 150 tipe HPV yang telah ditemukan dan 15 diantaranya merupakan tipe yang beresiko tinggi menimbulkan kanker serviks. Kutil pada organ genital/"genital warts" disebabkan oleh infeksi beberapa strain dari HPV tetapi tidak selalu sebagai penyebab kanker, tetapi bila terjadi multiplikasi strain virus tersebut pada waktu yang bersamaan maka dapat menyebabkan kanker. Ada suatu paradigma yang dinyatakan oleh "American Cancer Society" dan beberapa organisasi lainnya bahwa pasien yang terinfeksi HPV dapat berkembang menjadi kanker serviks. HPV merupakan virus yang ditularkan melalui hubungan seksual, sehingga untuk menghindari penularan virus tersebut, penggunaan kondom pada waktu melakukan hubungan seksual sangat dianjurkan. Pria tidak begitu berpengaruh terhadap infeksi HPV, walaupun diperkirakan HPV dapat tumbuh pada sel epitel dari glans penis, tetapi dengan membersihkan daerah tersebut dapat mencegah penularan HPV. Masyarakat kanker Amerika ("American Cancer Society") menyatakan bahwa ada beberapa faktor yang menyebabkan kanker serviks yaitu:

- Infeksi human papillomavirus (HPV)
- Kebiasaan merokok
- Infeksi HIV
- Infeksi chlamidia
- Stress dan gangguan akibat stress
- Faktor diet
- Kontrasepsi hormonal
- Kehamilan berulang-ulang
- Penggunaan obat hormon (diethylstilbestrol /DES)
- Riwayat keluarga yang pernah menderita kanker serviks
- Kemungkinan resiko genetik yang berhubungan dengan gen HLA-B7.

Kemungkinan hubungan antara pria yang disunat dengan kanker serviks pada pasangannya masih belum jelas, tetapi beberapa peneliti melaporkan bahwa pria yang disunat (circumsisi) mengurangi terjadinya infeksi HPV, sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya kanker serviks pada pasangannya. Lebih dari 150 tipe virus HPV, dan diantaranya 15 diklasifikasikan sebagai tipe yang beresiko tinggi penyebab kanker serviks, 3 tipe kemungkinan beresiko sedang, dan 12 beresiko rendah. Tipe 16 dan 18 dapat menyebabkan kanker serviks sekitar 70% bersama dengan tipe 31 merupakan faktor utama penyebab kanker serviks.

Diagnosis dan gejala

Diagnosis kanker leher rahim dengan metode Pap smear merupakan tes pendahuluan yang sangat efektif, uji konfirmasi untuk ketepatan diagnosis dilakukan dengan cara biopsy pada daerah serviks. Uji ini sering dilakukan melalui “colposcopy”, pemeriksaan manual dengan perbesaran secara visual pada serviks dengan menggunakan larutan asam asetat untuk melihat ketidaknormalan sel pada permukaan serviks. Diagnosis lebih lanjut dilakukan dengan prosedur “loop electrical excision procedure” (LEEP) dan “conization”, dimana lapisan bagian dalam dari serviks diambil untuk diperiksa gambaran patologinya. Prosedur tersebut mengambil jaringan secara biopsi untuk konfirmasi adanya neoplasia pada intraepithel serviks.



Gambar 9.4. tipe kanker squamous karsinoma yang besar (kiri) dan gambaran histopatologinya (kanan)

“Cervical intraepithelial neoplasia” (CIN) dipakai sebagai dasar derajat terbentuknya serviks karsinoma, biasanya didiagnosis oleh seorang ahli patologis untuk menentukan perubahan premaligna displasia dari kanker. Pemberian nama dan klasifikasi histologik dari karsinoma serviks telah banyak perubahan beberapa kali selama kurun waktu sampai abad ke 20. Organisasi kesehatan dunia (WHO) mengklasifikasi kanker serviks menurut lesi yang terlihat yaitu ringan (mild), sedang (moderat) dan parah (severe dysplasia) atau disebut “carcinoma in situ”(CIS). Istilah “Cervical Intraepithelial Neoplasma”(CIN) dikembangkan untuk menitik beratkan spektrum dari abnormalitas pada lesi tersebut, dan juga untuk membantu menentukan standar pengobatannya. Maka klasifikasinya menjadi sebagai berikut: Displasia ringan dinamakan CIN1, displasia sedang CIN2, dan displasia parah dan CIS dinamakan CIN3. Dewasa ini derajat keparahan CIN2 dan CIN3 dikombinasi menjadi CIN2/3, gambaran tersebut adalah laporan dari patolog yang diperiksa melalui pemeriksaan biopsi. Laporan mengenai klasifikasi tersebut berbeda dengan laporan hasil Pap smear (cytologi) yang menggunakan sistem Bethesda. Menurut sistem Bethesda adalah “Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion” (LISL) dan “High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL). Pada LISL mungkin termasuk dalam kategori CIN1, dan HSIL dalam kategori CIN2 dan CIN3, tetapi hasil tersebut adalah hasil dari tes yang berbeda metoda, maka antara hasil Pap smear dengan hasil histologi tidak bisa dibandingkan.

Subtipe perubahan histopatologi dari kanker serviks yang invasiv adalah sebagai berikut:

- Squamous sel karsinoma
- Adenokarsinoma
- Adenosquamous karsinoma
- Karsinoma sel kecil (Small cell carcinoma)
- Neuroendokrin karsinoma

Kelainan non-karsinoma yang jarang ditemukan pada serviks yaitu:

- Melanoma
- Limfoma

Penentuan fase-fase kanker serviks telah dilakukan menurut “International Federation of Gynecology and Obstetrics”(FIGO) dengan sistem yang berdasar pada pemeriksaan klinis daripada penemuan hasil operasi. Fase tersebut dilakukan sebagai hasil uji diagnostik dengan palpasi, inspeksi, coloscopi, kiret endoserviks, hysteroskopi, proktoskopi, urografi intravena, dan pemeriksaan sinar X pada paru dan tulang, dan juga konisasi serviks.

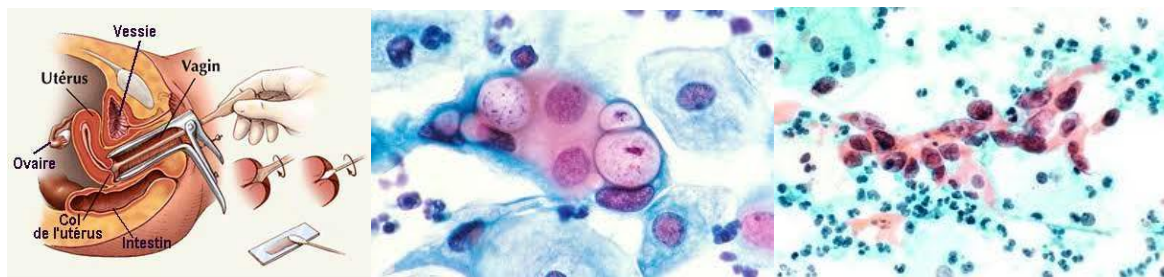
- Fase 0: Penebalan penuh dari epitel serviks tanpa terjadi invasi pada stroma (karsinoma insitu)
- Fase I: Terbatas pada daerah serviks:
 - o IA – diagnosis hanya berdasarkan pada pemeriksaan mikroskop
 - IA1- terjadi invasi pada stroma ketebalannya kurang dari 3 mm dan panjangnya penyebarannya kurang dari 7mm
 - IA2- Invasi stroma ketebalannya 3-5 mm dengan panjang menyebar 7 mm atau kurang
 - IB- Lesi dapat terlihat dengan mata biasa atau dengan mikroskop ketebalan lebih dari 5 mm dan penyebaran lebih dari 7 mm
 - IB1- lesi terlihat dengan mata telanjang dengan ketebalan 5 mm atau penyebaran lebih dari 9 mm
 - IB2- lesi terlihat lebih dari 4cm
- Fase II: Menyerang kedalam jaringan berdekatan
 - o IIA – Tanpa dilakukan pengukuran, tetapi sudah menyerang 2/3 dari vagina
 - o IIB – Dilakukan pengukuran parameter tertentu
- Fase III – kanker berkembang ke-lokasi dinding pelvis atau sepertiga bawah vagina
 - o IIIA – kanker menyerang sepertiga bawah vagina
 - o IIIB – Kanker menyerang dinding pelvis dan/atau menyebabkan hydropnefrosis atau ginjal tidak berfungsi
- Fase IVA – kanker sudah menyerang bagian mucosa kandung kemih atau rektum dan atau daerah sekitar pinggul
- Fase IVB – kanker bermetastasis ke jaringan lain

Diagnosis, pencegahan dan pengobatan

Penggunaan metode Pap smear (“Papanicolaou test”) untuk uji skreening kanker serviks telah dilaporkan secara nyata dapat menurunkan angka kematian yang disebabkan oleh kanker serviks di negara berkembang. Uji Pap smear setiap 3-5 tahun dengan diikuti upaya pencegahan yang sesuai dapat menurunkan kejadian kanker serviks sampai 80%. Adanya kelainan pada uji Pap smear menunjukkan adanya neoplasia intraepitel dalam

serviks yang berpotensi untuk berubah menjadi maligna, sehingga sebelum kanker berkembang harus segera diikuti dengan pencegahan. Jika penyakit premaligna atau kanker serviks terdeteksi, maka monitoring dan pengobatan perlu dilakukan walaupun mungkin dapat mengganggu fertilisasi saat melakukan hubungan seks. Skrining terhadap kanker serviks dianjurkan untuk dimulai sekitar tiga tahun setelah hubungan seks pertama kali, atau dimulai pada umur sekitar 21 sampai 25 tahun. Anjuran untuk berapa kali frekuensi uji Pap smear cukup bervariasi dari sekali setiap satu tahun sampai satu kali setiap lima tahun, bila hasil ujinya negatif. Bila ujinya selalu negatif maka uji Pap smear dapat dihentikan sampai usia 60 sampai 70 tahun.

Untuk melakukan pengambilan Pap smear, vagina dibuka dengan spikulum, sel yang ada pada permukaan serviks diusap spatula yang khusus dan diusapkan pada permukaan slide kaca, kemudian sel diratakan pada permukaan slide dan dilihat dibawah mikroskop. Di laboratorium slide diwarnai, kemudian diperiksa adanya sel yang abnormal, kemudian dilaporkan.



Gambar 9.5. Cara pengambilan Pap smear (kiri), hasil uji negatif (tengah) dan positif (kanan).

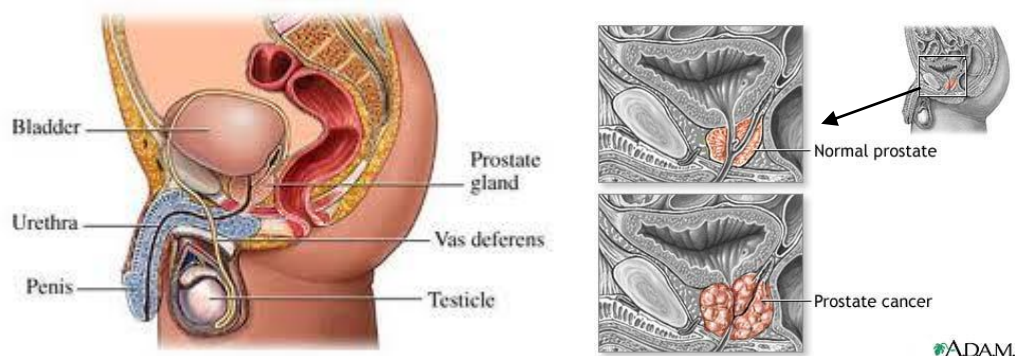
Sampai sekarang uji Pap smear merupakan satu satunya teknik untuk alat diagnosis penyakit kanker serviks, walaupun uji diagnosis cepat ini terus dikembangkan untuk memperoleh hasil yang lebih baik. Teknologi diagnosis telah dikembangkan dengan tujuan untuk akurasi hasil Pap smear yang dilakukan oleh ahli sitologis, tetapi hasilnya masih belum jelas. Teknik uji HPV untuk kanker serviks dilakukan untuk mendeteksi adanya infeksi HPV didalam serviks, hasilnya lebih sensitif daripada Pap smear. Tetapi uji ini harus dilakukan sebagai uji konfirmasi dan dilakukan bersama dengan uji yang biasa dilakukan (Pap smear).

Bila kanker sudah sampai pada fase IA, biasanya dilakukan operasi histerektomi, yaitu pengambilan semua uterus termasuk sebagian dari vagina. Pada fase IA2, kelenjar limfe juga perlu diambil. Bila penderita masih menginginkan keturunan, operasi dilakukan dengan prosedur LEEP ("Loop electrical excision procedure") atau "cone biopsy". Bilamana cara cone biopsi tidak dapat membersihkan kanker maka kemungkinan lainnya adalah dengan cara "trachelectomy". Metode ini adalah operasi mengambil kanker dengan membiarkan ovarium dan uterus tetap ada, tetapi metode ini lebih kearah metode konservatif daripada metode histerektomi. Tetapi metode tersebut hanya beberapa dokter ahli bedah yang dapat melakukan, operasi pengambilan kanker servik pada fase 1 yang belum menyebar perlu dilakukan perawatan standar, yang juga hanya dapat dilakukan oleh dokter yang berpengalaman. Bahkan kebanyakan ahli bedah tidak dapat menjanjikan bahwa metode trachelectomy baik hasilnya, sampai diputuskan hasil pemeriksaan mikroskopik negatif. Bilamana ahli bedah tidak dapat memastikan bahwa sel kanker telah bersih, maka operasi histerektomi perlu segera dilakukan. Bila terjadi kemungkinan kanker telah menyebar kedalam kelenjar limfe pada fase 1b, ahli bedah dapat langsung mengambil kelenjar limfe disekitar uterus untuk pemeriksaan patologik.

Operasi radikal trachelectomy dapat dilakukan melalui abdominal atau vaginal, mana yang lebih baik masih dalam perdebatan. Trachelectomy abdominal dengan pangambilan limfadenektomi biasanya memerlukan dua atau tiga hari mondok di rumah sakit, dan kebanyakan wanita dapat cepat sembuh (sekitar 6 minggu). Biasanya dianjurkan untuk menunggu paling cepat satu tahun untuk mendapatkan kehamilan sejak operasi tersebut dilakukan. Penyakit kanker serviks tidak akan kambuh lagi bila sel kanker telah benar-benar bersih setelah trachelectomy, pasien dianjurkan untuk melakukan pencegahan dengan pemeriksaan secara teratur termasuk pemeriksaan Pap smear/colposcopy, dan dilakukan biopsi pada daerah bawah uterin untuk mencegah terjadinya infeksi HPV yang baru. Pada stadium awal (IAB1 dan IIA ukuran kurang dari 4 cm) dapat dilakukan operasi histerektomi dengan pengambilan kelenjar limfe atau terapi radiasi. Terapi radiasi diberikan dengan sinar eksternal radioterapi pada daerah pinggul, dan juga dilakukan penyinaran internal ("brachytherapy"). Pasien yang mempunyai resiko tinggi pada pemeriksaan patologi dapat diberi pengobatan radiasi dengan disertai atau tidak disertai khemoterapi untuk mengurangi kekambuhan penyakit. Fase/stadium awal tumor yang besar (IB2 dan IIA ukuran lebih dari 4 cm) dapat dilakukan terapi radiasi dan "cisplatin-based chemotherapy", histerektomi, atau terapi cisplatin diikuti dengan histerektomi. Pada tumor stadium lanjut (IIB-IVA) diobati dengan radiasi dan cisplatin-based chemotherapy. Pengobatan kombinasi tersebut mempunyai efek samping neutropenia, anemia, dan trombositopenia.

Kanker prostat

Kanker prostat adalah bentuk kanker yang berkembang pada jaringan prostat, suatu kelenjar yang terletak dalam sistem reproduksi pria. Kebanyakan kanker prostat tumbuh dengan lambat, tetapi pada beberapa kasus terjadi kanker prostat yang agresif. Sel kanker dapat menyebar bermetastasis ke berbagai organ tubuh, terutama pada jaringan tulang dan nodus limfatikus. Kanker ini menyebabkan rasa sakit, sulit untuk buang air kecil, gangguan seksual atau disfungsi ereksi, gejala lain dapat terjadi pada fase yang lanjut. Kanker prostat banyak terjadi pada pria di Amerika dan Eropa, di Asia Selatan dan Timur relatif jarang, tetapi kasusnya cenderung bervariasi. Kanker prostat cenderung terjadi pada pria umur lebih dari 50 tahunan dan kanker ini merupakan kanker yang sering banyak ditemukan pada pria diseluruh dunia diantara jenis kanker lainnya. Banyak kasus kanker prostat tidak menimbulkan gejala, sehingga tidak dilakukan terapi, dan hal inilah yang dapat menyebabkan kematian. Hal ini karena kanker prostat lambat untuk berkembang pada kebanyakan kasus, sehingga pada waktu orang menjadi tua sampai dia mati karena penyebab lain, kanker ini tidak terdeteksi. Sekitar 2/3 dari kasus kanker prostat tumbuh sangat lambat, dan sepertiga lainnya merupakan kanker prostat yang agresif. Banyak faktor lain seperti keturunan/genetik dan diet diduga penyebab terjadinya kanker prostat



Gambar 9.6. Posisi kelenjar prostat (kiri) dan terjadinya kanker prostat yang menekan saluran kencing (kanan)

Terjadinya kanker prostat dapat terdiferensiasi dengan gejala, dengan pemeriksaan secara fisik, uji “prostate specific antigen” (PSA), atau dengan biopsi. Ada beberapa kontroversi mengenai uji PSA mengenai uji skrining tersebut, kanker prostat yang dicurigai positif bila dilakukan dengan biopsi dan diperiksa dibawah mikroskop. Uji lainnya seperti CT scan dan skaning tulang, dapat menunjukkan adanya kanker prostat yang telah menyebar. Beberapa pengobatan untuk kanker prostat adalah dengan operasi, radiasi, dan proton terapi. Pengobatan cara lain yaitu terapi hormon, kemoterapi, “cryosurgery”, dan “High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) juga dapat dilakukan, bergantung pada rencana pemeriksaan klinik dan solusinya. Kondisi umur dan kesehatan penderita, terjadinya metastasis, dan respon pasien pada pengobatan awal penting sebagai pertimbangan untuk pengobatan terhadap penyakit ini.

Etiologi

Penyebab yang spesifik kanker prostat sampai sekarang belum jelas, faktor resiko yang sangat mungkin adalah faktor usia dan riwayat keluarga. Kanker prostat sangat jarang ditemukan pada pria usia dibawah 45 tahun, tetapi menjadi lebih sering pada usia yang semakin tua, rata-rata umur penderita adalah sekitar usia 70 tahunan. Kebanyakan pria tidak mengetahui bahwa dia menderita kanker prostat. Hasil penelitian dengan bedah mayat di China, German, Israel, Jamaika dan Uganda melaporkan bahwa pria yang meninggal pada usia 50 an ternyata menderita kanker prostat sekitar 30%, dan pada umur 70 an menderita kanker prostat sekitar 80%. Pria yang mempunyai ayah/keluarga menderita kanker prostat akan mempunyai resiko dua kali lebih besar daripada pria yang dalam keluarganya tidak ada yang menderita kanker prostat. Resiko ini lebih besar pengaruhnya pada pria yang saudaranya menderita kanker daripada ayahnya yang menderita kanker prostat. Di Amerika tahun 2005, dilaporkan bahwa sekitar 230.000 penderita kanker prostat baru dan 30.000 diantaranya meninggal karena kanker tersebut. Pria yang mempunyai gejala tekanan darah tinggi cenderung menderita kanker prostat. Pada tahun 2010 ditemukan kanker prostat sering diawali terjadinya pada sel basal.

Latar belakang genetik diduga merupakan penyebab timbulnya kanker prostat, hal ini diduga erat hubungannya dengan ras, famili, dan gen spesifik varian. Pria yang mempunyai salah satu saudaranya menderita kanker prostat mempunyai resiko dua kalinya menderita kanker, sedangkan bila mempunyai dua saudara menderita kanker prostat kemungkinannya lima kali menderita kanker prostat bila dibandingkan dengan yang tidak mempunyai saudara menderita kanker. Di Amerika , kanker prostat sering menyerang pria kulit hitam daripada kulit putih atau pria Hispanik, dan sering menyebabkan kematian pada pria kulit hitam. Lebih dari satu gen terlibat dalam terjadinya kanker prostat, banyak gen yang berbeda diduga penyebab kanker prostat. Mutasi pada gen BRCA 1 dan BRCA 2 adalah faktor resiko untuk kanker ovarium dan kanker payudara pada wanita juga berimplikasi pada kanker prostat. Gen lain yang juga berhubungan dengan kanker prostat adalah “Hereditary Prostate cancer gen 1”(HPC1), yang merupakan reseptor androgen dan vitamin D. Gen “TMPRSS2-ETS gen family fusion”, terutama TNPRSS2-ERG atau TMPRSS2-ETV1/4, adalah pemicu pertumbuhan sel kanker. Hilangnya gen supresor pada prostat karsinogenesis adalah pada lokasi kromosom 8p, 10q, 13q, dan 16q. Mutasi pada P53 pada prostat primer kanker relatif kecil dan sering terlihat pada tumor yang bermetastasis, P53 yang bermutasi merupakan penyebab kejadian yang lambat pada perkembangan kanker prostat. Gen tumor supresor yang

lain adalah kemungkinan yang ada pada kanker prostat yaitu gen PTEN dan KAI1. Sampai sekitar 70% pria yang menderita kanker prostat kehilangan kopi dari gen PTEN pada saat didiagnosis, dan kehilangan zat E-cadherin dan CD44 juga dapat terjadi.

Pada hasil penelitian epidemiologi kanker prostat dilaporkan bahwa diet dengan mengkonsumsi vitamin B6, selenium, vitamin E, lycopene dan makanan dari kedelai dapat mengurangi resiko terjadinya kanker prostat. Lycopene zat makanan yang terdapat dalam tomat dapat mengurangi resiko kanker prostat, sedangkan kandungan vitamin D yang rendah dalam darah dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker prostat. Selenium dapat menurunkan resiko terjadinya kanker prostat karena Se dapat mencegah proliferasi sel yang berlebihan. Pada hasil laporan penelitian tahun 2002 menunjukkan bahwa suplemen mineral Se setiap hari dapat mencegah timbulnya kasus kanker prostat. Pria yang mengkonsumsi sayuran cauliflower, brokoli, dan beberapa jenis sayuran lain lebih dari satu kali seminggu dapat mengurangi resiko terjadinya kanker prostat sampai 40% daripada pria yang tidak mengkonsumsi sayuran tersebut. Karena sayuran tersebut mengandung fitokimia “indol-3-carbinol” dan “diindolylmethane” yang mempunyai efek antiandrogenik dan imunomodulator. Tetapi sebaliknya pria yang mengkonsumsi suplemen asam folat dapat meningkatkan kejadian kanker prostat, asam folat yang dikonsumsi tiap hari sekitar 1 mg mempunyai resiko tiga kali untuk menderita kanker prostat daripada orang yang tidak mengkonsumsinya. Folat sendiri berperan penting dalam mempengaruhi terjadinya kanker prostat dan suplemen asam folat mempunyai efek berbeda dengan folat yang secara alamiah berada dalam makanan. Suplemen bentuk asam folat sudah tersedia dalam tubuh secara alami daripada bentuk folat tersendiri yang diperoleh dari bahan makanan. Aktivitas enzim folat hydrolase erat hubungannya dengan antigen spesifik dari prostat. Suatu penelitian di Swedia melaporkan bahwa status folat tidak dapat memproteksi terjadinya kanker prostat, bahkan asam folat dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker prostat sampai tiga kali. Konsumsi alkohol juga dapat meningkatkan kejadian prostat kanker, karena alkohol berinteraksi dengan metabolisme folat, dimana asupan folat yang rendah disertai dengan asupan alkohol yang tinggi dapat meningkatkan kejadian kanker prostat lebih besar dibandingkan dengan asupan masing-masing zat tersebut. Kelenjar prostat banyak mengandung zink, sehingga zink sangat berperan terhadap timbulnya kanker prostat. Hasil penelitian melaporkan bahwa pria yang mengkonsumsi 100 mgZn/ hari dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker prostat sampai dua kali lipat.

Gejala

Pada awal terjadinya kanker prostat biasanya tidak menunjukkan gejala, walaupun pada uji rutin PSA terlihat adanya hasil meningkat secara positif. Kadang kanker prostat menimbulkan gejala yaitu: kencing lebih sering, ingin sering kencing pada malam hari, kesulitan mengeluarkan air kencing pada saat mulai kencing, air kencing bercampur darah, dan rasa sakit pada saat kencing. Kanker prostat erat hubungannya dengan disfungsi urinasi disebabkan karena kelenjar prostat yang terletak mengelilingi saluran kencing/urethra. Perubahan dalam kelenjar tersebut secara langsung akan mempengaruhi fungsi urethra dalam menyalurkan air kencing. Karena vas-deferen menampung cairan seminalis menyalurkan ke dalam urethra prostat dan sekresi dari kelenjar prostat sendiri termasuk dalam cairan semen, maka kanker prostat dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi seksual termasuk gangguan ereksi dan rasa sakit pada saat ejakulasi.

Kanker prostat yang sudah mengalami fase lanjut dapat menyebar pada bagian lain dari tubuh sehingga menyebabkan terjadinya gejala tambahan. Yang paling sering gejala yang

timbul adalah rasa sakit pada tulang, sakit pada tulang belakang, pelvis atau iga. Penyebaran kanker pada bagian lain tulang adalah pada tulang paha bagian atas, sedangkan pada tulang belakang dapat menekan sumsum tulang belakang yang dapat mengakibatkan kelelahan dan kesulitan urinasi serta buang air besar.



Gambar 9.7. Prostat yang membesar menekan urethra (kiri), kanker prostat dilihat secara visual setelah diambil (tengah), gambaran histologi kanker prostat (kanan).

Penanganan dan pengobatan

Penanganan kanker prostat meliputi “active surveillance” yaitu memonitor pertumbuhan tumor dan gejala yang ditimbulkannya, operasi (prostatectomy radikal), radio--terapi termasuk brachyterapi (prostat brachytherapy) dan radioterapi eksternal, “high-intensif ultrasound (HIFU), khemoterapy, oral khemoterapi (Temozolomide/TMZ), cryosurgery, terapi hormon atau terapi kombinasi. Terapi model yang mana yang sesuai untuk terapi kanker prostat tersebut sangat bergantung pada fase dari penyakit, skore Gleason, dan tingkatan hasil dari uji PSA. Disamping itu faktor umur sangat penting untuk pertimbangan, juga kondisi kesehatan pasien. Karena efek samping dari terapi mempertimbangkan gejala seperti disfungsi ereksi dan kesulitan urinasi maka perlakuan pengobatan perlu difokuskan pada kondisi tersebut. Pasien kanker prostat sangat dianjurkan untuk selalu berkomunikasi dengan dokter yang merawatnya untuk mengatur pilihan pengobatannya. Bila kanker telah menyebar ke daerah sekitarnya maka metode pengobatannya harus segera dirubah, maka semua dokter yang merawat kanker prostat menggunakan variasi pengobatan berdasarkan kemungkinan terjadinya penyebaran kanker tersebut. Pengobatan dengan pemberian hormon dan khemoterapi sering dilakukan sebagai alternatif berikutnya bila kanker telah menyebar kelain jaringan. Tetapi beberapa pengecualian dilakukan bahwa terapi radiasi dilakukan bila kanker telah berlanjut sedangkan terapi hormon dilakukan pada saat kanker mulai tumbuh.

Kanker kolon-rektal

Kanker kolorektal atau juga disebut kanker kolon adalah kanker yang tumbuh dalam kolon, rektum dan appendix, dilaporkan menyebabkan kematian sekitar 65.000 per tahun diseluruh dunia. Kanker ini sering dijumpai pada urutan nomer empat diantara jenis kanker lainnya di Amerika dan penyebab kematian nomer tiga di Eropa. Kanker yang berbentuk jamur ini tumbuh dari kanker polip adenoma didalam kolon, tetapi kadang berkembang menjadi malignan setelah beberapa lama. Lokasi kanker biasanya terdiagnosis melalui kolonoskopi. Kanker yang invasiv yang terlihat dalam dinding kolon (TNM fase I dan II) dapat disembuhkan dengan operasi. Bila dibiarkan kanker akan menyebar ke kelenjar limfe (fase III), dimana fase ini juga dapat diobati dengan operasi dan khemoterapi. Kanker yang bermetastasis ke lokasi yang lebih jauh (fase IV) biasanya sulit disembuhkan, walaupun dengan pengobatan khemoterapi mungkin dapat disembuhkan, begitu pula dengan cara

radiasi. Pada tingkat seluler dan molekuler, kanker kolon rektal dimulai dari jalur “Wnt signal”. Pada waktu Wnt melekat pada reseptor sel, ikatan tersebut membentuk ikatan rantai molekuler yang berakhir dengan gerakan β -catenin masuk kedalam nukleus dan mengaktifkan DNA gen. Pada kanker kolon-rektal ini gen sepanjang untai rantai tersebut rusak.



Gambar 9.8. Posisi kolon dan rektum dalam abdomen (kiri), kanker polip adenoma (tengah), dan kanker kolorektal (kanan).

Etiologi

Berbagai resiko yang diduga menyebabkan terjadinya penyakit kanker kolorektal adalah: umur, adanya polip pada kolon, riwayat individu, keturunan keluarga, kebiasaan merokok, diet, kebiasaan minum alkohol dan beberapa faktor lainnya.

- Umur: Resiko berkembangnya penyakit kanker kolorektal meningkat dengan bertambahnya umur. Kebanyakan kasus terjadi pada umur 60 dan 70 an, sedangkan kasus dibawah umur 50 an jarang terjadi kecuali mempunyai riwayat keluarga yang menderita kanker lebih awal.
- Adanya polip pada kolon: terutama adanya polip adenomatus mempunyai resiko terjadinya kanker kolon. Pengambilan polip pada kolon pada saat dilakukan kolonoskopi mengurangi resiko terjadinya kanker kolon.
- Sejarah kanker pada individu: Seseorang yang sebelumnya terdiagnosis dan telah diobati kanker kolon mempunyai resiko terjadinya kanker kolon dikemudian hari. Wanita yang mempunyai kanker pada ovarium, uterus atau payudara mempunyai resiko tinggi terjadinya kanker kolorektal.
- Riwayat keturunan: seseorang yang mempunyai riwayat keluarga, terutama keluarga dekat menderita kanker tersebut pada umur sekitar 55 tahun akan menderita kanker kolon. Juga pada riwayat keluarga menderita polip “familial adenomatous polyposis”/ (FAP) karier, mempunyai resiko mendekati 100% berkembang menjadi kolorektal bila tidak segera dioperasi. Begitu juga riwayat “hereditary nonpolyposis colorectal cancer” (HNPCC) atau Lynch syndrom dan Gardner syndrom.
- Kebiasaan merokok: Perokok mempunyai resiko menderita kanker kolorektol yang menyebabkan kematian daripada tidak perokok. Masyarakat kanker Amerika melaporkan bahwa wanita perokok beresiko 40% meninggal karena menderita kanker kolorektal daripada non-perokok. Sedangkan pria lebih dari 30%

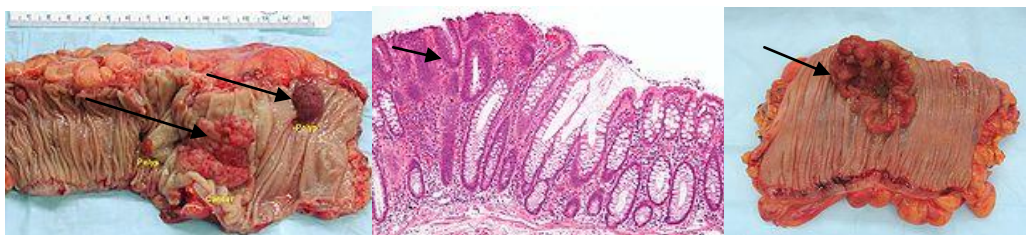
meningkatkan kematian karena kanker kolorektal dari pada pria yang tidak merokok.

- Diet: Hasil penelitian melaporkan bahwa kebiasaan makan daging merah (daging sapi, kambing dan ruminansia lainnya) dan sedikit/kurang mengkonsumsi buah segar, sayuran, daging ayam dan ikan meningkatkan resiko menderita kanker kolorektal. Tetapi dugaan tersebut masih menjadikan polemik.
- Asam lithocholic: asam lithocholic adalah asam empedu yang bertindak serupa detergen untuk melarutkan lemak sehingga mudah diserap. Zat tersebut dibuat dari asam chenodeoxycholic oleh bakteri dalam kolon. Bahan tersebut diimplikasikan sebagai bahan yang karsinogenik baik pada manusia maupun hewan.
- Kurang olahraga: individu yang berolahraga teratur beresiko rendah terhadap kanker kolorektal.
- Infeksi virus: infeksi virus terutama virus HPV erat hubungannya dengan kanker kolorektal
- Faktor lingkungan: Individu yang tinggal dan bekerja di daerah industri meningkatkan resiko menderita kanker kolorektal
- Dan berbagai penyebab lain termasuk pengaruh hormon.

Gejala dan diagnosis

Gejala kanker kolorektal bergantung pada lokasi dari tumor tersebut dalam saluran pencernaan, dan apakah sudah mengalami metastasis. Gejala yang terjadi dibagi menurut timbulnya tumor yaitu: lokal, konstitusional dan metastasis. Gejala lokal tumor timbul pada daerah dekat anus ditandai dengan terjadinya konstipasi atau sebaliknya diaree, dan rasa yang tidak nyaman karena buang air besar terasa tidak tuntas dan tertahan (kejang rektum) dan terlihat feces mengecil hal ini adalah ciri khas dari kanker rektum. Terjadi perdarahan pada bagian bawah saluran cerna, dengan terlihat adanya feces bercampur darah segar dan bercampur mukus/lendir. Bila feces terlihat warna darah yang hitam maka perdarahan berlokasi pada saluran cerna bagian atas yaitu adanya ulser pada daerah duodenum, tetapi kadang pada kanker kolorektal hal tersebut terjadi pada ujung atas dari usus besar (kolon). Bila kanker cukup besar mengisi lumen kolon dapat menyebabkan penyumbatan kolon. Kondisi tersebut terdiferensiasi dengan adanya konstipasi, sakit perut, kejang perut dan muntah. Kondisi tersebut kadang menyebabkan kolon membesar dan menyebabkan robek dan menyebabkan radang peritonium (peritonitis). Tumor yang besar menyebabkan penekanan pada bagian kiri ureter dan menyebabkan hydronephrosis. Kanker kolorektal menjadi jelas efek lokalnya pada saat penyakit bertambah parah. Tumor yang besar menjadi lebih nyata dan terasa pada daerah abdomen, dan dokter dapat menyatakan positif pada saat dilakukan pemeriksaan dengan palpasi.

Pada fase konstitusional, tumor menyebabkan perdarahan, sehingga mengakibatkan defisiensi besi (Fe), yang menyebabkan rasa kelelahan (fatigue), palpitasi dan terlihat keputihan. Kanker kolorektal juga dapat menyebabkan bobot badan menurun, yang pada umumnya disebabkan karena kehilangan nafsu makan.



Gambar 9.10. Gambaran dari polip pada kolon (kiri), gambaran histologi polip (tengah) dan yang dapat berkembang menjadi kanker kolorektal(kanan)

Fase dari kanker kolon di peringkat menurut perkiraan jumlah penetrasi dari kanker. Peringkat fase tersebut diperlukan untuk diagnosis dan tujuan penelitian, dan menentukan tindakan pengobatannya. Stadium kanker kolorektal bergantung pada perkembangan invasi lokal dari kanker, pengaruh terhadap kelenjar limfe dan keparahan metastasis. Stadium tersebut baru dapat ditentukan setelah dilakukan hasil operasi dan laporan pemeriksaan patologik. Penentuan stadium/fase tersebut dapat dilakukan juga sebelum operasi yaitu dengan jalan pemeriksaan ultrasonik endoskopi, yaitu meliputi: ultrasonik abdominal, citi scan(CT), scanning PET dan beberapa pemeriksaan imaging lainnya. Sistem untuk penentuan stadium dari kanker kolorektal telah dilakukan oleh komite kanker di Amerika “American Joint Committe Cancer (AJCC) berdasarkan “Tumor Nodes Metastases” (TNM), dimana sistem ini ada tiga kategori. Huruf T menyatakan bahwa kanker telah ber invasi pada dinding intestinum, N: derajat sampai sejauh mana kelenjar limfe terpengaruh, dan M: derajat metastasis. Tingkat keparahan dari setiap stadium diberi angka I, II, III, IV diperoleh dari nilai kelompok TNM berdasarkan prognosis (ramalan penyakit), angka yang lebih tinggi menunjukkan kanker telah berkembang dan lebih parah dan sulit ditangani.

Stadium AJCC	Stadium TNM	Kriteria stadium TNM untuk kanker kolon
Fase 0	Tis N0 M0	Tis: Kanker- <i>in-situ</i> , terbatas pada mukosa
Fase I	T1 N0 M0	T1: Tumor invasi ke submucosa
Fase I	T2 N0 M0	T2: Tumor invasi ke muscularis propria
Fase II-A	T3 N0 M0	T3: Tumor invasi ke subserosa atau dibawahnya (tanba melibatkan organ lain)
Fase II-B	T4 N0 M0	T4: Tumor invasi ke organ di dekatnya atau terjadi perforasi/robek pada peritoneum
Fase III-A	T1-2 N1 M0	N1: Metastasis kedalam 1 sampai 3 kelenjar limfe didekatnya T1 atau T2.
Fase III-B	T3-4 N1 M0	N1: Metastasis ke 1 sampai 3 regional kelenjar limfe. T3 / T4.
Fase III-C	any T, N2 M0	N2: Metastasis ke lebih dari 4 regional kelenj. limfe. Any T.
Fase IV	any T, any N, M1	M1: metastases ke lain organ. Any T, any N.

Penanganan dan pengobatan

Pengobatan kanker kolorektal bergantung pada fase atau stadium dari penyakit, pada stadium awal dengan sedikit menyebar biasanya mudah disembuhkan. Tetapi bila kanker terdeteksi pada stadium lanjut dan sudah metastasis pengobatan sulit dilakukan. Operasi kanker adalah pengobatan yang utama pada kanker kolorektal atau terapi radiasi mungkin dianjurkan bergantung pada faktor kondisi pasien atau faktor medis lainnya. Karena kanker biasanya berefek pada individu berumur sudah lanjut, maka perlu diperiksa sudah fase sejauh mana kanker tersebut berkembang, pengobatan perlu dipertimbangkan untuk dilakukan terutama perlakuan operasi.

Perlakuan operasi dapat dikategorikan menurut tujuannya yaitu: “curative”, “paliative”, “bypass”, “fecal inversion”, atau “open-and-close”. Operasi curative dapat dilakukan jika

tumor masih terlokalisir. Pada fase kanker yang paling awal, polip dibuka dan diambil dinamakan polipektomi yang dilakukan pada saat pemeriksaan kolonoskopi. Pada kanker kolon yang telah berlanjut diperlukan operasi untuk mengambil kolon yang mengandung tumor pada tepi yang tepat dan memblok lokasi yang memungkinkan masih berefek dan juga kelenjar limfe yang berhubungan untuk mencegah terjadinya tumor rekoveri/kambuh (colectomy). Bila memungkinkan kolon yang tersisa dibuatkan lubang keluar supaya kolon masih dapat berfungsi. Pada kasus metastasis yang multipel, paliatif (non-kuratif) seksi ulang (resection/irisan) pada tumor pertama masih perlu dilakukan untuk mengurangi gejala sakit karena adanya perdarahan, invasi dan efek katabolisme. Pembedahan dengan mengisolasi metastasis pada liver, juga sering dapat dilakukan mungkin dapat memperbaiki kondisi pada pasien tertentu; disamping itu peningkatan khemoterapi pada sejumlah pasien yang mengalami pembedahan pengambilan sebagian hati yang terkena kanker untuk mengisolasi metastasis kanker. Bila tumor sudah menginvasi jaringan yang vital pengambilan secara excisi akan sulit, ahli bedah lebih memilih melakukan bypass tumor (ileotransvers bypass) atau melakukan diversifikasi fecal proximal melalui stoma(lubang yang dibuat/biasanya daerah abdomen). Pada kasus yang paling buruk dilakukan operasi bedah “open-and-close”, Bilamana ahli bedah menemukan tumor yang parah dimana usus kecil/halus sudah terkena maka pembedahan laparaskopi kemungkinan operasi yang susah dihindari. Pembedahan kolorektal dengan metoda tersebut menyebabkan banyak komplikasi:

- Infeksi pada luka dan kemungkinan terjadi hernia
- Robeknya lubang buatan/anastomosis dapat menimbulkan abses/borok atau bentuk fistula dan peritonitis
- Perdarahan disertai hematoma atau tidak
- Adhesi atau perlekatan dinding usus yang menyebabkan obstruksi/penyumbatan saluran usus.
- Terjadinya luka pada jaringan sekitarnya seperti usus halus, ureter, limpa atau kantung kencing.
- Terjadinya komplikasi seperti infark miokard, pneumonia, aritmia, pulmonari embolisme dsb.

Pengobatan dengan khemoterapi dilakukan untuk mengurangi perkembangan metastasis, mengecilkan ukuran tumor atau memperlambat pertumbuhan tumor. Pengobatan khemoterapi sering diberikan setelah dilakukan operasi pembedahan(adjuvan), sebelum pembedahan(neo-adjuvan), dan awal terapi (paliatif). Beberapa pengobatan setelah pembedahan telah diuji dan hasilnya dapat mengurangi angka kematian dan hal tersebut telah dibuktikan oleh “US FDA”. Pada kanker kolon, khemoterapi setelah pembedahan biasanya hanya diberikan kanker yang telah menyebar ke kelenjar limfe(stadium III).

- **Adjuvant** khemotherapy(setelah pembedahan).
 - 5-fluorouracil (5-FU) atau Capecitabine (Xeloda)
 - Leucovorin (LV, Folinic Acid)
 - Oxaliplatin (Eloxatin)
- Khemoterapi untuk penyakit **metastatik**, sering digunakan sebagai “first line” chemotherapy regimes dengan kombinasi infus 5-fluorouracil, leucovorin, dan oxaliplatin (FOLFOX) dengan bevacizumab atau infus 5-fluorouracil, leucovorin, dan irinotecan (FOLFIRI) dengan bevacizumab atau obat khemoterapi yang sama dikombinasi dengan cetuximab KRAS untuk tumor tipe wild.
 - 5-fluorouracil (5-FU) or Capecitabine

- UFT or Tegafur-uracil
- Leucovorin (LV, Folinic Acid)
- Irinotecan (Camptosar)
- Oxaliplatin (Eloxatin)
- Bevacizumab (Avastin)
- Cetuximab (Erbix)
- Panitumumab (Vectibix)

Pada pertemuan “the American Society of Clinical Oncology” tahun 2008, beberapa peneliti melaporkan bahwa kanker kolorektal yang telah bermutasi pada gen KRAS tidak merespon terhadap terapi tertentu, yang diharapkan menghambat “epidermal growth factor receptor” (EGFR), obat tersebut adalah Erbitux (cetuximab) and Vectibix (panitumumab). Oleh sebab itu pasien harus dites dulu mengenai adanya gen KRAS tersebut sebelum diberi obat.

Terapi radiasi tidak digunakan secara rutin pada kanker kolon, karena dapat menyebabkan enteritis radiasi dan sulit menentukan target yang spesifik pada kolon. Terapi radiasi hanya sering digunakan untuk kanker rektum, karena rektum lokasinya sedikit terpisah dengan organ pencernaan lainnya (usus, kolon dsb). Terapi dengan metoda sistem imun (imunoterapi) dan vaksin kanker juga dapat digunakan tetapi hal tersebut masih dalam taraf penelitian. Di Amerika dilaporkan bahwa kanker telah bermetastasis sampai di hati pada saat didiagnosis mencapai lebih dari 20% pasien kanker kolorektal. Pada saat dilakukan pemeriksaan dengan CT atau MRI, ultrasound, dan langsung dilakukan palpasi kanker sudah mencapai stadium IV. Lesi pada lobus kanan dari hati dapat dilakukan operasi pengangkatan (hepatectomy), sedangkan lesi kecil pada daerah sentral kiri lobus juga kadang dapat diambil menurut prosedur segmen anatomi. Sedangkan pada lesi yang besar pada lobus kiri hati pembedahan dilakukan dengan prosedur “trisegmentectomy”. Lesi yang tidak memungkinkan untuk operasi pengangkatan dapat dicoba dengan pengobatan “radio-frequency ablation” (RFA), cryoblation dan chemoembolization.

Leukemia

Leukemia berasal dari kata Yunani yang artinya darah putih adalah kanker darah atau sumsum tulang yang terciri dengan ketidak-normalan jumlah sel darah putih dan penyakit ini juga dinamakan hematologik neoplasma. Pada tahun 2000, dilaporkan sekitar 256.000 anak dan orang dewasa menderita leukemia dan 209.000 diantaranya meninggal dunia. Sekitar 90% dari semua penderita leukemia terdiagnosis pada orang dewasa.

Etiologi

Sampai sekarang penyebab terjadinya leukemia belum diketahui secara pasti. Beberapa kasus bukanlah merupakan penyebab umum yang pasti dan setiap orang berbeda dugaan penyebabnya. Berbeda jenis leukemia cenderung berbeda penyebab terjadinya. Seperti halnya jenis kanker lainnya, leukemia disebabkan terjadinya mutasi pada DNA somatik. Mutasi pada DNA tertentu menyebabkan terjadinya leukemia yang disebabkan oleh terjadinya aktivasi onkogen atau deaktivasi gen tumor supresor dan terganggunya pengaturan program kematian sel (apoptosis). Mutasi tersebut mungkin terjadi secara spontan atau karena pengaruh radiasi atau paparan substansi karsinogen dan erat hubungannya dengan faktor genetik. Diantara penderita leukemia pada orang dewasa disebabkan karena pengaruh radiasi ion, paparan bahan kimia misalnya benzen dan agen kemoterapi alkyl untuk pengobatan malignan

sebelumnya. Beberapa jenis virus juga ada hubungannya dengan leukemia, pada hewan coba mencit dan hewan coba lainnya dengan infeksi retrovirus ada hubungannya dengan kejadian penyakit leukemia. Pada manusia retrovirus yang teridentifikasi bahwa “Human T-lymphotropic virus” atau HTLV-1, diketahui sebagai penyebab “adult T-cell leukemia”. Beberapa individu mempunyai predisposisi terjadinya leukemia secara genetik, kejadian predisposisi ini dapat ditelusuri dari riwayat keluarga dan saudara kembar. Penderita leukemia mungkin mempunyai gen tunggal atau gen multipel penyebab leukemia, jenis leukemia mungkin bisa sama atau dapat juga jenis leukemia yang lain. Pada kelainan genetik tersebut, individu yang mempunyai kromosom defek atau kelainan genetik tertentu mempunyai resiko yang lebih besar terhadap leukemia. Misalnya seseorang dengan gejala “down syndrome” mempunyai resiko tinggi terhadap leukemia akut.

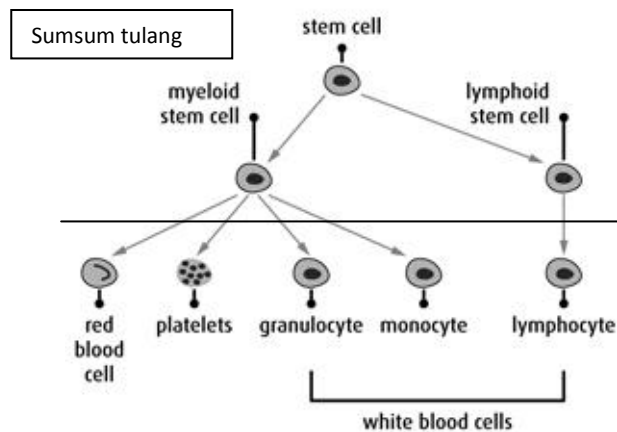
Diagnosis dan Gejala

Diagnosis leukemia biasanya berdasarkan pada pemeriksaan darah komplit dan pemeriksaan sumsum tulang setelah timbulnya gejala. Pemeriksaan biopsi pada kelenjar limfe merupakan diagnosis yang baik untuk menentukan jenis/tipe leukemia. Setelah uji diagnosis tersebut perlu juga dilakukan uji kimia darah untuk mengetahui kerusakan pada hati dan ginjal atau efek terhadap kemoterapi yang telah dilakukan pada pasien. Bila terjadi kerusakan/gangguan yang terlihat karena leukemia, dokter menggunakan diagnosis dengan X-ray, MRI, atau ultrasound. Diagnosis tersebut akan dapat dengan jelas untuk melihat kerusakan jaringan yang terjadi pada bagian seperti tulang (X-ray), otak (MRI), atau ginjal, limpa dan hati (ultrasound). Sedangkan CT-scan jarang digunakan untuk melihat kerusakan kelenjar limfe dilokasi bawah iga. Disamping menggunakan metoda tersebut untuk mendiagnosis pasien menderita leukemia atau tidak belum dapat ditentukan, karena banyak gejala leukemia masih meragukan, tidak spesifik dan sering hampir menyerupai penyakit oleh sebab lain. Secara klinik dan patologi leukemia dibagi menjadi beberapa bentuk.

Pembagian pertama adalah leukemia bentuk akut dan kronis:

- Leukemia akut, ditandai dengan peningkatan jumlah sel darah merah yang belum matang(eritrosit berinti) dalam sirkulasi darah. Pengobatan harus segera dilakukan karena cepat terjadi akumulasi sel maligna yang akan cepat menyebar melalui cairan darah dan terdistribusi dalam jaringan tubuh. Leukemia akut ini sering terjadi pada anak.
- Leukemia kronis, ditandai dengan berlebihan sel darah merah yang relatif matang, tetapi jumlah leukosit dalam keadaan abnormal. Terciri dalam waktu bulan sampai tahunan penyakit terus berkembang dan sel leukosit diproduksi melebihi normal. Pada leukemia akut pengobatan harus segera dilakukan, tetapi pada leukemia kronis perlu dimonitor terlebih dahulu sebelum diobati untuk memaksimalkan efek dari pengobatan. Leukemia kronik banyak dijumpai pada orang yang lebih tua, tetapi secara teori dapat terjadi pada semua kelompok umur.

Penyakit leukemia juga dikelompokkan menurut jenis sel darah yang terkena, kelompok ini dibagi menjadi myeloid atau myelogenous leukemia dan lymphoid/lymphoblastic atau lymphocytic leukemia.

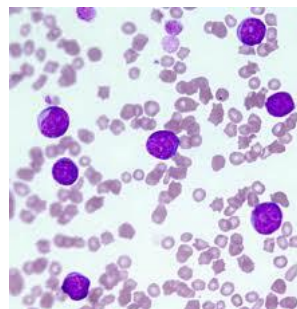


Gambar 9.11. Stem sel myeloid membentuk sel darah termasuk eritrosit dan stem sel lymfoid membentuk sel limfosit dimana kedua stem sel tersebut berada dalam sumsum tulang.

- Myeloid atau myelogenous leukemia, kanker terjadi juga dalam sumsum, dimana sel yang tumbuh seharusnya membentuk sel darah merah, leukosit dan platelet. Dalam kondisi kanker sel-sel tersebut terjadi over produksi.
- Lymphoblastic atau lymphocytic leukemia, kanker terjadi dalam sumsum tulang, dimana sel leukosit secara normal akan berfungsi dalam sistem kekebalan yaitu sel B. Dalam kondisi kanker sel B terjadi over produksi antibodi

Kombinasi dari kedua klasifikasi leukemia tersebut diatas (akut-kronis dan jenis sel) adalah merupakan empat kategori utama dari leukemia. Di dalam empat kategori utama tersebut ada beberapa kategori yang dimasukkan dalam sub-kategori yaitu:

- “Acute lymphoblastic leukemia” (ALL), adalah penyakit leukemia yang paling banyak dijumpai pada anak. Penyakit ini juga berefek pada orang dewasa, terutama yang berumur sekitar 65 tahun atau lebih. Standar pengobatan yang dilakukan adalah khemoterapi dan radiasi, kemungkinan kesembuhannya sekitar 85% pada anak dan 50% pada orang dewasa. Subtipe jenis leukemianya adalah: limfoblastik sel B-leukemia akut, limfoblastik sel T-leukemia akut, Burkitt’s leukemia dan bifenik akut leukemia.

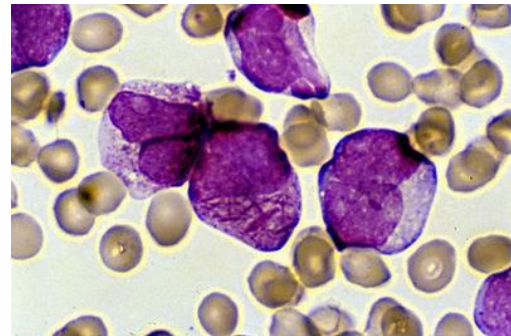
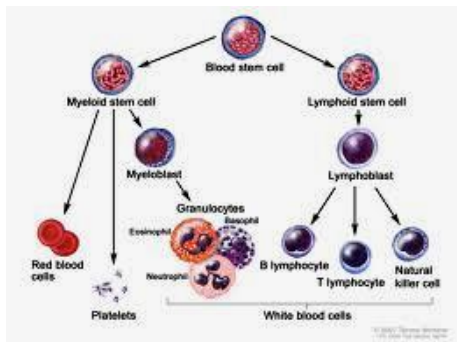


Gambar 9.12. Anak penderita ALL (kiri) dan gambaran ulas darahnya (kanan)

- “chronic lymphocytic leukemia” (CLL), sering menyerang pada orang dewasa umur diatas 55 tahun, walaupun kadang dapat terjadi pada orang yang lebih muda, tetapi hampir tidak pernah ditemukan pada anak. Diantara jenis kelamin duapertiga

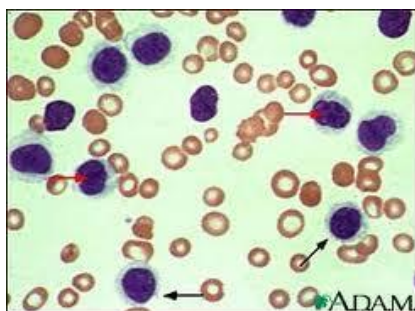
diantaranya banyak menyerang pria. Dalam jangka lima tahun penyakit diobati, sekitar 75% dapat hidup atau disembuhkan. Penyakit ini sulit dapat disembuhkan, tetapi ada beberapa cara pengobatan yang efektif. Satu sub tipe yang berbahaya dan agresif adalah leukemia prolifositik sel B.

- “acute myelogenous leukemia”(AML), Sering terjadi pada orang dewasa dan lebih sering pada pria. AML dapat diobati dengan khemoterapi, selama lima tahun berjalannya penyakit yang dapat selamat hanya sekitar 40%. Subtipe dari AML adalah: prolifositik leukemia akut, myeloblastik leukemia akut dan megakarioblastik leukemia akut.



Gambar 9.13.AML pada pria dewasa (kiri) dan gambaran darah prolifositik leukemia (kanan).

- “Chronic myelogenous leukemia” (CML), terutama terjadi pada orang dewasa, tetapi dapat juga terjadi pada anak walaupun jarang. Pengobatan dengan imatinib atau obat lainnya. Dalam waktu lima tahun berjalannya penyakit dapat sembuh sekitar 90%. Sub-tipe dari jenis leukemia ini adalah leukemia monositik kronik.
- “Hairy cell leukemia”(HCL), sekitar 80% terjadi pada orang dewasa pria, tidak ada laporan kejadiannya pada anak. HCL sulit disembuhkan tetapi mudah diobati. Dalam waktu 10 tahun persentase dari penderita dapat diselamatkan sekitar 96% sampai 100%



Gambar 9.14. Ulas darah tepi dari penderita hairy sel leukemia, terlihat sel limfosit besar berbulu(hairy) dan yang sedang membelah (panah merah).

- “T-cell prolymphocytic leukemia”(T-PLL) adalah tipe leukemia yang jarang ditemukan tetapi sangat agresif menyerang orang dewasa, dan pria lebih banyak ditemukan daripada wanita. Diantara jenis kanker tersebut yang sering ditemukan adalah leukemia sel-T yang matang. Hampir semua jenis leukemia, sel B selalu

terlibat. Leukemia jenis ini sulit diobati, dan harapan hidup dapat diukur dalam bulanan.

- “Large granular lymphocytic leukemia” dapat terjadi baik pada sel-T maupun sel NK. Seperti pada leukemia sel hairy, leukemia ini melibatkan sel B, leukemia jenis ini sangat jarang dan tidak agresif.
- “Adult T-cell leukemia” disebabkan oleh virus “Human T-lymphotropic virus” (HTLV), virus ini menyerupai HIV yaitu menginfeksi CD4+ sel-T limfosit dan bereplikasi dalam sel-T tersebut. Bedanya dengan HIV adalah virus ini tidak merusak sel-T. Selama HTLV hidup dalam sel maka virus ini menyebabkan kemampuan proliferasi sel-T berkembang secara abnormal.

Kerusakan sumsum tulang yang menyebabkan produksi sel yang berlebihan dari leukosit yang belum matang menyebabkan kekurangan sel platelet (sel fibrin) yang penting dalam proses pembekuan darah.



Gambar 9.15. Gejala petechiae dari penderita leukemia

Hal tersebut mengakibatkan penderita leukemia mengalami gejala perdarahan kecil-kecil dibawah kulit (petechiae) disebabkan kurangnya zat beku darah tersebut. Leukosit yang berperan untuk melawan penyakit terhambat atau tidak berfungsi, sehingga pasien mudah terserang penyakit. Karena daya tahan tubuh terhadap serangan penyakit menurun, maka penyakit yang mudah ditangkal dengan sistem pertahanan tubuh menjadi tidak bekerja sehingga pasien mudah sakit karena infeksi pada tonsil, sakit pada mulut, atau diaree, pneumonia atau infeksi dari bakteri oportunistik. Penyakit berlanjut dengan terjadinya penurunan jumlah sel darah merah yang mengakibatkan terjadinya anemia, sehingga mengalami sesak nafas (karena kurang oksigen yang dibawa eritrosit) dan keputihan pada kulit. Beberapa pasien mengalami gejala lain misalnya perasaan sakit, demam, kedinginan, berkeringat dingin di malam hari, adanya gejala menyerupai flu, atau rasa lemah yang sangat. Beberapa pasien lain mengalami mual rasa penuh pada perut karena pembesaran hati dan limpa gejala tersebut mengakibatkan penurunan bobot badan. Bila sel leukemia sudah menyerang ke dalam saraf otak, gejala yang terjadi adalah rasa sakit kepala (gejala neurologi). Semua gejala yang ditimbulkan oleh leukemia dapat menyebabkan gejala penyakit lain, maka untuk mendiagnosis secara tepat penyakit leukemia, harus diikuti dengan uji-uji medis lainnya.

Penanganan dan pengobatan

Hampir semua jenis leukemia diobati dengan obat khemoterapi, yang biasanya diberikan dalam bentuk kombinasi obat atau disebut multi-khemoterapi regimes. Beberapa cara juga dilakukan dengan radioterapi dan juga transplantasi sumsum tulang.

Penanganan leukemia ALL, difokuskan pada kontrol sumsum tulang dan penyakit sistemik, disamping itu pengobatan ditujukan untuk mencegah sel leukemia menyebar ke lokasi lain, terutama sistem saraf otak dengan pengecekan secara periodik sebulan sekali sumsum di daerah lumbal. Pada umumnya pengobatan ALL dibagi menjadi beberapa fase yaitu

- “induction chemotherapy” yaitu pengobatan untuk remisi sumsum tulang. Untuk orang dewasa standarnya adalah induksi dengan prednison, vincristine, dan obat anthracyclin, obat lain mungkin dapat ditambahkan misalnya L-asparaginase atau cyclophosphamide. Untuk anak dengan resiko rendah ALL, terapi standar terdiri dari 3 obat yaitu prednisone, L-asparaginase, dan vincristine pada bulan pertama pengobatan.
- “Consolidation therapy” atau “intensification therapy” bertujuan untuk mengeliminasi sisa-sisa sel leukemia. Ada banyak pendekatan dalam pengobatan leukemia pada anak, tetapi yang utama adalah pemberian obat dosis tinggi dalam beberapa bulan. Pasien dengan resiko rendah sampai medium penderita ALL diberi obat antimetabolit seperti methotrexate dan 6-mercaptopurine (6-MP). Pada penderita resiko tinggi diberi obat tersebut tetapi dengan dosis yang lebih tinggi dan ditambah beberapa obat tambahan.
- “CNS prophylaxis”, merupakan terapi pencegahan, untuk mencegah sel kanker menyebar ke otak dan sistem saraf pada pasien yang mempunyai resiko tinggi. Standar profilaksi termasuk radiasi pada kepala dan atau obat yang diberikan langsung diinjeksikan melalui tulang belakang.
- “Maintenance treatments”, diobati dengan obat khemoterapi untuk mencegah penyakit kambuh kembali. Terapi pemeliharaan ini biasanya diberi obat dengan dosis yang lebih rendah daripada dosis treatment, dan berlangsung sampai sekitar tiga tahun.
- “Allogeneic bone marrow transplantation”, obat transplatasi sumsum tulang/stem sel, merupakan obat alternatif yang diberikan pada pasien yang mempunyai resiko kambuh kembali sangat besar.

Pengobatan CLL berdasarkan atas stadium dan gejala yang timbul dari individu pasien. Beberapa kelompok penderita CLL menunjukkan derajat atau keparahan yang rendah, sehingga tidak memberikan keuntungan bila diobati. Pada individu pasien CLL yang mengalami komplikasi atau penyakit yang lebih parah memberikan respon lebih baik bila diobati. Sehingga pada umumnya indikasi untuk pengobatan CLL adalah sebagai berikut:

- Penurunan yang nyata kadar hemoglobin atau jumlah sel platelet
- Progresivitas penyakit pada stadium yang lanjut
- Rasa sakit yang sangat, terjadi pembengkakan kelenjar limfe atau organ limpa
- Peningkatan laju produksi sel limfosit.

Leukemia CLL sampai sekarang sulit diobati. Pengobatan primer dari CLL adalah khemoterapi kombinasi yaitu antara khemoterapi dengan chlorambucil atau cyclophosphamid, ditambah kortikosteroid seperti prednison atau prednisolon. Penggunaan kortikosteroid ditujukan untuk menghambat terjadinya reaksi penyakit autoimun, seperti imunohemolitik anemia atau imun mediated-trombositopenia. Pada kasus yang resisten pada obat tersebut, diberikan obat tunggal dengan obat nukleosida seperti fludarabine, pentostatin, atau cladribine mungkin hasilnya lebih bagus. Untuk pasien yang lebih muda pemberian allogenik atau autologous bone marrow transplantation merupakan pilihan yang baik.

Banyak obat anti kanker yang berbeda cukup efektif untuk pengobatan AML. Pengobatan terhadap leukemia AML cukup bervariasi bergantung pada umur pasien dan jenis sub-tipe dari AML. Secara keseluruhan pengobatan ditujukan untuk mengontrol perubahan pada sumsum tulang dan gejala sistemik yang timbul, disamping itu pengobatan yang spesifik ditujukan pada sistem saraf pusat bila menunjukkan adanya gejala pada lokasi tersebut. Pada umumnya hampir semua oncologist (ahli kanker) selalu menggunakan obat kombinasi pada awal masa pengobatan dan khemoterapi induksi. Kombinasi tersebut akan diperoleh keuntungan supaya terjadinya remisi penyakit dan menurunkan resiko resistensi penyakit. Pengobatan dengan metoda konsolidasi dan maintenance cenderung ditujukan untuk mencegah terjadinya kambuh kembali dari penyakit. Pengobatan konsolidasi merupakan pengobatan ulangan dari khemoterapi induksi dan ditambah dengan obat lain. Sebaliknya pengobatan maintenance diberikan obat dengan dosis rendah yang dilakukan selama terapi induksi.

Ada beberapa pilihan untuk pengobatan CML, tetapi standar perawatan untuk pasien yang baru didiagnosis adalah pengobatan imatinib (Gleevec). Bila dibandingkan dengan obat anti kanker pada umumnya, obat ini mempunyai lebih sedikit efek samping dan dapat diberikan secara per-oral di rumah. Pengobatan dengan obat tersebut, lebih dari 90% pasien dapat bertahan sampai lima tahun, sehingga CML menjadi kronik dan lebih mudah diatangani. Pada leukemia CML stadium lanjut atau stadium yang sudah sulit untuk dikontrol, dimana pasien tidak mempan diobati dengan imatinib, atau bila pasien ingin dapat sembuh permanen, maka pengobatan dengan allogeneic transplantasi sumsum tulang dapat dilakukan. Prosedur transplantasi ini harus dimulai dengan pengobatan dosis tinggi khemoterapi dan radiasi yang kemudian dilakukan infus sumsum tulang/stemsel dari donor yang cocok. Sekitar 30% dari pasien meninggal dengan prosedur ini.

Pada pasien penderita HCL dengan tidak menunjukkan gejala yang khas, biasanya tidak diberi obat dengan cepat. Pengobatan dilakukan dan diperlukan bila pasien menunjukkan gejala penurunan jumlah sel darah (misalnya jumlah neutrofil kurang dari normal), sering terjadi infeksi, memar yang tidak tahu sebabnya, anemia, kelemahan yang sangat, yang secara nyata mengganggu kesehatan pasien setiap hari. Pengobatan diberikan dengan obat cladribine yang diberikan tiap hari secara injeksi intravena dibawah kulit selama seminggu, atau diberi injeksi pentostatin intravena setiap empat minggu selama enam bulan. Pada kebanyakan kasus pengobatan tersebut dapat memperpanjang remisi penyakit. Pada kasus yang jarang dilakukan adalah dengan jalan splenectomy (pengambilan limpa), pengobatan ini tidak spesifik karena keberhasilannya lebih rendah daripada pemberian cladribine atau pentostatine.

Pada pasien leukemia prolymphocytic T-cell, yang merupakan leukemia yang jarang ditemukan tetapi sangat agresif dengan rata-rata harapan hidup hanya satu tahun, sehingga perlu cepat dilakukan pengobatan. Leukemia jenis ini sangat sulit untuk diobati, dan tidak merespon terhadap pengobatan khemoterapi. Banyak jenis pengobatan telah dicoba, tetapi hasil yang didapat sangat sedikit, obat yang telah dicoba adalah: analog purine (pentostatine, fludarabine, cladribine), chlorambucil, dan beberapa obat kombinasi khemoterapi {cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednison (CHOP), cyclophosphamid, vincristin, prednison (COP), vincristine, doxorubicin, prednisone, etoposide, cyclophosphamide, bleomycin (VAPEC-B)}. Suatu obat monoclonal antibody alemtuzumab (Campath) telah dicoba yang bertujuan untuk menyerang leukosit yang berlebihan menunjukkan hasil yang baik dibanding dengan obat lainnya. Disamping itu beberapa pasien yang juga menunjukkan hasil yang baik adalah dengan pengobatan transplantasi stem sel.

Pengobatan leukemia myelomonocytic juvenile, dilakukan dengan splenektomi, khemoterapi dan transplatasi sumsum tulang.

Multipel mieloma (MM)

“Multiple myeloma” bersifat maligna, yang terciptanya dengan meningkatnya proliferasi sel plasma yang merupakan limfosit sel B yang matang yang diproduksi oleh sumsum tulang dan berfungsi untuk memproduksi imunoglobulin yang diperlukan sebagai antibodi untuk melawan infeksi penyakit. Dengan meningkatnya produksi sel B maka akan meningkat pula sirkulasi imunoglobulin dalam peredaran darah. Peningkatan Ig tersebut akan berpotensi untuk berpengaruh pada banyak organ dalam tubuh.

Seperti diketahui bahwa struktur imunoglobulin ada rantai panjang (H) dan rantai pendek (L), dimana ada dua tipe rantai pendek (AKA Bence-Jones protein) yaitu:

1. rantai kappa
2. rantai lambda

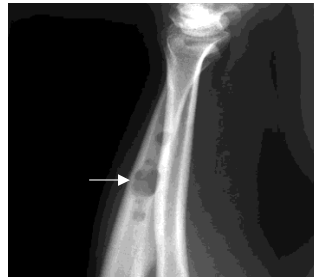
Pada kasus multipel mieloma (MM) ini banyak Ig terakumulasi dalam ginjal sehingga menyebabkan terjadinya kegagalan ginjal. Dengan demikian dengan mengukur protein Bence-Jones dalam urine akan dapat mendeteksi penderita MM ini.

a) Gejala Klinis

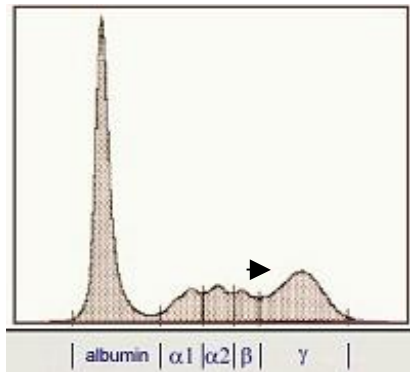
Penyakit MM ini sering menyerang orang pada usia lanjut, sering ditemukan pada umur sekitar 60 tahun. Gejala yang diderita adalah rasa nyeri pada tulang, tulang patah dan adanya infiltrasi sel tumor pada tulang sehingga menyebabkan tulang mengalami degradasi sehingga tulang menjadi mudah patah. Kelelahan yang sangat (fatigue) karena anemia, penurunan sel darah merah diganti oleh sel plasma yang diproduksi oleh sumsum tulang. Peka terhadap penyakit infeksi dan mengalami defisiensi imunoglobulin yang normal. Pada pemeriksaan laboratorium dan analisis radiografi ditemukan anemia karena penurunan sel darah merah. Kandungan kalsium dalam serum meningkat karena adanya degradasi tulang, dimana “Plasmacytomas” merangsang “Osteoclastic activating factor (OAF)” yang menstimuli osteoclast merusak jaringan tulang. Pada kondisi normal osteoclast hanya merusak jaringan tulang yang telah tua dan kemudian osteoclast membuat jaringan tulang baru. Terlihat terjadinya kenaikan indikator kimia dalam serum (misalnya BUN, kreatinin dsb) yang menunjukkan tidak normalnya ginjal karena terjadi deposit imunoglobulin dalam ginjal. Kandungan protein dalam serum dan urine sangat meningkat, dengan metode elektroporesis terlihat adanya imunoglobulin yang spesifik yang meningkat (IgA, IgG, IgM, IgD dsb), dimana gama globulin pada kondisi normal rendah dan pada penderita MM terlihat meningkat.

Pemeriksaan laboratorium

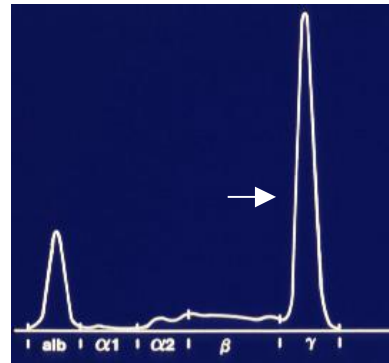
- Penurunan jumlah sel darah merah (karena produksi sel darah merah menurun)
- Kadar kalsium dalam serum meningkat (kalsium dalam tulang terbongkar)
- Peningkatan kadar kimia serum darah (Blood urea nitrogen /BUN, kadar kreatinin dsb)
- Peningkatan jumlah imunoglobulin (IgA, IgG, IgM, IgD dsb) dengan metode elektroforesis (Gb.9.17b) dibandingkan normal (Gb 9.17a)



Gambar 9.16. Jaringan tulang mengalami degradasi dan menjadi rapuh.



a



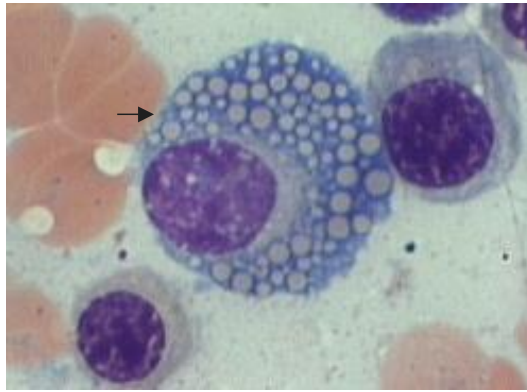
b

Gambar 9.17. Gambaran elektroporesis dari serum darah normal (a) yang menunjukkan angka gama globulin yang rendah (normal) dan tinggi (MM)(b)

- Pada pemeriksaan ulas darah ditemukan formasi sel darah merah bergandengan (formasi Rouleaux), ini terjadi karena imunoglobulin sangat lengket sehingga sel darah merah melengket satu dengan lainnya.
- Pada pemeriksaan sumsum tulang terlihat banyak sel plasma (sel darah muda) sekitar >10%. Ditemukan sel Mott, yang merupakan sel plasma yang mengandung banyak vakuola yang mengandung imunoglobulin.



Gambar 9.18. Sel darah merah saling melekat (formasi Rouleaux)



Gambar 9.19. sel plasma dan sel Mott yang mengandung vakuola

Pengobatan dan penanganan penderita multipel mieloma

Ada beberapa tahapan cara pengobatan multipel mieloma ini, dari yang awal dengan menghilangkan gejala atau pengobatan secara simptomatis sampai dengan menggunakan radiotherapi. Pengobatan lainnya meliputi khemo terapi, pengobatan suportiv, interferon terapi banyak digunakan untuk menolong pasien penderita multipel mieloma ini. Karena penderitanya kebanyakan berusia lanjut maka penanganannya harus ekstra hati-hati, disamping terjadinya kerapuhan tulang kemungkinan penyembuhan kembalinya relatif kecil bila tidak ditangani secara serius.

a. Pengobatan simptomatis

Pengobatan ditujukan untuk meringankan rasa sakit. Terutama untuk mengurangi rasa sakit pada saat menderita patah tulang. Pemberian antibiotik disarankan untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder. Untuk mengontrol terjadinya kegagalan ginjal dan mencegah kenaikan kadar kalsium darah pengobatan yang sesuai yaitu obat untuk nefrotik.

b. Khemoterapi

Pada pemberian khemoterapi perlu dipertimbangkan kondisi ringan atau beratnya penyakit dan bentuk non-resiten khemoterapi dan resisten khemoterapi.

i) Bentuk non-resisten

- Penyakit beresiko rendah: diberi melphalan dan prednison (MP) diberikan pertama dengan laju respon 40%
- Penyakit beresiko tinggi: diberi vincristin, adriamycin, dexamethason (VAD), sering diberikan sebagai agen pertama
- Dapat juga diberikan lomustine (CCNU) dan carmustine (BCNU) untuk terapi awal

ii) Bentuk resisten

- Bila terjadi resistensi pada pemberian khemoterapi seperti diatas, perlu diberikan VAD + cyclophosphamide, etoposide dan GM-CSF
- Bila pemberian tersebut masih saja resisten maka perlu diberi myeloblastic treatment dan transplantasi stem-sel pada pilihan pengobatan berikutnya.

c. Radioterapi

- Dengan radiotherapi (30-40Gy) cukup efektif untuk pengobatan nyeri tulang dan tekanan pada sumsum tulang belakang

d. Interferon

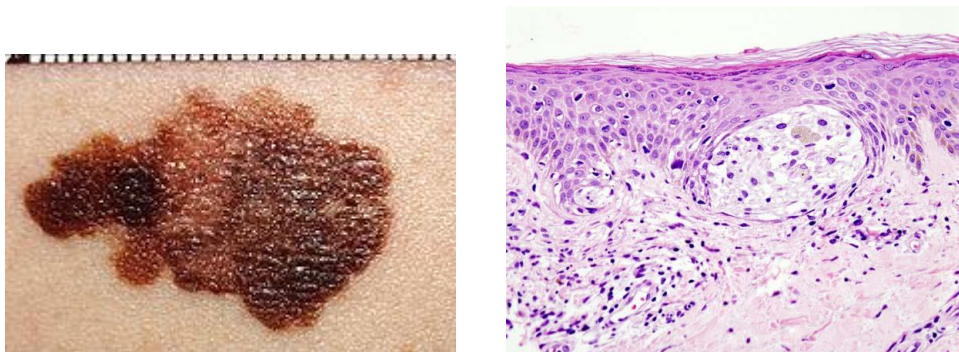
- Alfa interferon dapat memperbaiki kondisi, tetapi tidak dapat menunjukkan kesembuhan yang nyata

e. Terapi suportiv

- Pada kondisi anemia kronis dapat diberi Eritropoietin (Epogen, Procrit) untuk merangsang produksi sel darah merah
- Bila terjadi infeksi kronis pada khemoterapi sekunder yang menyebabkan neutropenia (penurunan jumlah leukosit neutropil), kemudian dapat diberikan G-CSF (neupogen). Pada kondisi peunurunan gama globulin dapat diberikan gamaglobulin sebagai pengganti
- Untuk mengobati terjadinya fraktur dapat diberikan bisphosphanates (Aredia, Fosamax dsb) mencegah atau memperlambat terjadinya perubahan patologi pada tulang.

Melanoma

Melanoma adalah kanker tumor maligna dari sel melanin/melanosit, dimana sel tersebut ditemukan dan didominasi kejadiannya pada kulit, tetapi kadang juga ditemukan pada usus dan mata. Melanoma adalah salah satu jenis kanker kulit yang jarang ditemukan tetapi menyebabkan kanker yang fatal untuk menimbulkan kematian (75%). Melanosit secara normal ditemukan pada kulit yang memproduksi warna pigmen yang gelap. Selama berpuluh tahun pengobatan kanker kulit dilakukan dengan operasi, perlakuan operasi pada awal kanker kulit yang tipis diatas permukaan kulit merupakan pilihan yang tepat untuk mengobati. Sekitar 160.000 kasus baru dari kanker melanoma telah didiagnosis setiap tahunnya, kasus tersebut sering terjadi pada wanita daripada pria dan terutama pada ras kaukasia yang tinggal di daerah tropis dengan kejadian terbanyak di Australia, New Zealand, Amerika Utara, dan bagian Utara Eropa. Menurut WHO dilaporkan sekitar 48.000 penderita kanker melanoma meninggal dunia setiap tahunnya di seluruh dunia. Pengobatan melanoma selain operasi juga dilakukan pengobatan dengan adjuvan, khemoterapi, immunoterapi atau terapi radiasi.

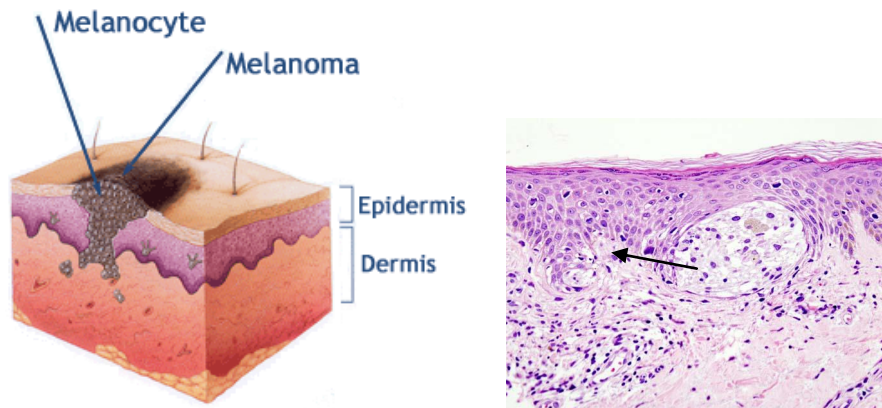


Gambar 9.20. Kanker melanoma (kiri) dan gambaran histologinya (kanan)

Etiologi dan gejala

Salah satu jalan utama terjadinya melanoma adalah karena foton Ultra violet (UV) merusak chromophore pada sel kulit, dimana chromophore adalah bagian dari molekul yang berperan terhadap warna kulit. Pada saat chromophore terkena foton UV, reaktif radikal bebas oksigen atau hidrogen diproduksi, kedua bentuk radikal bebas tersebut dapat menyebabkan terjadinya mutasi DNA dengan jalan oksidasi. Bila kerusakan DNA terjadi pada melanosit, maka melanosit mulai membelah diri secara otomatis dan tidak terkontrol yang akan memproduksi tumor melanin yang merubah melanin warna coklat menjadi melanin yang berwarna hitam. Proses lain terjadinya melanoma adalah terjadinya kesalahan dalam replikasi DNA yang menyebabkan mutasi pada DNA tersebut. Dari proses tersebut terjadinya kanker tidak karena pemaparan sinar UV. Kanker malignan melanoma dimulai dari

terjadinya proliferasi sel melanin yang terbatas pada persambungan lapisan dermal – epidermal kulit. Dari kondisi tersebut sel berkembang secara radial sepanjang persambungan dua lapisan tersebut. Pada fase ini tumor tidak berpotensi invasif dan ketebalan lesi kulit sekitar kurang dari 1 mm. Pada saat sel bergerak ke arah vertikal masuk kedalam epidermis dan papila dermis, sifat dari sel berubah secara dramatis.



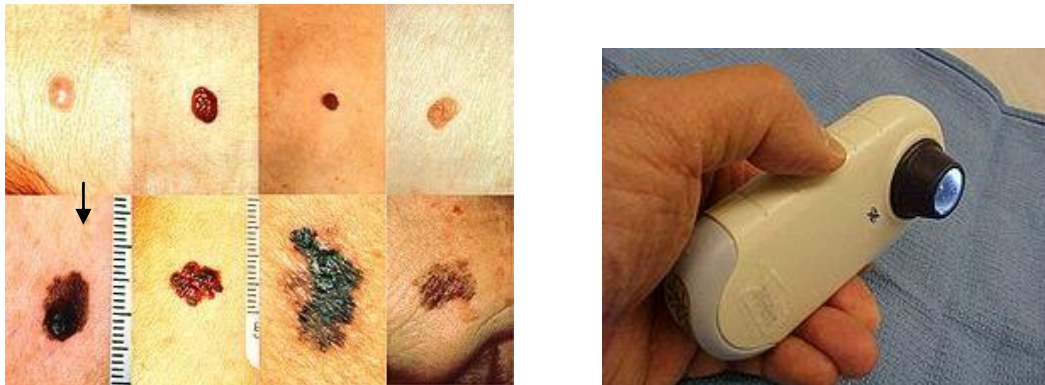
Gambar 9.21. Pertumbuhan melanoma dari persambungan lapisan dermis dan epidermis (kiri), dan gambaran histologi dari melanoma (kanan).

Tahap selanjutnya adalah terjadi evolusi dimana sel tumbuh invasif secara radial dan sangat berpotensi untuk berproliferasi, pada kondisi tersebut sel dapat bermetastasis. Metastasis sel kanker masuk kedalam sirkulasi darah berinvansi kedalam sistem pembuluh limfatik dan pembuluh darah kecil. Tumor mulai menebal menjadi lebih dari 1 mm, dan berkembang ke arah lapisan yang lebih dalam dari dermis. Sistem pertahanan tubuh mulai bereaksi untuk melawan tumor dan mengaktifkan sistem imun dengan menginfiltrasinya, yaitu sel T-cytotoxic disebut “tumour infiltrating lymphocytes” (TILs). Kadang sel tersebut cukup kuat untuk membunuh sel tumor primer, prosesnya disebut regresi, dimana terjadi pada stadium akhir dari perkembangan melanoma. Pada beberapa kasus tertentu tumor dapat dibunuh secara komplis dan hanya sel tumor yang metastasis yang hidup dan menyebar.

Melanoma yang diturunkan dapat terjadi karena kelainan gen heterogenik dan loci yang diturunkan, telah diidentifikasi pada lengan kromosom 1p, 9p dan 12q. Perubahan gen multipel tersebut erat hubungannya dengan proses patogenesis melanoma. Tumor supresor gen 1 (CDKN2A/MTS1) yang dikode pada p16INK4a-a merupakan protein dengan berat molekul rendah merupakan inhibitor cyclin-dependent protein kinase (CDKs) yang berlokasi pada daerah p21 dari human kromosom 9(9p21). Sejumlah mutasi gen yang jarang ditemukan, sering terjadi pada suatu keluarga yang menyebabkan anggota keluarga tersebut peka terhadap melanoma. Salah satu kelas dari mutasi berefek pada gen CDKN2A, sebagai akibat dari mutasi reading frame dari gen tersebut menyebabkan tidak stabilnya p53, faktor transkripsi tersebut melibatkan proses apoptosis yang mengakibatkan 50% terjadinya kanker. Mutasi lainnya pada gen yang sama menyebabkan tidak berfungsinya inhibitor CDK4, akibatnya cyclin dependent kinase (CDK4) tersebut memicu terjadinya pembelahan sel. Mutasi lain yang menyebabkan kondisi kulit merupakan predisposisi yang serius dari melanoma adalah “xeroderma Pigmentosum” (XP). Dengan melacak melalui genom, mutasi tersebut diatas menyebabkan kurang kemampuan sel untuk memperbaiki DNA, dimana CDKN2a dan XP adalah jenis mutasi penetrans yang kuat. Beberapa mutasi lainnya juga dapat menyebabkan resiko yang rendah terjadinya melanoma tetapi sering ditemukan pada

suatu populasi. Orang yang mengalami mutasi pada gen MC1R misalnya mempunyai kemungkinan resiko dua kali lebih besar daripada gen normal. Mutasi dari gen MDM2 SNP309 erat hubungannya dengan peningkatan resiko terjadinya melanoma pada wanita muda.

Gejala awal dari melanoma adalah adanya perubahan warna sebagian kecil kulit ada benjolan kecil “noduler melanoma” kondisi tersebut harus segera diperiksa pada dokter kulit (dermatologist). Gejala berikutnya adalah rasa gatal pada area tersebut, terjadi ulser atau perdarahan. Gejala awal yang menciri dari melanoma menurut “mnemonic” adalah dengan huruf ABCDE, yaitu lesi kulit yang tidak simetris (Asymetric), tepi lesi yang tidak teratur (Border irregular), warna bervariasi dari coklat ke hitam (Color), Diameter lebih dari 6 mm (Diameter), dan semakin lama semakin membesar (Enlarging).



Gambar 9.22. Memperllihatkan lesi melanoma tahap awal (kiri) dan alat untuk memeriksa lesi kulit (dermatoscope)

Diagnosis, penanganan dan pengobatan

Operasi excisi untuk biopsi kulit adalah pilihan yang tepat untuk diagnosis dan penanganan melanoma. Lesi yang dicurigai sebagai melanoma diambil seluruhnya dengan sebagian jaringan kulit di sekitarnya (1-2 mm). Supaya tidak terjadi pengkerutan, daerah sayatan dibuat sesempit mungkin (1 mm). Pengambilan biopsi sebaiknya meliputi daerah epidermal, dermal, dan lapisan subkutan dari kulit. Dari irisan tersebut dapat dibuat preparat histopatologi untuk mengukur ketebalan melanoma dalam kulit secara mikroskopik. Pada lesi yang besar dan diduga lentigo-maligna atau pembedahan pada daerah yang sulit misalnya pada muka, jari kaki, jari tangan, mata, sedikit biopsi dapat dilakukan untuk menentukan fase dari melanoma.



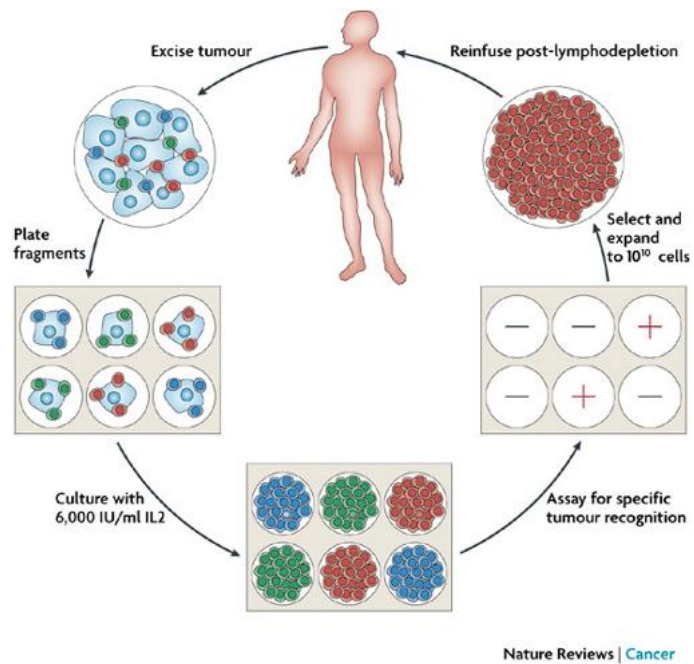
Gambar 9.23. Melanoma pada muka, jari tangan dan pada mata

Uji laboratorium kandungan LDH (lactat dehydrogenase) digunakan untuk mengetahui metastasis pada jaringan hati, sedangkan metastasis pada jaringan lain sering ditemukan kandungan LDH nya normal. Bilaman melanoma sudah bermetastasis sampai jaringan lain terutama hati dan jaringan vital lainnya, harapan hidup hanya sekitar 9-15%.

Pencegahan utama adalah hindarkan terpapar sinar UV dari matahari, penggunaan losion pelindung sinar matahari, memakai baju yang tertutup supaya dapat menahan sinar matahari langsung. Hampir semua gejala terjadinya melanoma adalah adanya perubahan warna kulit yang berbeda dengan normal, misalnya ada titik hitam/benjolan warna gelap pada kulit, sehingga bila itu terjadi perlu diperhatikan dan perlu diperiksa kepada dokter. Operasi pengambilan tumor dengan eksisi untuk biopsi dan pengobatan masih diperlukan untuk fase awal dari tumor untuk mengurangi kemungkinan terjadinya kekambuhan lagi dari tumor. Operasi eksisi dengan pengambilan lesi disekitar tumor harus disertai pemeriksaan kemungkinan terjadinya metastasis jangka pendek ataupun jangka lama merupakan standar penanganan melanoma. Operasi pengambilan lesi sering dilakukan agak melebar sekitar 1 sampai 2 cm, sedangkan melanoma insitu dan lentigo melanoma dilakukan pengambilan irisan yang tipis sekitar 0,2 sampai 0,5 cm. Kebanyakan ahli bedah menyatakan bahwa irisan 0,5 cm adalah standar perawatan melanoma insitu, tetapi irisan dengan tepi 0,2 cm diperbolehkan untuk kontrol pembedahan (teknik “Mohs surgery”, atau teknik ketajaman ganda untuk margin kontrol). Lebar dari eksisi tersebut bertujuan untuk mengurangi laju kekambuhan tumor disekitar lesi tumor. Dengan metoda tersebut dilaporkan mengalami kesembuhan mencapai 77% sampai 98% untuk melanoma insitu. Melanoma biasanya menyebar melalui kelenjar limfe terdekatnya di daerah sekitar tumor sebelum menyebar ke lain jaringan. Usaha untuk meningkatkan kesembuhan dengan mengambil kelenjar limfe (lymphadenectomy) tersebut dapat dilakukan, tetapi hasilnya kurang begitu baik. Dewasa ini dikembangkan teknik pengambilan kelenjar limfe sentinal untuk biopsi untuk mengurangi terjadinya komplikasi akibat pengambilam kelenjar limfe tersebut dan dapat digunakan untuk mengukur sejauh mana kelenjar limfe tersebut telah terkena tumor. Berbagai penelitian mengenai diagnosis melanoma telah dilakukan misalnya dengan histokimia, pelacakan radioaktif dan PCR.

Bila pada pemeriksaan kelenjar limfe positif, maka alternatif pengobatan dilakukan dengan khemoterapi adjuvan, radiasi atau imunoterapi. Melanoma yang beresiko tinggi perlu diobati dengan adjuvan (mis: interferon). Beberapa jenis khemoterapi dapat diberikan termasuk decarbazine, dan juga agen imunoterapi dengan interleukin-2 (IL-2) atau interferon (IFN). Obat tersebut sering memperlihatkan hasil yang baik, tetapi pada tumor yang sudah metastasis kurang baik hasilnya. Pendekatan pengobatan melanoma dengan imunoterapi telah dilakukan penelitian dengan cara mengaktifkan sel Tc (T-cytotoxic) yang menginfiltrasi tumor (tumor infiltrating limfosit/TIL). Metodenya adalah sebagai berikut:

- Tumor yang telah diinfiltrasi sel-T (TIL) dari tubuh pasien diambil, kemudian sel Tc dikembangkan menjadi lebih reaktif dan efektif dengan menggunakan IL2, anti-CD3 dan “allo-reaktive feeder”
- Sel-T tersebut kemudian ditransfer kembali kedalam tubuh penderita bersamaan dengan pemberian IL2 exogenous untuk lebih meningkatkan aktivitasnya



Nature Reviews | Cancer

Gambar 9.24. Ilustrasi cara pengobatan melanoma dengan mengaktifkan Tc(warna merah) pada penderita melanoma.