

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Kanker

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

PENDAHULUAN MENGENAI KANKER

Etiologi

Kanker adalah penyebab kematian paling umum kedua di Amerika Serikat. Pada 2019, diperkirakan 1.762.450 kasus kanker terdiagnosis, dan 606.880 orang meninggal karena kanker. Berdasarkan statistik saat ini, hampir 40% orang Amerika akan didiagnosis menderita kanker di beberapa titik selama hidup mereka. Tabel 39–1 mencantumkan 10 jenis kanker utama pada pria dan wanita menurut situs.

Tabel 39–1. Diperkirakan 10 kasus kanker paling umum di Amerika Serikat pada pria dan wanita (semua ras).

Peringkat	Pria	Wanita
	Total Kasus (N) = 893,660 (persen)	Total Kasus (N)= 912,930 (persen)
1	Prostat 191,930 (21.5)	Payudara 276,480 (30.3)
2	Paru-paru dan bronkus 116,300 (13)	Paru-paru dan bronkus 112,520 (12.3)
3	Kolon dan rektum 78,300 (8.8)	Kolon dan rectum 69,650 (7.6)

4	Vesica urinaria 62,100 (6.9)	Korpus uteri 65,620 (7.2)
5	Melanoma 60,190 (6.7)	Tiroid 40,170 (4.4)
6	Ginjal dan pelvis renal 45,520 (5.1)	Melanoma 40,160 (4.4)
7	Limfoma non- Hodgkin 42,380 (4.7)	Limfoma non- Hodgkin 34,860 (3.8)
8	Kavitas oral dan faring 38,380 (4.3)	Ginjal dan pelvis renal 28,230 (3.1)
9	Leukemia 35,470 (4.0)	Pankreas 27,200 (3)
10	Pankreas 30,400 (3.4)	Leukemia 25,060 (2.7)
	Lokasi lain 192,690 (21.6)	Lokasi lain 192,980 (21.1)

Data dari American Cancer Society, 2020

Namun, angka kematian akibat kanker menurun. Dibandingkan dengan angka kematian akibat kanker secara keseluruhan pada tahun 1991 yaitu 215,1 per 100.000 penduduk, angka tahun 2016 sebesar 156,0 per 100.000 mewakili penurunan 27% dalam angka kematian akibat kanker secara keseluruhan. Yang penting, angka kematian telah menurun pada keempat jenis kanker yang paling umum (paru-paru, kolorektum, payudara, dan

prostat). Penurunan angka kematian akibat kanker mencerminkan keberhasilan penerapan strategi pencegahan, deteksi, dan pengobatan yang luas. Karena perbaikan ini, jumlah penderita kanker meningkat. Pada 2015, diperkirakan 14,5 juta orang masih hidup yang sebelumnya didiagnosis kanker; angka tersebut diproyeksikan akan tumbuh menjadi 18,9 juta pada tahun 2024.

Faktor Risiko yang Dapat Diubah

Tembakau adalah penyebab kematian akibat kanker yang bisa dicegah; setidaknya 30% dari semua kematian akibat kanker di Amerika Serikat terkait langsung dengan tembakau. Pada tahun 2014, diperkirakan 167.133 kematian akibat kanker di Amerika Serikat dapat dikaitkan langsung dengan tembakau. Bukti jelas mengaitkan penggunaan tembakau dengan setidaknya 15 kanker. Hubungan yang paling dramatis adalah dengan kanker paru-paru; 80% kasus kanker paru-paru terjadi pada perokok. Hebatnya, hampir 10% orang yang selamat dari kanker terkait tembakau dalam jangka panjang terus

menggunakan produk tembakau, meningkatkan risiko mereka untuk terkena kanker lagi.

Prevalensi merokok pada orang dewasa AS berdasarkan Survei Wawancara Kesehatan Nasional 2017 menunjukkan 16% untuk pria dan 12,4% untuk wanita, yang merupakan penurunan yang luar biasa dari puncak tahun 1955 sebesar 57% untuk pria dan puncak tahun 1965 sebesar 34% untuk wanita. Rokok adalah bentuk tembakau yang paling umum digunakan di Amerika Serikat, meskipun penggunaan tembakau dalam bentuk non-rokok dan rokok elektronik meningkat. Risiko jangka panjang rokok elektronik belum ditentukan. Penggunaan senyawa penyedap rasa meningkatkan daya tarik perangkat ini bagi kaum muda dengan kekhawatiran bahwa perangkat tersebut akan mendorong remaja untuk beralih ke rokok. Pada 2018 dan 2019, penggunaan rokok elektrik melonjak hingga hampir 30% siswa sekolah menengah di Amerika Serikat yang melaporkan penggunaan rokok elektronik pada bulan sebelumnya.

Penghentian tembakau yang ditujukan kepada individu harus dimulai dengan konseling dokter. Saran sederhana dan ringkas dari seorang dokter dapat

menghasilkan tingkat penghentian 10-20%. Strategi aditif termasuk konseling yang lebih intensif; terapi penggantian nikotin dengan koyo, permen karet, tablet hisap, atau inhaler; dan resep obat dengan bupropion atau varenicline (lihat Bab 1).

Bagi orang Amerika yang tidak menggunakan tembakau, faktor risiko yang paling dapat diubah adalah nutrisi dan aktivitas fisik. Rekomendasi bijaksana untuk mengurangi risiko kanker adalah (1) menghindari tembakau; (2) aktif secara fisik; (3) menjaga berat badan yang sehat; (4) mengkonsumsi makanan yang kaya buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian; (5) menurunkan konsumsi lemak jenuh dan trans; (6) membatasi penggunaan alkohol; dan (7) menghindari paparan sinar matahari yang berlebihan.

Faktor risiko kanker lain yang dapat dimodifikasi adalah radiasi dari studi radiografi. Sebuah studi tahun 2009 melaporkan bahwa penggunaan *computed tomography* (CT) dalam algoritma diagnostik membuat individu terpapar dosis radiasi yang signifikan yang dapat meningkatkan risiko kanker seumur hidup. Standarisasi dosis radiasi CT dan pemeriksaan pembatasan telah

menjadi langkah penting dalam meminimalkan risiko ini. *American Society of Hematology* dan *American Society of Clinical Oncology* memiliki pedoman, yang terinspirasi oleh kampanye "Memilih dengan Bijak" dari *American Board of Internal Medicine Foundation*, untuk membatasi pemeriksaan radiografi, terutama saat digunakan dalam pengawasan untuk pasien kanker yang dirawat.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020.

<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-factsfigures/cancer-facts-figures-2020.html>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quick facts on the risks of e-cigarettes for kids, teens, and young adults. 2020 Feb 3.

https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/Quick-Factson-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults.html

Klein WMP et al. Alcohol and cancer risk: clinical and research implications. *JAMA*. 2020 Jan 7;323(1):23–4. [PMID: 31834355]

Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2020. Tobacco use objectives: reduce tobacco use by adults.

<https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/tobaccouse/objectives>

Siegel RL et al. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30. [PMID: 31912902]

Staging

Sistem stadium yang paling umum digunakan pada saat diagnosis adalah sistem TNM (Tumor, Node, Metastasis) (lihat <https://www.cancerstaging.org>). Aturan penentuan stadium kanker individu ditetapkan dan diterbitkan oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC). Unsur-unsur yang digunakan untuk menentukan stadium tumor adalah lokasi tumor, ukuran dan tingkat invasi tumor (T), tidak adanya atau ada dan luasnya metastasis nodus (N), dan tidak adanya atau adanya metastasis sistemik (M). Setelah penunjukan TNM telah ditentukan, tahap keseluruhan ditetapkan, tahap I, II, III, atau IV. Penentuan stadium klinis menggunakan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pencitraan serta hasil biopsi; stadium patologis bergantung pada hasil dari pembedahan. Dalam beberapa kasus, klasifikasi lain dapat digunakan untuk kanker tertentu seperti sistem stadium Ann Arbor untuk limfoma.

Karakteristik kanker lainnya, yang tidak tercermin dalam stadium TNM, dapat digunakan untuk menunjukkan prognosis dan panduan pengobatan.

Gambaran patologis yang terlihat pada pemeriksaan histologis rutin untuk beberapa jenis kanker sangat penting; contohnya termasuk skor Gleason untuk kanker prostat dan tingkat sarkoma. Spesimen kanker juga harus dikirim untuk pemeriksaan diagnostik molekuler yang ditargetkan dan pemeriksaan ekspresi ligan 1 (PD-L1) terprogram jika sesuai. Beberapa contoh pemeriksaan molekuler yang ditargetkan termasuk HER2 pada kanker payudara dan lambung; Mutasi K-ras dan BRAF pada kanker kolorektal; Mutasi BRAF pada melanoma; dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), mutasi K-ras, dan gen fusi ALK dan ROS1 pada kanker paru-paru.

Terapi

Lihat bagian Perawatan Kanker Primer di bawah ini. Tabel 39-2 menguraikan pilihan terapi berdasarkan jenis kanker untuk mereka yang responsif terhadap agen sistemik, dan Tabel 39-3 memberikan daftar agen kemoterapi umum.

Tabel 39–2. Pilihan terapi untuk kanker yang responsif terhadap agen sistemik.

Diagnosis	Terapi Inisial
Acute Lymphoblastic leukemia (ALL)	<p>Kemoterapi induksi kombinasi (kromosom Philadelphia positif): Siklofosamid, vincristine, doxorubicin/daunorubicin, deksametason (hyper-CVAD) bergantian dengan cytarabine, metotreksat; tambahkan imatinib atau dasatinib atau nilotinib</p> <p>Kemoterapi induksi kombinasi (kromosom Philadelphia negative): Daunorubicin, vincristine, prednisone, pegaspargase, siklofosamid; atau hyper-CVAD bergantian dengan metoteksat dan cytarabine</p> <p>Kemoterapi maintenance: metotreksat, 6-mercaptopurine, vincristine, predison</p>
Acute myeloid leukemia (AML)	<p>Kemoterapi induksi kombinasi: Cytarabine dengan daunorubicin atau idarubicin.</p> <p>Dengan gemtuzomab ozogamicin (CD33-positif) atau dengan midostaurin (mutasi FLT3) atau dengan cladribine atau dengan fludarabine</p> <p>Kemoterapi alternatif untuk ≥ 60 tahun: Azacitidine, decitabine, atau cytarabine dosis rendah dengan atau tanpa venetoclax; atau Glasdegib ditambah cytarabine; atau Ivosidenib (mutasi IDH1); atau Enasudenib (mutasi IDH2)</p>
Chronic myeloid leukemia (CML)	Nilotinib atau dasatinib atau imatinib atau bosutinib
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	<p>Kemoterapi kombinasi: Venetoclax, obinutuzumab</p> <p>Kemoterapi agen tunggal: Ibritinib</p>

Hairy cell leukemia	Cladribine atau pentostatin
Limfoma Hodgkin	Kemoterapi kombinasi: Doxorubicin, bleomisin, vinblastine, decarbazine (ABVD), atau Bleomisin, etoposide, doxorubicin, siklofosfamid, vincristine, procarbazine, predison (BEACOPP)
Limfoma non Hodgkin (derajat intermediet dan tinggi)	Kemoterapi kombinasi: Siklofosfamid, doxorubicin, vincristine, prednisone, rituximab (CHOP-R) atau Etoposide, prednisone, vincristine, siklofosfamid, doxorubicin, rituximab (dosis disesuaikan R-EPOCH) (untuk double/triple hit)
Limfoma non Hodgkin (derajat rendah)	Kemoterapi kombinasi: Bendamustine ditambah obinutuzumab atau rituximab, atau Siklofosfamid, vincristine, doxorubicin, prednisone, rituximab (CHOP-R) atau Siklofosfamid, vincristine, prednisone, rituximab (CVP-R) atau Lenalidomide, rituximab
Mieloma sel plasma	Kemoterapi kombinasi (kandidat transplantasi): Bortezomib, deksametason, siklofosfamid, atau Bortezomib, deksametason, lenalidomide Diikuti dengan transplantasi autologous atau mini alogeneik sel punca Kemoterapi kombinasi (bukan kandidat transplantasi): Bortezomib, lenalidomide, deksametason, atau Daratumumab, lenalidomide, deksametason, atau Lenalidomide, deksametason, atau Bortezomib, siklofosfamid, deksametason

Makroglobulinemia Waldenstrom	<p>Plasmafaresis saja atau diikuti dengan kemoterapi kombinasi: Bortezomib, deksametason, rituximab atau Siklofosamid, deksametason, rituximab, atau Bendamustine, rituximab</p>
Polisitemia vera	Flebotomi atau hidroksiurea atau aspirin
Kanker paru non small cell	<p>Kemoterapi kombinasi: Cisplastin, vinorelbine, atau Cisplastin, etoposide, atau Paclitaxel, karboplastin, atau Cisplastin, gemcitabine atau docetaxel (histologi skuamosa) atau Cisplastin, pemetrexed (histologi non skuamosa) atau Karboplastin, paclitaxel terikat albumin, atau Dabrafenib/trametinib (mutasi BRAF V600F) atau Pembrolizumab; karboplastin atau Cisplastin/pemetrexed/pembrolizumab (nonskuamosa); karboplastin/paclitaxel/bevacizumab/ atezolizuab (nonskuamosa); karboplastin/paclitaxel aau paclitaxel terikat albumin/ pembrolizumab (skuamosa) (ekspresi PD-L1)</p> <p>Kemoterapi agen tunggal: Erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib, atau docamitinib (mutasi EGFR positif) Crizotinib, alectinib, ceriinib, atau brigainib (mutasi ALK positif) Ceriinib, crizoinib, atau entrecinib (pengaturan ulang ROS1) Larotrecinib atau entrecinib (mutasi fusi gen NTRK positif)</p>
Kanker paru small cell	<p>Kemoterapi kombinasi: Cisplastin, etoposide, atau Karboplastin, etoposide, atau</p>

	Karboplastin, etoposide, atezolizumab
Mesotelioma	<p>Kemoterapi kombinasi: Cisplastin atau karboplastin, pemetrexed, dengan atau tanpa bevacizumab atau Gemcitabine, cisplastin</p> <p>Kemoterapi agen tunggal: Pemetrexed atau vinorelbine</p>
Kanker kepala dan leher	<p>Kemoterapi kombinasi: Cisplastin, 5-florouracil, atau Paclitaxel, karboplastin, atau Docetaxel, cisplastin, 5-florouracil, atau 5-florouracil, atau Cisplastin atau cetuximab dengan terapi radiasi atau Cisplastin atau karboplastin/5-florouracil/cetuximab, atau Pembrolizumab (ekspresi PD-L1) atau Pembrolizumab/ciplastin atau karboplastin/5-florouracil</p>
Kanker esophagus dan perbatasan esophagus-gaster	<p>Kemoterapi kombinasi: Cisplastin, 5-florouracil atau capecitabine, atau Paclitaxel, karboplastin, atau Oxaliplatin, 5-florouracil atau capecitabine, atau Tambahkan trastuzumab untuk metastasis adenokarsinoma dengan overekspresi HER2</p>
Kanker uterus	<p>Terapi hormonal: progesterin, tamoksifen, inhibitor arotamatase, atau fulvestrant, atau</p> <p>Kemoterapi kombinasi: Karboplastin, paclitaxel Karboplastin, paclitaxel, transtuzumab (HER2 positif)</p>
Kanker ovarium	<p>Kemoterapi kombinasi: Paclitaxel, karboplastin dengan atau tanpa bevacizumab, atau Karboplastin, doxorubicin liposomal, atau Docetaxel, karboplastin, atau</p>

	Paclitaxel, cisplastin
Kanker serviks	<p>Dengan radiasi: cisplastin atau karboplastin</p> <p>Kemoterapi kombinasi: Cisplastin atau karboplastin, paclitaxel dengan atau tanpa bevacizumab, atau Cisplastin, topotecan, atau Topotecan, paclitaxel dengan atau tanpa bevacizumab</p>
Kanker payudara	<p>Terapi hormonal adjuvan: Premenopause: tamoxifen Pascamenopause: inhibitor aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane)</p> <p>Kemoterapi adjuvant (tanpa trastuzumab): Doxorubicin, siklofosfamid, paclitaxel, atau Docetaxel, siklofosfamid</p> <p>Kemoterapi adjuvant (HER2 positif): Doxorubicin, siklofosfamid, paclitaxel, trastuzumab dengan atau tanpa pertuzumab atau Docetaxel, karboplastin, trastuzumab dengan atau tanpa pertuzumab atau Paclitaxel ditambah trastuzumab</p>
Koriokarsinoma (neoplasme trofoblastik)	<p>Kemoterapi agen tunggal: Metotreksat atau daktinomisin untuk resiko rendah</p> <p>Kemoterapi kombinasi: Etoposide, metotreksat, daktinomisin, siklofosfamid, vincristine (EMA-CO) untuk resiko tinggi</p>
Kanker testis	<p>Kemoterapi kombinasi: cisplastin, etoposide (EP) atau Bleomisin, etoposide, cisplastin (BEP) atau Etoposide, mesna, ifosfamid, cisplastin (VIP)</p>
Kanker ginjal	Histologi clear cell:

	Axatinib ditambah pembrolizumab, ipimumab, pazopanib, sunitinib, atau cabozantinib Histologi non clear cell: Sunitinib
Kanker kandung kemih	Kemoterapi kombinasi: Gemcitabine, cisplastin, atau Metotreksat, vinblastine, doxorubicin, cisplastin (MVAC) atau Atezolizumab, pemrolizumab, atau gemcitabine ditambah karboplastin (tidak memenuhi syarat untuk cisplastin)
Kanker prostat	Terapi hormonal: agonis pelepas LH (leuprolide, goserelin, triptorelin, histerelin), atau degarelix dengan atau tanpa antiandrogen (flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide, apalutamide) atau abiraterone Kemoterapi Docetaxel, prednisone, cabazitaxel
Kanker otak (astositoma anaplastic dan glioblastoma multiforme)	Kemoterapi agen tunggal dengan terapi radiasi: Temozolomide
Neuroblastoma	Kemoterapi kombinasi: Siklofosamid, doxorubicin, cisplastin, etoposide
Kanker tiroid	Kemoterapi agen tunggal: Radioiodine (131I) atau sorefenib, lenvatinib, vandetanib (kanker medulla tiroid) atau cabozantinib (kanker medulla tiroid) Kemoterapi kombinasi: Paclitaxel/karboplastin atau docetaxel/doxorubicin (karsinoma anaplastic)
Kanker adrenal	Mitotane
Kanker gaster	Kemoterapi kombinasi: 5-florouracil, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel (perioperative)

	5-florouracil atau capecitabine, oxaliplatin, atau cisplastin atau paclitaxel Trastuzumab ditambahkan untuk adenokarsinoma dengan overekspresi HER2
Kanker pancreas	Kemoterapi kombinasi: Gemcitabine, nab- paclitaxel, atau 5-florouracil, leucovorin, irinotecal, oxaliplatin (FOLFIRINOX) atau Gemcitabine, capecitabine, atau Gemcitabine, cisplastin (untuk mutasi BRCA 1/2 atau PAL2) Kemoterapi agen tunggal: Gemcitabine, capecitabine, 5-florouracil
Kanker kolon	Kemoterapi kombinasi: 5-florouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX) dengan atau tanpa bevacizumab atau Capecitabine, oxaliplatin (CapeOx) dengan atau tanpa bevacizumab atau 5-florouracil, leucovorin, irinotecan (FOLFIRI) dengan atau tanpa bevacizumab atau Cetuximab atau panitumumab ditambahkan pada FOLFOX atau FOLFIRI untuk KRAS/NRAS/BRAF tipe liar dan tumor di sisi kiri Kemoterapi agen tunggal: Capecitabine atau 5-florouracil/leucovorin
Kanker anal	Kemoterapi dengan radiasi: 5-florouracil atau capecitabine Untuk terapi adjuvant, regimen yang sama dengan kanker kolon
Kanker rektal	Terapi kombinasi dengan radiasi: 5-florouracil atau capecitabine dengan mitomycin
Carcinoid	Octeotide LAR dengan atau tanpa teltristat atau lanreotide, atau everolimus

Osteosarkoma	Kemoterapi kombinasi: Cisplatin, doxorubicin, atau Metotreksat, doxorubicin, cisplatin (MAP)
Sarkoma jaringan lunak	Kemoterapi kombinasi: Doxorubicin, decarbazine (AD) atau Doxorubicin, ifosfamide, mesna (AIM) atau Mesna, doxorubicin, ifosfamide, decarbazine (MAID) atau Ifosfamide, epirubicin, mesna, atau Gemcitabine dan docetaxel, vinorelbine, atau dacarbazine Kemoterapi agen tunggal: imatinib atau sunitinib atau regorafenib (tumor stroma gastrointestinal)
Melanoma	Pembrolizumab, nivolumab atau nivolumab/iplimumab (non mutasi BRAF) Kemoterapi kombinasi: (mutasi BRAF): Dabrafenib/tametinib atau vemurafenib/cobimetinib atau encorafenib/binimetinib Kemoterapi agen tunggal: (mutasi BRAF): Vemurafenib atau dabrafenib
Kanker hepatoseluler	Sorafenib atau lenvatinib
Sarkoma kaposi	Doxorubicin liposomal atau paclitaxel

Tabel 39-3. Agen terapeutik kanker yang umum digunakan

Agen Kemoterapeutik	Dosis Dewasa Biasa	Efek Samping
Agen alkilasi – nitrogen mustard		
Bendamustine (Treanda)	100-120 mg/m ² IV setiap 3-4 minggu	Akut: Hipersensitivitas, mual, muntah Lambat: supresi sumsum tulang,

		ruam, pireksia, kelelahan
Siklofosfamid (Cytosan)	500-1000 mg/m ² IV setiap 3 minggu, 100 mg/m ² /hari oral selama 14 hari setiap 4 minggu; dosis bervariasi	Akut: mual muntah Lambat: supresi sumsum tulang, alopecia, sistitis hemoragik, kardi toksisitas (dosis tinggi)
Ifosfamide (Ifex)	1200 mg/m ² IV harian selama 5 hari setiap 3 minggu; dosis bervariasi	Akut: mual muntah Lambat: alopecia, supresi sumsum tulang, sistitis hemoragik, neurotoksisitas
Melphalan (Alkeran)	0,25 mg/kg/hari atau 8-10 mg/m ² .hari oral selama 4 hari setiap 4-6 minggu; 16 mg/m ² IV setiap 2-4 minggu; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah, diare, hipersensitivitas (IV) Lambat: mucositis (IV), mielosupresi, meningkatkan resiko malignansi sekunder
Agen alkilasi-analog platinum		
Carboplatin (Paraplatin)	Persamaan Calvert Dosis AUC [Dosis (mg) = AUC x (GFR + 25)] AUC = 2-7 mg/mL/menit setiap 2-4 minggu	Akut: mual, muntah Lambat: mielosupresi, ggn elektrolit, neuropati perifer, nefrotoksik, hipersensitivitas
Cisplatin (Platinol)	50-100 mg/m ² IV setiap 3-4 minggu; 20 mg/m ² /hari IV selama 5 hari setiap 3 minggu; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah Lambat: mielosupresi, ggn elektrolit, neuropati perifer, nefrotoksik

Oxaliplation (Eloxatin)	85-130 mg/m ² IV setiap 2-3 minggu	Akut: neuropati perifer yang dieksaserbasi oleh dingin, mual, muntah, diare Lambat: mielosupresi, peningkatan transaminase
Agen alkilasi- Triazene		
Dacarbazine (DTIC-Dome)	375 mg/m ² IV pada hari 1 dan 15 setiap 4 minggu; 900-1000 mg/m ² IV selama 3-4 hari; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah, fotosensitivitas Lambat: mielosupresi, anoreksia, hipotensi, gejala mirip flu
Procarbazine (Matulane)	60-100 mg.m ² oral selama 14 hari setiap 4 minggu; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah Lambat: mielosupresi, reaksi seperti disulfiram, inhibisi MAO, ruam
Temozolomide (Temodar)	75 mg/m ² oral perhari selama radiasi selama 42 hari; 150-200 mg/m ² oral selama 5 hari setiap 4 minggu	Akut: mual, muntah, konstipasi Lambat: mielosupresi, kelelahan
Agen Alkilasi - Lainnya		
Klorambusil (Leukeran)	0.1-0.2 mg/kg/hari oral selama 3-6 minggu; 0.4 mg/kg pulse setiap 4 minggu	Akut: mual Lambat: mielosupresi, ruam
Antimetabolit – antagonis folat		
Metotreksat (Trexall)	Intratekal: 12 mg Dosis tinggi: 1000-12.000	Akut: mual, muntah, mucositis

	mg/m ² IV setiap 2-3 minggu	Lambat: mielosupresi, nefrotoksisitas, hepatotoksik, neurotoksik, fotosensitivitas, toksisitas pulmoner
Pemetrexed (Alimta)	500 mg/m ² IV setiap 3 minggu	Akut: mual, muntah, diare, ruam Lambat: mielosupresi, kelelahan, mucositis
Antimetabolit (analog purin)		
Cladribine (Leustatin)	0.1 mg/kg/hari subkutan selama 5 hari atau 0.09 mg/kg/hari IV melalui infus kontinu selama 7 hari	Akut: mual, reaksi di lokasi injeksi Lambat: mielosupresi, immunosupresi, demam, kelelahan, ruam
Fludarabine (Fludara)	25 mg/m ² IV selama 5 hari setiap 4 minggu	Akut: demam, mual, muntah Lambat: astenia, mielosupresi, immunosupresi, neurotoksik, anoreksia
Mercaptopurine (6-MP; Purinethol)	Induksi: 2.5-5 mg/kg/hari oral Pemeliharaan: 1.5-2.5 mg/kg/hari oral	Akut: mual, muntah, diare, ruam Lambat: mielosupresi, immunosupresi, hepatotoksik, mukositis
Antimetabolit -analog pirimidin		
Azacitidine (Vidaza)	75-100 mg/m ² subkutan atau IV	Akut: reaksi di lokasi injeksi (subkutan), mual, diare, demam

	selama 7 hari setiap 4 minggu	Lambat: mielosupresi, dispneu, artralgia
Capecitabine (Xeloda)	1000-1250 mg/m ² 2 kali sehari selama 14 hari setiap 3 minggu	Akut: mual, muntah, diare Lambat: sindrom hand-foot, mucositis, hyperbilirubinemia, mielosupresi
Cytarabine (Ara-C, Cytosar U)	Dosis standar: 100 mg/m ² /hari IV melalui infus kontinu selama 7 hari Dosis tinggi: 1000-3000 mg/m ² IV setiap 12 jam selama 2-6 hari	Akut: mual, muntah, ruam, gejala mirip flu Lambat: mielosupresi Dosis tinggi: neuroroksisitas, toksisitas okular
Decitabine (Dacogen)	15 mg/m ² IV setiap 8 jam selama 3 hari setiap 8 minggu; 20 mg/m ² IV harian selama 5 hari	Akut: mual, muntah, hiperglikemia Lambat: mielosupresi, demam, kelelahan, batuk
Flourourasil (Adrucil)	400 mg/m ² IV bolus diikuti dengan 2400 mg/m ² IV selama 46 jam setiap 2 minggu; 1000 mg/m ² IV setiap 3-4 minggu; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah, diare Lambat: mielosupresi, sindrom hand-foot, mucositis, fotosensitivitas, kardiotoksik (jarang)
Gemcitabine (Gemzar)	1000-1250 mg/m ² IV pada hari 1 dan 8 setiap 3 minggu	Akut: mual, muntah, ruam, gejala mirip flu, demam, diare

	atau pada hari 1, 8, 15 setiap 4 minggu	Lambat: mielosupresi, edema, peningkatan transaminase
Antimikrotubulus – alkaloid Vinca		
Vinblastine (Velban)	6 mg/m ² IV pada hari ke 1 dan 15 setiap 4 minggu; dosis bervariasi	Akut: konstipasi Lambat: mielosupresi, alopecia, nyeri tulang, malaise
Vincristine (Oncovin)	0.5-1.4 mg/m ² IV setiap 3 minggu; dosis bervariasi; dosis tunggal maksimal biasanya dibatasi pada 2 mg	Akut: konstipasi, mual Lambat: neuropati perifer, alopecia
Vinorelbine (Navelbine)	25-30 mg/m ² IV setiap minggu	Akut: mual, muntah Lambat: mielosupresi, astenia, neuropati perifer, alopecia
Antimikrotubulus – Taxane		
Docetaxel (Taxotere)	60-100 mg/m ² IV setiap 3 minggu	Akut: mual, muntah, diare, hipersensitivitas Lambat: mielosupresi, astenia, neuropati perifer, alopecia, edema, mukositis
Paclitaxel (Taxol)	135-175 mg/m ² IV setiap 3 minggu; 50-80 mg/m ² IV setiap minggu; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah, diare, hipersensitivitas Lambat: mielosupresi, neuropati perifer,

		alopesia, mucositis, artralgia
Inhibitor enzim – antrasiklin		
Daunorubicin (Cerubidine)	30-60 mg/m ² IV selama 3 hari	Akut: mual, muntah, diare, diskolorasi urin menjadi merah/oranye, reaksi terkait infus (produk liposomal) Lambat: mielosupresi, mucositis, alopesia, sindrom hand-foot, kardi toksik (tergantung dosis)
Doxorubicin (Adriamycin)	45-75 mg/m ² IV setiap 3 minggu; dosis bervariasi	
Epirubicin (Ellence)	60-120 mg/m ² IV setiap 3-4 minggu	
Idarubicin (idamycin)	10-12 mg/m ² IV selama 3 minggu	
Liposomal doxorubicin (Doxil, Lipodox)	20-50 mg/m ² IV setiap 3-4 minggu	
Inhibitor enzim – Inhibitor Topoisomerase		
Etoposide (Vepesid)	50-100 mg/m ² IV selama 3-4 hari setiap 3 minggu	Akut: mual, muntah, diare, hipersensitivitas, demam, hipotensi Mielosupresi, alopesia, kelelahan
Irinotecan (Camptosar)	180 mg/m ² IV setiap minggu lain; dosis bervariasi	Akut: diare, sindrom kolinergik, mual, muntah Lambat: mielosupresi, alopesia, astenia

Topotecan (Hycamtin)	1.5 mg/m ² IV selama 5 hari setiap 3 minggu; 2.3 mg/m ² oral selama 5 hari setiap 3 minggu	Akut: mual, muntah, diare Lambat: mielosupresi, alopecia, astenia
Terapi target – antibody monoclonal		
Alemtuzumab (Campath)	3-10 mg IV atau subkutan 3 kali perminggu	Akut: reaksi terkait infus, mual, muntah, hipotensi, ruam Lambat: mielosupresi, imunosupresi
Atezolizumab (Tecentriq)	1200 mg IV setiap 3 minggu	Akut: reaksi terkait infus Lambat: reaksi terhakit imun, kelelahan, penurunan nafsu makan
Bevacizumab (Avastin)	5-15 mg/kg IV setiap 2-3 minggu	Akut: reaksi terkait infus Lambat: hipotensi, proteinuria, komplikasi penyembuhan luka, perforasi gastrointestinal, perdarahan
Cetuximab (Erbix)	Dosis awal 400 mg/m ² IV, pemeliharaan 250 mg/m ² IV per minggu	Akut: reaksi terkait infus, mual, diare Lambat: ruam kulit akneiformis, hypomagnesemia, astenia, inflamasi paronikia, dispneu
Daratumumab (Darzalex)	16 mg/kg IV untuk minggu 1-8, setiap 2 minggu untuk	Akut: reaksi terkait infus

	minggu 9-24, dan setiap 4 minggu dari minggu ke 25 sampai ada respon klinis	Lambat: mielosupresi, kelelahan, infeksi saluran napas atas
Ipilimumab (Yervoy)	1-10 mg/kg IV setiap 3 minggu dengan total 4 dosis	Akut: reaksi terkait infus Lambat: reaksi terkait imun, kelelahan
Nivolumab (Opdio)	240 mg IV setiap 2 minggu atau 480 mg setiap 4 minggu	Akut: muntah Lambat: kelelahan, nyeri musculoskeletal, ruam, pruritus, batuk, peningkatan transaminase
Obinutuzumab (Gazvya)	Siklus 1: 100 mg IV hari 1, 900 mg pada hari 2, 1000 mg pada hari 8 dan 15 untuk siklus 28 hari; siklus 2-6: 1000 mg IV pada hari 1	Akut: reaksi terkait infus, sindrom lisis tumor Lambat: mielosupresi, pireksia, batuk, ggn musculoskeletal, potensi reaktivasi hepatitis B
Panitumumab (Vectibix)	6 mg/kg IV setiap 2 minggu	Akut: reaksi terkait infus, mual Lambat: ruam kulit akneiformis, hypomagnesemia, astenia, paronikia, kelelahan, dispneu
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg IV setiap 3 minggu	Akut: reaksi terkait infus, mual Lambat: reaksi terkait imun, kelelahan, batuk

Pertuzumab (Perjeta)	840 mg IV sekali diikuti dengan 420 mg IV setiap 3 minggu	Akut: reaksi terkait infus, diare, mual Lambat: kelelahan, alopecia, neutropenia, ruam, neuropati perifer, kardiomiopati
Rituximab (Rituxan)	375 mg/m ² IV per minggu selama 4 minggu atau setiap 3-4 minggu	Akut: reaksi terkait infus, sindrom lisis tumor Lambat: limfopenia, astenia, ruam, potensi reaktivasi hepatitis B
Trastuzumab (Herceptin)	Dosis inisial 4 mg/kg IV lalu 2 mg/kg IV per minggu; atau dosis inisial 8 mg/kg, lalu 6 mg/kg IV setiap 3 minggu	Akut: nyeri kepala, mual, diare, reaksi terkait infus Lambat: mielosupresi, pireksia, kardiomiopati, toksisitas pulmoner (jarang)
Terapi target – inhibitor kinase		
Afatinib (Gilotrif)	40 mg oral sekali sehari tanpa makanan	Akut: diare Lambat: ruam akneiformis, stomatitis, paronikia
Alectinib (Alecensa)	600 mg oral 2 kali sehari dengan makanan	Akut: tidak ada Lambat: mielosupresi, kelelahan, edema, myalgia, dispneu, peningkatan transaminase
Axitinib (Inlyta)	5-10 mg oral 2 kali sehari	Akut: diare, mual, muntah Lambat: hipertensi, kelelahana, disfonia, sindrom hand-foot,

		peningkatan transaminase
Basotinib (Bosulif)	500-600 mg oral sekali sehari dengan makanan	Akut: diare, mual, muntah Lambat: mielosupresi, ruam, nyeri abdomen, hepatotoksik, Retensi cairan
Ceritinib (Zykadia)	740 mg oral sekali sehari	Akut: diare, mual, muntah Lambat: peningkatan transaminase, nyeri abdomen, kelelahan, penurunan nafsu makan
Cobimetinib (Cotellic)	60 mg oral sekali sehari pada hari 1-21 dari siklus 28 hari	Akut: diare, fotosensitivitas, mual, muntah Lambat: mielosupresi, hepatotoksik, ruam, kardiomiopati (dengan vemurafenib)
Crizotinib (Xalkori)	250 mg oral 2 kali sehari	Akut: diare, mual, muntah, konstipasi Lambat: ggn visus, edema, peningkatan transaminase, kelelahan
Dabrafenib (Tafinlar)	150 mg oral 2 kali sehari tanpa makanan	Akut: nyeri kepala Lambat: hiperkeratosis, demam, sindrom hand-foot, hiperglikemia, hipofosfatemia

Dacomitinib (Vizimpro)	45 mg oral sekali sehari	Akut: diare Lambat: ruam, paronikia, mucositis, batuk, penyakit paru interstitial
Dasatinib (Sprycel)	100-180 mg oral sekali sehari	Akut: diare, mual, muntah Lambat: mielosupresi, Retensi cairan, kelelahan, dispneu, nyeri musculoskeletal, ruam
Entrectinib (Rozlytrek)	600 mg oral perhari	Akut: diare, mual, muntah Lambat: kelelahan, ggn kognitif, gagal jantung kongestif, defek kongenital, hepatotoksik, ggn visus, pemanjangan interval QT (jarang)
Erlotinib (Tarceva)	100 atau 150 mg oral sekali sehari tanpa makanan	Akut: diare, mual, muntah Lambat: reaksi kulit akneiformis, kelelahan, anoreksia, dispneu
Everolimus (afanitor)	10 mg oral sekali sehari	Akut: mucositis, diare, mual Lambat: mielosupresi, kelelahan, edema, hiperkolesterolemiam hipertrigliserida, hiperglikemia
Gefitinib (Iressa)	250 mg oral sekali sehari	Akut: diare

		Lambat: reaksi kulit akneiformis
Ibrutinib (Imbruvica)	420 atau 560 mg oral sekali sehari	Akut: diare, mual Lambat: mielosupresi, kelelahan, edema, ruam, peningkatan serum kreatinin, perdarahan
Imatinib (Gleevec)	100-800 mg oral sekali sehari dengan makanan	Akut: diare, mual, muntah Lambat: edema, kram otot, ruam, mielosupresi, hepatotoksik
Larotrectinib (Vitrakvi)	100 mg oral 2 kali sehari	Akut: diare, mual, muntah Lambat: kelelahan, ggn kognitif, potensi defek kongenital, hepatotoksik
Lenvatinib (Lenvima)	24 mg oral perhari	Akut: hipertensi, mual, muntah, diare Lambat: kelelahan, artralgia/ myalgia, stomatitis, sindrom hand-foot
Nilotinib (Tasigna)	300-400 mg oral 2 kali sehari tanpa makanan	Akut: diare, mual, muntah Lambat: ruam, kelelahan, mielosupresi, pemanjangan interval QTc (jarang)
Osimertinib (Tagrisso)	80 mg oral sekali sehari	Akut: diare Lambat: mielosupresi, ruam, kulit kering,

		toksistas kuku, kardiomiopati (jarang), pemanjangan interval QTc (jarang)
Pazopanib (Votrient)	800 mg oral sekali sehari tanpa makanan	Akut: diare, mual, muntah Lambat: hipertensi, perubahan warna rambut, hepatotoksik, perdarahan
Regorafenib (Stivarga)	160 mg oral sekali sehari dengan makanan (sarapan rendah lemak)	Akut: diare Lambat: astenia, sindrom hand-foot, anoreksia, hipertensi, mucositis, mielosupresi, hepatotoksik
Sorafenib (Nexavar)	400 mg oral 2 kali sehari tanpa makanan	Akut: diare dan muntah Lambat: kelelahan, sindrom hand-foot, ruam, hipertensi, perdarahan
Sunitinib (Sutent)	50 mg oral sekali sehari selama 4 minggu diikuti dengan 2 minggu istirahat; 37.5 mg oral perhari	Akut: diare dan muntah Lambat: hipertensi, sindrom hand-foot, ruam, perubahan warna kulit jadi kuning, kelelahan, hipotiroidisme, mucositis, disfungsi ventrikel kiri, perdarahan, hepatotoksik

Trametinib (Mekinist)	2 mg oral sekali sehari tanpa makanan	Akut: diare, ruam Lambat: peningkatan transaminase, limfedema, kardiomiopati
Vemurafenib (Zelboraf)	960 mg oral 2 kali sehari	Akut: mual, hipersensitivitas (jarang) Lambat: fotosensitivitas, ruam, artralgia, alopesia, kelelahan, pemanjangan interval QT, karsinoma sel skuamosa
Agen Lainnya		
Abiraterone (Zytiga)	1000 mg oral sekali sehari	Akut: diare, edema Lambat: insufisiensi adrenal, hepatotoksik, nyeri sendi, hipokalemia
Arsenic trioxide (Trisenox)	0.15 mg/kg IV perhari	Akut: mual, pusing Lambat: sindrom diferensiasi leukemia akut promielositik, pemanjangan interval QT
Bleomisin (Blenoxane)	10 unit/m ² IV pada hari 1 dan 15 setiap 28 hari; 30 unit IV pada hari 2, 9, dan 16 setiap 21 hari	Akut: hipersensitivitas, demam Lambat: reaksi kulit (ruam, hiperpigmentasi, striae), mucositis, pneumositis
Bortezomib (Velcade)	1.3 mg/m ² IV bolus atau subkutan pada hari	Akut: diare, mual, muntah

	1 dan 15 setiap 28 hari; 30 unit IV pada hari 2, 9, dan 16 setiap 21 hari	Lambat: neuropati perifer, kelelahan, mielosupresi
Dactinomycin (Cosmegen)	15 mcg/kg atau 400-600 mcg/m ² IV perhari selama 5 hari	Akut: mual, muntah Lambat: mielosupresi, mucositis, ruam, diare, penyakit oklusi vena hepar (jarang)
Hidroksiurea (Hydrea)	20-30 mg/kg oral perhari	Akut: tidak ada Lambat: mielosupresi
Lenalidomide (Revlimid)	5-25 mg oral sekali sehari pada hari 1-21 dari siklus 28 hari; atau secara kontinu	Akut: diare, ruam Lambat: mielosupresi, kelelahan, tromboemboli vena, potensi defek kongenital
Mitomycin (Mutamycin)	10-20 mg/m ² IV setiap 4-8 minggu; 20-40 mg intravesikal	Akut: sistitis (intravesical), mual, muntah Lambat: mielosupresi, mucositis, anoreksia
Olaparib (Lynparza)	400 mg oral 2 kali sehari	Akut: mual, muntah, diare Lambat: mielosupresi, peningkatan serum kreatinin, peningkatan MCV, kelelahan, nyeri abdomen
Pegaspargase (Oncaspar)	2000-2500 IU/m ² IM setiap 14 hari	Akut: hipersensitivitas Lambat: demam neutropenia,

		abnormalitas koagulasi, hepatotoksitas, pankreatitis
Tretinoin (All-trans-retinoid acid, ATRA, Vesanoid)	45 mg/m ² oral terbagi dalam 2 dosis perhari selama 45-90 hari atau 30 hari setelah remisi komplrit	Akut: nyeri kepala, mual Lambat: toksisitas vitamin A, sindrom leukemia akut promielositik terkait asam retinoat
Venetoclax (Venclexta)	20 mg oral selama minggu 1; 50 mg perhari selama minggu 2; 100 mg perhari selama minggu 3; 200 mg perhari selama minggu 4; dan 400 mg oral perhari setelahnya	Akut: diare, mual, muntah, sindrom lisi tumor Lambat: mielosupresi, infeksi saluran napas atas, kelelahan
Antiandrogen		
Apalutamide (Enzalutamide)	240 mg oral perhari	Akut: kelelahan, diare Lambat: artralgia, hot flushes, jatuh, edema perifer, kejang (jarang)
Bicalutamide (Casodex)	50 oral sekali sehari	Akut: tidak ada Lambat: hot flushes, nyeri punggung, astenia
Enzalutamide (Xtandi)	160 mg oral sekali sehari	Akut: astenia, diare Lambat: hot flushes, artralgia, edema perifer, kejang (jarang)

Flumatide (Eulexin)	250 mg oral setiap 8 jam	Akut: diare Lambat: hot flushes, artralgia, edema perifer, kejang (jarang)
Nilutamide (Nilandron)	300 mg oral selama 30 hari lalu 150 mg oral sekali sehari	Akut: tidak ada Lambat: ggn visus (ggn adaptasi gelap), hot flushes, reaksi seperti disulfiram
Modulator selektif reseptor estrogen		
Tamoxifen (Nolvadex)	20-40 mg oral sekali sehari	Akut: tidak ada Lambat: hot flushes, discharge vagina, ketidakteraturan menstruasi, artralgia
Inhibitor aromatase		
Anastrozole (Arimidex)	1 mg oral sekali sehari	Akut: mual Lambat: hot flushes, edema perifer, astenia, hiperkolesteremia, artralgia/myalgia, osteoporosis
Exemestane (Aromasin)	25 oral sekali sehari	
Letrozole (Femara)	2.5 mg sekali sehari	
Antagonis reseptor estrogen murni		
Fulvestrant (Faslodex)	500 mg IM pada hari 1, 15, 29, lalu perbulan	Akut: reaksi injeksi akut, mual Lambat: hot flushes, nyeri tulang, peningkatan transaminase
Analog LHRH		
Goserelin asetat (Zoladex)	3.6 mg subkutan setiap bulan; 10.8	Akut: reaksi injeksi akut

	mg subkutan setiap 3 bulan	Lambat: hot flushes, flare tumor, edema, penurunan libido, disfungsi ereksi, osteoporosis
Leuprolide (Lupron)	7.5 mg IM atau subkutan setiap bulan; 22.5 mg IM atau subkutan setiap 3 bulan; 30 mg UM atau subkutan setiap 4 bula; 45 mg IM atau subkutan setiap 6 bulan	
Triptprelin pamoate (Treslstar)	3.75 mg IM setiap 4 minggu; 11,25 mg IM setiap 12 minggu; 22.5 mg IM setiap 24 minggu	
Antagonis LHRH		
Degarelix (Firmagon)	240 mg subkutan sekali, lalu 80 mg subkutan setiap 28 hari	Akut: reaksi injeksi akut Lambat: hot flushes, penambahan BB, peningkatan transaminase, pemanjangan interval QT

JENIS-JENIS KANKER

KANKER PARU

Sunny Wang, MD

KARSINOMA BRONKOGENIK

Intisari Diagnosis

- Batuk baru atau perubahan batuk kronis.
- Dispnea, hemoptisis, anoreksia, penurunan berat badan.
- Nodul atau massa yang membesar; opasitas persisten, atelektasis, atau efusi pleura pada foto toraks atau CT scan.
- Temuan sitologi atau histologis kanker paru dalam sputum, cairan pleura, atau spesimen biopsi.

Pertimbangan Umum

Kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker baik pada pria maupun wanita. American Cancer Society memperkirakan 228.150 diagnosis baru dan 142.670 kematian akibat kanker paru-paru di Amerika Serikat pada tahun 2019, terhitung sekitar 13% dari diagnosis kanker baru dan 24% dari semua kematian akibat kanker. Lebih banyak orang

Amerika meninggal karena kanker paru-paru daripada gabungan kanker kolorektal, payudara, dan prostat.

Merokok sigaret menyebabkan 85-90% kasus kanker paru-paru. Hubungan kausal antara rokok dan kanker paru dibangun tidak hanya secara epidemiologis tetapi juga melalui identifikasi karsinogen dalam asap tembakau dan analisis efek karsinogen ini pada onkogen spesifik yang diekspresikan dalam kanker paru.

Faktor risiko lingkungan lain untuk perkembangan kanker paru-paru termasuk paparan asap tembakau lingkungan, radon, asbestos, knalpot diesel, radiasi pengion, logam (arsenik, kromium, nikel, oksida besi), dan karsinogen industri. Predisposisi keluarga terhadap kanker paru-paru dikenali. Penyakit tertentu dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru-paru, termasuk fibrosis paru, penyakit paru obstruktif kronik, dan sarkoidosis.

Usia rata-rata saat diagnosis kanker paru di Amerika Serikat adalah 70; hal ini tidak biasa di bawah usia 40 tahun. Angka harapan hidup relatif 5 tahun gabungan untuk semua stadium kanker paru saat ini adalah 19%.

Ada lima kategori histologis utama karsinoma bronkogenik. Karsinoma sel skuamosa (23% kasus, berdasarkan data US SEER 2011-2015) muncul dari epitel bronkial dan sering muncul sebagai massa intraluminal. Karsinoma ini biasanya terletak di pusat dan dapat muncul dengan hemoptisis. Adenokarsinoma (48% kasus) timbul dari kelenjar mukosa atau dari sel epitel di dalam atau di distal bronkiolus terminal. Mereka biasanya muncul sebagai nodul atau massa perifer. Adenokarsinoma in situ (sebelumnya karsinoma sel bronkioloalveolar) menyebar di sepanjang struktur alveolar yang sudah ada sebelumnya (pertumbuhan lepidic) tanpa bukti invasi. Karsinoma sel besar (1,5% kasus) adalah kelompok heterogen dari kanker yang tidak berdiferensiasi yang berbagi sel besar dan tidak sesuai dengan kategori lain. Karsinoma sel besar biasanya bersifat agresif dan memiliki waktu penggandaan yang cepat. Mereka hadir sebagai massa pusat atau perifer. Kanker yang tidak berdiferensiasi dengan lebih baik pada pemeriksaan patologis selain karsinoma sel non-kecil (NSCLC) atau karsinoma yang tidak disebutkan secara khusus ditemukan pada sekitar 14% kasus. Karsinoma sel

kecil (13% kasus) adalah tumor asal bronkus yang biasanya dimulai secara terpusat, menyusup ke submukosa menyebabkan penyempitan bronkus tanpa massa luminal yang terpisah. Karsinoma ini adalah kanker agresif yang sering melibatkan metastasis regional atau jauh pada presentasi.

Untuk tujuan penentuan stadium dan pengobatan, karsinoma bronkogenik dibagi menjadi kanker paru-paru sel kecil (SCLC) dan empat jenis lainnya, diberi label NSCLC. Klasifikasi praktis ini mencerminkan sejarah alam yang berbeda dan perlakuan yang berbeda. SCLC rentan terhadap penyebaran hematogen dini. Ini jarang dapat menerima reseksi bedah dan memiliki perjalanan yang lebih agresif dengan harapan hidup rata-rata (tidak diobati) 6-18 minggu.

Temuan Klinis

Kanker paru-paru merupakan gejala saat diagnosis pada sebagian besar pasien. Presentasi klinis tergantung pada jenis dan lokasi tumor primer, luas penyebaran lokal, dan adanya metastasis jauh dan sindrom paraneoplastik.

A. Gejala dan Tanda

Anoreksia, penurunan berat badan, atau astenia terjadi pada 55-90% pasien dengan diagnosis baru kanker paru. Hingga 60% pasien mengalami batuk baru atau perubahan pada batuk kronis; 6-31% mengalami hemoptisis; dan 25-40% mengeluhkan nyeri, baik nyeri dada nonspesifik atau nyeri akibat metastasis tulang ke vertebra, tulang rusuk, atau panggul. Penyebaran lokal dapat menyebabkan obstruksi endobronkial dengan atelektasis dan pneumonia postobstruktif, efusi pleura (12-33%), perubahan suara (gangguan saraf laring berulang), sindrom vena kava superior (obstruksi vena kava superior dengan pembengkakan vena supraklavikula), dan sindrom Horner (ptosis ipsilateral, miosis, dan anhidrosis akibat keterlibatan ganglion serviks inferior dan rantai simpatis paravertebral). Metastasis jauh ke hati berhubungan dengan astenia dan penurunan berat badan. Metastasis otak (10% pada NSCLC, lebih sering terjadi pada adenokarsinoma, dan 20-30% pada SCLC) dapat muncul dengan sakit kepala, mual, muntah, kejang, pusing, atau perubahan status mental.

Sindrom paraneoplastik adalah pola disfungsi organ yang berhubungan dengan efek neoplasma atau neoplasma yang dimediasi oleh imun. Sindrom ini terjadi pada 10-20% pasien kanker paru. Sindrom ini mungkin mendahului, menyertai, atau mengikuti diagnosis kanker paru-paru. Pada pasien dengan karsinoma sel kecil, sindrom hormon antidiuretik yang tidak tepat (SIADH) dapat berkembang pada 10–15%; pada mereka dengan karsinoma sel skuamosa, hiperkalsemia dapat terjadi pada 10%. Jari tabuh terlihat pada 20% pasien saat diagnosis (lihat Gambar 6-42). Sindrom paraneoplastik umum lainnya termasuk peningkatan produksi ACTH, anemia, hiperkoagulabilitas, neuropati perifer, dan sindrom miastenik Lambert-Eaton. Identifikasi hal tersebut adalah penting karena dengan pengobatan tumor primer dapat memperbaiki atau mengatasi gejala bahkan ketika kanker tidak dapat disembuhkan.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis kanker paru-paru bertumpu pada pemeriksaan jaringan atau spesimen sitologi. Sitologi dahak sangat spesifik tetapi tidak sensitif; hasil tertinggi

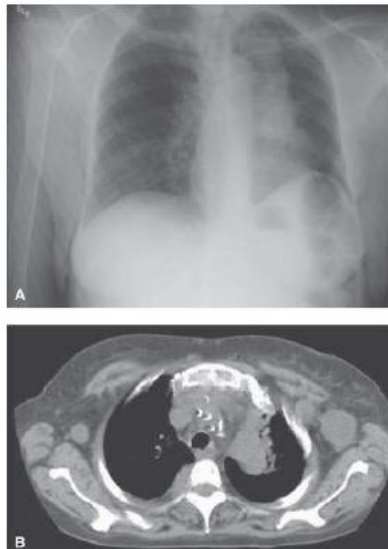
bila ada lesi di saluran napas sentral. Sementara hasil diagnostik dari biopsi yang dipandu CT pada nodul perifer mendekati 80-90%, angka pneumotoraks signifikan (15-30%), terutama pada pasien dengan emfisema. Thoracentesis (sensitivitas 50-65%) dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis kanker paru-paru pada pasien dengan efusi pleura ganas. Aspirasi jarum halus (Fine-needle aspiration - FNA) dari kelenjar getah bening supraclavicular atau servikal yang teraba seringkali merupakan diagnostik.

Bronkoskopi fiberoptik memungkinkan visualisasi saluran napas utama, sitologi menyikat lesi yang terlihat atau lavage segmen paru dengan evaluasi sitologi spesimen, biopsi langsung kelainan endobronkial, biopsi transbronkial buta parenkim paru atau nodul perifer, dan biopsi FNA kelenjar getah bening mediastinal. Penggunaan bronkoskopi fluoresensi meningkatkan kemampuan untuk mengidentifikasi lesi endobronkial dini, dan USG endobronkial endobronkial dan transesofagus meningkatkan arah dan hasil FNA dari nodus mediastinum. Bronkoskopi navigasi

elektromagnetik memungkinkan pendekatan bronkoskopik ke nodul perifer kecil.

C. Pencitraan

Hampir semua pasien dengan kanker paru-paru memiliki temuan abnormal pada radiografi dada atau CT scan (Gambar 39-1). Temuan ini jarang spesifik untuk diagnosis tertentu. Interpretasi dari temuan karakteristik pada nodul terisolasi dijelaskan pada Bab 9.



Gambar 39–1. Karsinoma sel skuamosa paru kiri pada foto toraks (A) dan CT scan (B). (Digunakan, dengan izin, dari David A. Kasper, DO, MBA di Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H. *The Color Atlas of Family Medicine*, edisi ke-2. McGraw-Hill, 2013.)

D. Pemeriksaan Khusus

1. Staging — Staging yang akurat sangat penting (1) untuk memberikan informasi kepada dokter untuk memandu pengobatan, (2) untuk memberikan informasi yang akurat kepada pasien mengenai prognosis, dan (3) untuk membakukan kriteria masuk untuk uji klinis untuk memungkinkan interpretasi hasil .

Ada dua prinsip penting dalam menentukan stadium NSCLC. Pertama, semakin luas penyakitnya, semakin buruk prognosinya; kedua, reseksi bedah menawarkan kesempatan terbaik untuk penyembuhan. Sistem stadium internasional TNM mencoba mendeskripsikan secara fisik neoplasma: T menjelaskan ukuran dan lokasi tumor primer; N menggambarkan keberadaan dan lokasi metastasis nodal; dan M mengacu pada ada atau tidak adanya metastasis jauh. Tahapan TNM ini dikelompokkan ke dalam ringkasan tahapan I –

IV, dan ini digunakan untuk memandu terapi. Banyak pasien dengan penyakit stadium I dan II disembuhkan melalui pembedahan. Pasien dengan stadium IIIB dan penyakit stadium IV tidak mendapatkan keuntungan dari pembedahan (Tabel 39–4). Pasien dengan penyakit stadium IIIA memiliki penyakit invasif lokal yang mungkin mendapat manfaat dari pembedahan pada kasus tertentu sebagai bagian dari terapi multimodalitas.

Tabel 39–4. Tingkat harapan hidup lima tahun untuk kanker paru-paru non-sel kecil, berdasarkan stadium TNM.

Stage	TNM Subset	5-Year Survival for Clinical TNM	5-Year Survival for Pathologic TNM
0	Carcinoma in situ		
IA1	T1aN0M0	92%	90%
IA2	T1bN0M0	83%	85%
IA3	T1cN0M0	77%	80%
IB	T2aN0M0	68%	73%
IIA	T2bN0M0	60%	65%
IIB	T1/T2, N1M0 T3N0M0	53%	56%
IIIA	T1/T2, N2M0 T3N1M0 T4, N0/N1, M0	36%	41%
IIIB	T1/T2, N3M0 T3/T4, N2M0	26%	24%
IIIC	T3/T4, N3M0	13%	12%
IVA	Any T, Any N, M1a/M1b	10%	—
IVB	Any T, Any N, M1c	0%	—

Data from multiple sources. Modified and reproduced, with permission, from Detterbeck FC et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193–203. Copyright © Elsevier; and data from Goldstraw P et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Sept;11(1):39–51.

SCLC secara tradisional dibagi menjadi dua kategori: penyakit terbatas (30%), ketika tumor terbatas pada hemitoraks unilateral (termasuk nodus mediastinal kontralateral); atau penyakit ekstensif (70%), ketika tumor melampaui hemitoraks (termasuk efusi pleura).

Direkomendasikan juga untuk menetapkan SCLC sesuai dengan sistem pementasan TNM.

Untuk SCLC dan NSCLC, pementasan dimulai dengan riwayat menyeluruh dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan lengkap penting untuk menyingkirkan penyakit metastasis yang jelas ke kelenjar getah bening, kulit, dan tulang. Anamnesis yang terperinci penting karena status kinerja pasien adalah prediktor yang kuat dari perjalanan penyakit. Semua pasien harus menjalani pengukuran hitung darah lengkap (CBC), elektrolit serum, kalsium, kreatinin, tes biokimia hati, dehidrogenase laktat, dan albumin. Pasien NSCLC yang sedang dipertimbangkan untuk operasi memerlukan evaluasi yang cermat untuk mengidentifikasi mereka dengan penyakit yang dapat dioperasi. Pencitraan CT adalah kunci untuk menentukan calon reseksi. Sensitivitas dan spesifisitas pencitraan CT untuk mengidentifikasi metastasis kanker paru ke kelenjar getah bening mediastinal masing-masing adalah 57% (49-66%) dan 82% (77-86%). Oleh karena itu, pencitraan CT dada saja tidak memberikan informasi stadium yang pasti.

Pencitraan CT membantu menentukan di mana biopsi, dan bagaimana mediastinum harus diambil sampelnya.

Positron emission tomography (PET) menggunakan 2- [18F] fluoro-2-deoxyglucose (FDG) adalah modalitas penting untuk mengidentifikasi fokus metastasis di mediastinum atau tempat yang jauh. Sensitivitas dan spesifisitas PET untuk mendeteksi penyebaran mediastinum kanker paru primer bergantung pada ukuran nodus atau massa mediastinum. Jika terdapat kelenjar getah bening mediastinum yang lebih kecil dari 1 cm, sensitivitas dan spesifisitas PET untuk keterlibatan tumor pada kelenjar getah bening masing-masing adalah 74% dan 96%. Ketika CT menunjukkan kelenjar getah bening lebih besar dari 1 cm, sensitivitas dan spesifisitas masing-masing adalah 95% dan 76%.

Kombinasi pencitraan PET dan CT telah meningkatkan stadium sebelum operasi dibandingkan dengan CT atau PET saja. Pencitraan PET-CT fusi seluruh tubuh paling berguna untuk mengkonfirmasi penyakit regional atau metastasis pada pasien NSCLC yang merupakan kandidat untuk reseksi bedah.

Kekurangan pencitraan PET termasuk resolusi yang terbatas di bawah 1 cm dan hasil positif palsu pada sarkoidosis, tuberkulosis, atau infeksi jamur. Pemindaian PET CT juga tidak memadai untuk mengevaluasi metastasis otak karena serapan FDG fisiologis normal di otak. Pemeriksaan MRI otak penting dilakukan untuk menyingkirkan metastasis otak pada pasien dengan SCLC dan pada pasien dengan NSCLC dengan setidaknya penyakit stadium II atau histologi berdiferensiasi buruk.

2. Penilaian pra operasi — Lihat Bab 3.

3. Tes fungsi paru - Banyak pasien dengan NSCLC memiliki penyakit paru kronis sedang hingga berat yang meningkatkan risiko komplikasi perioperatif serta insufisiensi paru jangka panjang setelah reseksi paru. Semua pasien yang dipertimbangkan untuk operasi membutuhkan spirometri. Dengan tidak adanya penyakit penyerta lainnya, pasien dengan fungsi paru yang baik (pra operasi FEV1 2 L atau lebih) berisiko rendah untuk mengalami komplikasi dari lobektomi atau pneumonektomi. Pasien berisiko tinggi termasuk mereka

dengan perkiraan FEV1 pasca operasi kurang dari 700 mL (atau kurang dari 40% dari perkiraan FEV1).

4. Skrining — Skrining dengan CT scan heliks dosis rendah telah terbukti berhubungan dengan penurunan angka kematian untuk kanker paru. *The National Lung Screening Trial*, sebuah percobaan multisenter acak di AS yang melibatkan lebih dari 53.000 perokok berat dan mantan perokok berat, menunjukkan bahwa skrining setiap tahun dengan CT heliks dosis rendah selama 3 tahun menghasilkan penurunan relatif 20% pada kematian akibat kanker paru dan penurunan 6,7% pada semua penyebab kematian dibandingkan dengan radiografi dada. Mengingat temuan ini, organisasi profesional AS, termasuk Satuan Tugas Layanan Pencegahan AS (USPSTF), telah merekomendasikan skrining tahunan dengan CT heliks dosis rendah untuk kanker paru. Kebijakan dan upaya berhenti merokok juga harus diintegrasikan dengan program skrining apa pun.

Terapi

A. Karsinoma Paru-Paru Non-Small Cell

Reseksi bedah menawarkan peluang terbaik untuk menyembuhkan NSCLC. Oleh karena itu, pendekatan awal pada pasien ditentukan dengan menjawab dua pertanyaan: (1) Apakah reseksi bedah lengkap secara teknis memungkinkan? (2) Jika ya, apakah pasien dapat mentolerir pembedahan dengan morbiditas dan mortalitas yang dapat diterima? Gambaran klinis yang menghalangi reseksi lengkap termasuk metastasis ekstratoraks atau efusi pleura ganas; atau tumor yang melibatkan jantung, perikardium, pembuluh besar, esofagus, saraf laring atau frenikus berulang, trakea, karina utama, atau kelenjar getah bening mediastinal kontralateral. Oleh karena itu, pasien stadium I dan stadium II dirawat dengan reseksi bedah jika memungkinkan. Stadium II dan beberapa kasus stadium IB juga direkomendasikan untuk menerima kemoterapi adjuvan. Pasien stadium IIIA memiliki hasil yang buruk jika diobati dengan reseksi saja. Mereka harus menjalani perawatan multimodalitas yang mencakup kemoterapi atau radioterapi, atau keduanya. Pasien stadium IIIA dan stadium IIIB yang tidak dapat dioperasi yang diobati dengan kemoterapi dan terapi radiasi bersamaan telah meningkatkan harapan hidup. Pasien

stadium IV dirawat dengan terapi sistemik (terapi bertarget, kemoterapi, atau imunoterapi) atau terapi paliatif berbasis gejala, atau keduanya.

Pendekatan bedah mempengaruhi hasil akhir. Pada tahun 1994, Kelompok Studi Kanker Paru Amerika Utara melakukan percobaan prospektif pada pasien stadium IA secara acak untuk lobektomi dibandingkan reseksi terbatas. Mereka melaporkan peningkatan tiga kali lipat tingkat kekambuhan lokal pada kelompok reseksi terbatas ($P = 0,008$) dan kecenderungan ke arah peningkatan tingkat kematian secara keseluruhan (peningkatan 30%, $P = 0,08$) dan peningkatan tingkat kematian terkait kanker (peningkatan 50%, $P = 0,09$), dibandingkan dengan pasien yang menerima lobektomi. Namun, untuk pasien yang tidak dapat mentolerir lobektomi, reseksi sublobar (reseksi baji atau segmentektomi) dapat dipertimbangkan.

Pasien dengan NSCLC primer stadium I klinis, yang bukan merupakan kandidat untuk operasi karena memiliki komorbiditas yang signifikan atau kontraindikasi bedah lainnya, adalah kandidat untuk radioterapi tubuh stereotaktik. Radioterapi tubuh

stereotaktik, yang terdiri dari beberapa pancaran radiasi non-paralel yang bertemu, memungkinkan pengiriman radiasi dalam dosis yang relatif besar ke target yang kecil dan jelas. Untuk NSCLC stadium I klinis, tingkat kontrol lokal 3 tahun dengan radioterapi tubuh stereotaktik melebihi 90%, dan meta-analisis besar dari data tidak acak telah menunjukkan harapan hidup 2 tahun sebesar 70% dan harapan hidup 5 tahun sebesar 40%. Pasien dengan penyakit lanjut secara lokal (stadium IIIA dan IIIB) yang bukan kandidat pembedahan telah meningkatkan harapan hidup ketika diobati dengan kemoterapi dan terapi radiasi bersamaan dibandingkan dengan tanpa terapi, radiasi saja, atau bahkan kemoterapi dan radiasi sekuensial.

Kemoterapi neoadjuvan terdiri dari pemberian obat antineoplastik sebelum operasi atau terapi radiasi. Terapi neoadjuvan lebih banyak digunakan pada pasien tertentu dengan stadium IIIA atau penyakit stadium IIIB tertentu. Beberapa penelitian menunjukkan keuntungan bertahan hidup.

Kemoterapi adjuvan terdiri dari pemberian obat antineoplastik setelah pembedahan atau terapi radiasi.

Rejimen yang mengandung Cisplatin telah terbukti memberikan manfaat harapan hidup secara keseluruhan pada setidaknya penyakit stadium II dan subset dari penyakit stadium IB di mana ukuran tumor primer melebihi 4 cm. *The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Collaborative Group*, sebuah meta-analisis dari lima uji coba adjuvan berbasis cisplatin terbesar, melaporkan manfaat absolut 5% dalam harapan hidup keseluruhan 5 tahun dengan rejimen doublet yang mengandung cisplatin setelah operasi ($P = 0,005$) pada pasien dengan setidaknya penyakit stadium II.

Untuk stadium IIIB dan stadium IV NSCLC, pilihan terapi termasuk terapi yang ditargetkan, kemoterapi sitotoksik, dan imunoterapi (penghambat checkpoint) (Tabel 39–2 dan 39–3). Pendekatan terapi bersifat individual berdasarkan profil molekuler dan pemeriksaan PD-L1. Profil molekuler ditawarkan sebagai tes sekuensing multi-gen generasi berikutnya. Mutasi utama pada kanker paru-paru saat ini termasuk EGFR, ALK, BRAF, dan ROS1, tetapi hanya sebagian kecil dari semua kasus kanker paru yang ditemukan memiliki mutasi ini. Mutasi K-ras lebih sering ditemukan di antara

perokok tetapi belum ditargetkan secara efektif. Mutasi ini (EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, dan K-ras) saling eksklusif. Kesulitan dalam pemeriksaan mungkin timbul jika hanya dilakukan biopsi aspirasi jarum halus kecil; Agar memiliki jaringan yang cukup untuk analisis, dokter disarankan untuk melakukan biopsi inti. Ekspresi PD-L1 adalah biomarker yang defek tetapi aktif digunakan untuk menilai kemungkinan respons terhadap terapi penghambat checkpoint (khususnya, penghambat kematian-1 [PD-1] yang diprogram).

Terapi target telah memainkan peran penting dalam penanganan NSCLC lanjut (Tabel 39-2 dan 39-3). Mutasi EGFR yang diaktivasi ditemukan pada sekitar 10-20% populasi kulit putih dan 30-48% populasi Asia dan biasanya ditemukan di antara bukan perokok hingga perokok ringan, wanita, dan orang dengan histologi non-skvamosa (terutama adenokarsinoma). Untuk pasien dengan mutasi EGFR, inhibitor tirosin kinase EGFR (osimertinib, erlotinib, gefitinib, afatinib, atau dacomitinib) daripada kemoterapi berbasis platinum adalah pengobatan lini pertama. Tingkat respons klinis dengan EGFR tirosin kinase inhibitor pada pasien dengan

mutasi EGFR setidaknya 70%, dan harapan hidup keseluruhan rata-rata diperkirakan 21-33 bulan. Data fase III terbaru menunjukkan bahwa osimertinib (penghambat tirosin kinase EGFR generasi ketiga yang tidak dapat diubah) menyebabkan durasi respons yang lebih lama, harapan hidup bebas perkembangan yang lebih lama, dan tingkat kejadian buruk yang lebih rendah dibandingkan dengan penghambat tirosin kinase EGFR generasi sebelumnya. Osimertinib disetujui FDA sebagai pengobatan lini pertama untuk kanker paru yang bermutasi EGFR.

Sekitar 5% dari semua pasien dengan NSCLC membawa translokasi ALK yang menghasilkan produk gen fusi baru dengan aktivitas onkogenik. Ini biasanya ditemukan pada populasi yang relatif lebih muda, dengan histologi adenokarsinoma, dan riwayat tidak merokok hingga perokok ringan. Untuk pasien dengan kanker paru yang diatur ulang ALK, ALK tirosin kinase inhibitor (alectinib, ceritinib, crizotinib, brigatinib, dan lorlatinib) direkomendasikan sebagai agen terapeutik. Percobaan acak baru-baru ini menunjukkan bahwa alectinib dibandingkan dengan crizotinib dalam pengobatan lini

pertama kanker paru-paru yang diatur ulang ALK memiliki tingkat respons yang superior (83% vs 75%), harapan hidup bebas perkembangan yang lebih lama, dan waktu yang lebih lama untuk perkembangan SSP. Alectinib sekarang direkomendasikan sebagai agen lini pertama pada kanker paru-paru yang diatur ulang ALK. Kira-kira 1-2% dari NSCLC menata ulang ROS1 dan biasanya ditemukan di antara bukan perokok atau perokok ringan dengan adenokarsinoma paru. Kanker paru yang diatur ulang ROS1 juga merespons crizotinib (ALK, cMET, dan ROS1 tirosin kinase inhibitor) dengan tingkat respons lebih dari 70%. Mutasi BRAF telah ditemukan pada 2% pasien NSCLC dan seringkali pada perokok. Kombinasi dabrafenib (penghambat BRAF) dan trametinib (penghambat MEK) telah menunjukkan tingkat respons lebih dari 60% pada pasien dengan mutasi BRAF V600E. Akhirnya, mutasi Kras ditemukan di antara 25% pasien dengan adenokarsinoma, berhubungan dengan merokok, dan menunjukkan prognosis yang buruk. Uji klinis awal sedang dilakukan untuk mengevaluasi peran penghambat K-ras baru, AMG 510,

dalam mengobati kanker paru-paru yang bermutasi K ras G12C.

Penghambatan *checkpoint* sistem imun menggunakan penghambat PD-1 atau PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, dan durvalumab) memiliki peran penting dalam pengobatan NSCLC (Tabel 39–2 dan 39–3). Penghambat *checkpoint* melepaskan sel T dari sinyal inhibisi yang mereka terima dari sel tumor melalui jalur PD-1, sehingga memulihkan kekebalan antitumor. Untuk pasien dengan staining tumor lebih dari 50% untuk PDL-1, pembrolizumab mengungguli kemoterapi lini pertama berbasis platinum, dengan tingkat respon 45% vs 28% dan harapan hidup bebas perkembangan rata-rata 10 bulan vs 6 bulan. Percobaan fase III telah menunjukkan hasil keberlangsungan hidup yang lebih baik dengan menambahkan pembrolizumab ke kemoterapi platinum-doublet sebagai terapi lini pertama pasien dengan NSCLC lanjut terlepas dari status PD-L1. Jika pasien menerima kemoterapi saja sebagai pengobatan lini pertama, penghambat PD-1 direkomendasikan sebagai pengobatan lini kedua NSCLC, terlepas dari intensitas pewarnaan PD-L1. Strategi pengobatan ini

menghasilkan tingkat respon sekitar 20%, respon yang tahan lama, dan tingkat harapan hidup yang unggul secara keseluruhan dan bebas perkembangan dibandingkan dengan kemoterapi lini kedua standar. Penghambat *checkpoint* gabungan dengan nivolumab (penghambat PD-1) dan ipilimumab (antibodi CTLA4 monoklonal) juga menunjukkan peningkatan tingkat respons dan harapan hidup dibandingkan dengan kemoterapi pada pasien dengan NSCLC metastasis. Namun, efek samping dan toksisitas yang signifikan telah dilaporkan dengan penggunaan penghambat checkpoint, terutama manifestasi autoimun seperti hepatitis, tiroiditis, hipofisitis, kolitis, pneumonitis, dan diabetes melitus tipe 1. Baru-baru ini, uji coba fase III secara acak telah menunjukkan hasil harapan hidup yang lebih baik dengan menambahkan durvalumab sebagai terapi konsolidasi kemoradiasi pasca-definitif untuk NSCLC stadium III.

Jika tidak ada mutasi yang dapat ditargetkan ditemukan dan tidak ada ekspresi PD-L1 yang memadai pada sel tumor, pasien ditawarkan untuk menjalani imunoterapi kombinasi dengan kemoterapi sitotoksik atau kemoterapi sitotoksik saja (Tabel 39-2). Meskipun tidak

kuratif, kemoterapi telah ditunjukkan dalam beberapa uji klinis untuk memberikan peningkatan sederhana dalam harapan hidup secara keseluruhan pada pasien dengan stadium IIIB dan stadium IV NSCLC dibandingkan dengan perawatan suportif saja, dengan harapan hidup rata-rata meningkat dari 5 bulan menjadi kisaran 8-12 bulan dan tingkat harapan hidup 1 tahun 30-40%. Kemoterapi paliatif juga mengarah pada peningkatan kualitas hidup dan pengendalian gejala, dengan terapi lini pertama yang melibatkan rejimen berbasis platinum.

B. Karsinoma Paru-Paru Small Cell

Tingkat respons SCLC terhadap cisplatin dan etoposide (Tabel 39-2) sangat baik dengan 80-90% respons pada penyakit stadium terbatas (50-60% respons lengkap), dan 60-80% respons pada penyakit stadium luas (15- 20% respon lengkap).

Namun, remisi cenderung berumur pendek dengan durasi rata-rata 6-8 bulan. Setelah penyakit kambuh, harapan hidup rata-rata adalah 3–4 bulan. Harapan hidup 2 tahun secara keseluruhan adalah 20-40% pada penyakit stadium terbatas dan 5% pada penyakit stadium luas

(Tabel 39–5). Peningkatan sederhana dalam harapan hidup telah dicapai dengan penambahan penghambat *checkpoint* (atezolizumab) ke terapi karboplatin dan etoposida pada penyakit stadium luas. Terapi radiasi toraks meningkatkan harapan hidup pasien dengan SCLC terbatas dan diberikan bersamaan dengan kemoterapi. Ada tingkat metastasis otak yang tinggi pada pasien dengan SCLC, bahkan setelah respon yang baik terhadap kemoterapi. Iradiasi kranial profilaksis telah terbukti menurunkan kejadian penyakit sistem saraf pusat dan meningkatkan harapan hidup pada pasien dengan penyakit stadium terbatas yang merespons kemoterapi dan pada subset pasien dengan penyakit stadium ekstensif yang memiliki respons sangat baik terhadap kemoterapi.

Tabel 39–5. Harapan hidup rata-rata untuk karsinoma paru sel kecil setelah terapi.

Stadium	Tingkat bertahan hidup	Lama bertahan hidup rata-rata
Terbatas	20-40%	15-20 bulan
Ekstensif	5%	8-13 bulan

Data dari berbagai sumber, termasuk Van Meerbeeck JP, dkk. Small cell lung cancer. Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1741-55

C. Terapi Paliatif

Fotoreseksi dengan laser Nd: YAG terkadang dilakukan pada tumor sentral untuk meredakan obstruksi endobronkial, memperbaiki dispnea, dan mengontrol hemoptisis. Terapi radiasi sinar eksternal juga digunakan untuk mengontrol dispnea, hemoptisis, obstruksi endobronkial, nyeri akibat metastasis tulang, obstruksi dari sindrom vena cava superior, dan metastasis otak bergejala. Reseksi metastasis otak soliter meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup bila dikombinasikan dengan terapi radiasi jika tidak ada bukti penyakit metastasis lainnya. Terapi radiasi stereotaktik ditawarkan untuk metastasis otak terbatas. Torakosintesis berulang, pleurodesis, atau pemasangan tabung kateter pleurex adalah intervensi kunci untuk paliasi efusi pleura ganas yang bergejala. Nyeri sangat umum terjadi pada tingkat lanjut. Saat pasien mendekati akhir hidupnya, upaya yang cermat untuk mengontrol nyeri sangat penting dilakukan (lihat Bab 5). Selain perawatan onkologi standar, rujukan awal ke spesialis perawatan paliatif direkomendasikan pada penyakit lanjut untuk membantu dalam manajemen

gejala dan perawatan paliatif semacam itu dapat sedikit meningkatkan harapan hidup.

Prognosis

Tingkat harapan hidup 5 tahun untuk kanker paru-paru sekitar 19%. Prediktor harapan hidup termasuk jenis tumor (SCLC dibandingkan NSCLC), profil molekuler, dan stadium, dan status kinerja pasien dan penurunan berat badan dalam 6 bulan terakhir. Pasien dengan mutasi yang dapat ditargetkan memiliki harapan hidup yang lebih baik secara keseluruhan bila dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki mutasi karena kemanjuran yang lebih tinggi dari terapi obat yang ditargetkan.

Gandhi L et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078–92. [PMID: 29658856]

Hellmann MD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2020–31. [PMID 31562796]

Horn L et al; IMpower133 Study Group. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2220–9. [PMID: 30280641]

Howlander N et al. (editors). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2018 SEER data submission. Posted to the SEER web site April 2019 (updated April 9, 2020). https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/

Ramalingam SS et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41–50. [PMID: 31751012]

Siegel RL et al. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7– 30. [PMID: 31912902]

METASTASIS PULMONER

Metastasis pulmoner terjadi akibat penyebaran tumor ganas ekstrapulmonal melalui saluran vaskular atau limfatik atau melalui perluasan langsung. Metastasis biasanya terjadi melalui arteri pulmonalis dan biasanya muncul sebagai beberapa nodul atau massa pada radiografi dada. Diagnosis banding radiografi dari beberapa nodul paru juga termasuk malformasi arteriovenosa paru, infeksi (termasuk abses, emboli septik, dan infeksi atipikal), sarkoidosis, nodul reumatoid, dan granulomatosis dengan poliangiitis. Metastasis ke paru-paru ditemukan pada 20-55% pasien dengan berbagai metastasis keganasan. Karsinoma ginjal,

payudara, rektum, usus besar, dan leher rahim serta melanoma ganas adalah tumor primer yang paling sering.

Karsinomatosis limfangitik menunjukkan keterlibatan difus jaringan limfatik paru oleh kanker paru primer atau metastatik, mungkin akibat perluasan tumor dari kapiler paru ke limfatik. Embolisasi tumor dari kanker luar paru (karsinoma sel ginjal, karsinoma hepatoseluler, koriokarsinoma) merupakan rute yang tidak umum untuk penyebaran tumor ke paru-paru. Kanker metastasis juga bisa muncul sebagai efusi pleura ganas.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala jarang terjadi tetapi termasuk batuk, hemoptisis dan, dalam kasus lanjut, dispnea dan hipoksemia. Gejala lebih sering merujuk ke lokasi tumor primer.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis kanker metastatik yang melibatkan paru-paru biasanya ditegakkan dengan mengidentifikasi tumor primer. Studi yang sesuai harus dipesan jika ada

kecurigaan adanya kanker primer, seperti payudara, tiroid, testis, kolorektal, atau prostat, yang mana perawatan khusus tersedia. Jika riwayat, pemeriksaan fisik, dan studi awal gagal mengungkapkan lokasi tumor primer, perhatian lebih baik difokuskan pada paru-paru, di mana sampel jaringan diperoleh dengan bronkoskopi, biopsi jarum perkutan, operasi torakoskopi dengan bantuan video (*video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS)), atau torakotomi dapat membantu menegakkan diagnosis histologis dan menunjukkan kemungkinan kanker primer. Kadang-kadang, penegakkan diagnosis dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan sitologi cairan pleura atau biopsi pleura.

Untuk menentukan diagnosis primer, pewarnaan imunohistokimia harus dilakukan pada spesimen biopsi. Misalnya, pewarnaan antigen khusus prostat (prostate specific antigen (PSA) dan tiroglobulin sangat spesifik untuk kanker prostat dan tiroid. Faktor transkripsi tiroid-1 (TTF-1) dan napsin-A relatif spesifik untuk adenokarsinoma paru primer, sedangkan yang pertama bisa positif pada kasus SCLC dan karsinoma tiroid dan yang terakhir bisa positif pada karsinoma sel ginjal papiler

dan sel bening. Adenokarsinoma yang menunjukkan pewarnaan TTF-1 dan napsin-A negatif sangat mengindikasikan kanker primer nonpulmoner. Pewarnaan reseptor estrogen (ER) positif dan reseptor progesteron (PR) menunjukkan adanya kanker payudara primer.

C. Pencitraan

Radiografi toraks biasanya menunjukkan gambaran beberapa bola padat dengan tepi yang tegas. Ukuran lesi metastasis bervariasi dari beberapa milimeter (kepadatan miliaris) hingga massa yang besar. Lesi biasanya bilateral, di lokasi pleura, atau subpleura, dan lebih sering terjadi di zona paru-paru bagian bawah. Penyebaran limfangitik dan nodul paru soliter adalah presentasi radiografi yang lebih jarang dari metastasis paru. Pencitraan CT dada, abdomen, dan panggul dapat mengungkapkan lokasi tumor primer dan akan membantu menentukan kelayakan bedah reseksi tumor paru-paru yang bermetastasis. PET-CT FDG scan membantu dalam mengidentifikasi lokasi kanker primer dan mengidentifikasi area lain dari metastasis ekstrapulmoner.

Terapi

Setelah diagnosis ditegakkan, penatalaksanaan terdiri dari pengobatan neoplasma primer dan segala komplikasi paru. Reseksi bedah dari nodul paru soliter sering kali dilakukan dengan hati-hati pada pasien dengan kanker ekstrapulmonal yang diketahui saat ini atau sebelumnya. Reseksi lokal dari satu atau lebih metastasis paru dapat dilakukan pada beberapa pasien yang dipilih dengan cermat dengan berbagai sarkoma dan karsinoma (seperti testis, kolorektal, dan ginjal). Sekitar 15-25% pasien tumor padat metastasis memiliki metastasis terbatas pada paru-paru dan merupakan kandidat pembedahan. Reseksi bedah harus dipertimbangkan hanya jika (1) tumor primer terkendali, (2) pasien memiliki cadangan kardiopulmoner yang memadai untuk mentolerir reseksi, (3) semua tumor metastasis dapat direseksi, (4) pendekatan non-bedah yang efektif tidak tersedia, dan (5) tidak ada bukti metastasis ekstratoraks yang tidak terkontrol. Faktor prognostik yang lebih buruk juga termasuk interval bebas penyakit yang lebih pendek dari pengobatan tumor primer hingga presentasi metastasis dan jumlah metastasis yang lebih besar. Data retrospektif dari *International Registry*

of Lung Metastases melaporkan tingkat harapan hidup 5 tahun secara keseluruhan sebesar 36% dan tingkat harapan hidup 10 tahun sebesar 26% setelah reseksi lengkap metastasis paru. Pasien yang bukan kandidat bedah tetapi memiliki penyakit metastasis soliter atau terbatas ke paru-paru dapat menjadi kandidat untuk radioterapi stereotaktik, radioablasi, atau krioterapi. Untuk pasien dengan penyakit progresif yang tidak dapat dioperasi, kemoterapi yang disesuaikan dengan tumor primer dapat ditawarkan, dan perhatian yang cermat pada perawatan paliatif sangat penting (lihat Bab 5).

Handy JR et al. Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019 Feb;107(2):631–49. [PMID: 30476477]

Petrella F et al. Pulmonary metastatectomy: an overview. *J Thorac Dis.* 2017 Oct;9(Suppl 12):S1291–8. [PMID: 29119017]

MESOTELIOMA

Intisari Diagnosis

- Nyeri dada dan dispnea unilateral, nonpleuritik.

- Riwayat jauh (lebih dari 20 tahun sebelumnya) terpapar asbestos.
- Efusi pleura atau penebalan pleura atau keduanya pada foto toraks.
- Sel ganas dalam cairan pleura atau biopsi jaringan.

Pertimbangan Umum

Mesotelioma adalah tumor primer yang timbul dari lapisan permukaan pleura (80% kasus) atau peritoneum (20% kasus). Sejumlah penelitian telah mengkonfirmasi hubungan mesothelioma pleura ganas dengan paparan asbestos. Risiko seumur hidup pekerja asbestos untuk mengembangkan mesothelioma pleura ganas setinggi 10%. Periode laten antara paparan dan timbulnya gejala berkisar antara 20 hingga 40 tahun. Dokter harus menanyakan tentang paparan asbestos melalui penambangan, penggilingan, manufaktur, pekerjaan galangan kapal, isolasi, pelapis rem, konstruksi dan pembongkaran bangunan, bahan atap, dan produk asbestos lainnya (pipa, tekstil, cat, ubin, gasket, panel).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Interval rata-rata antara timbulnya gejala dan diagnosis adalah 2-3 bulan; usia rata-rata saat diagnosis adalah 72-74 tahun di negara-negara Barat. Gejala termasuk timbulnya sesak napas yang berbahaya, nyeri dada nonpleuritik, dan penurunan berat badan. Temuan fisik termasuk suara perkusi yang tumpul, suara napas yang berkurang dan, dalam beberapa kasus, dugem digital.

B. Temuan Laboratorium

Cairan pleura bersifat eksudatif dan seringkali bersifat hemoragik. Tes sitologi cairan pleura seringkali negatif. Biopsi PPN biasanya diperlukan untuk mendapatkan spesimen yang memadai untuk diagnosis histologis. Varian histologis mesothelioma pleura ganas adalah epitel (50-60%), sarkomatoid (10%), dan bifasik (30-40%). Karena perbedaan dari kondisi inflamasi jinak dan metastasis adenokarsinoma mungkin sulit, pewarnaan imunohistokimia penting untuk memastikan diagnosis.

C. Pencitraan

Kelainan radiografi terdiri dari penebalan pleura nodular, ireguler, unilateral dan berbagai derajat efusi pleura unilateral. Enam puluh persen pasien memiliki penyakit sisi kanan, sementara hanya 5% yang memiliki keterlibatan bilateral. CT scan menunjukkan sejauh mana keterlibatan pleura. PET-CT digunakan untuk membantu membedakan penyakit pleura jinak dan ganas, meningkatkan akurasi stadium, dan mengidentifikasi kandidat untuk pendekatan bedah agresif.

Komplikasi

Mesothelioma pleura ganas berkembang pesat saat tumor menyebar di sepanjang permukaan pleura hingga melibatkan perikardium, mediastinum, dan pleura kontralateral. Tumor pada akhirnya dapat melampaui dada hingga melibatkan kelenjar getah bening abdomen dan organ. Nyeri progresif dan dispnea merupakan ciri khasnya. Invasi lokal pada struktur toraks dapat menyebabkan sindrom vena kava superior, suara serak, sindrom Horner, aritmia, dan disfagia.

Terapi

Kemoterapi adalah pengobatan utama (Tabel 39–2 dan 39–3), dengan pembedahan sitoreduktif yang termasuk dalam penanganan multimodalitas hanya jika terdapat penyakit lokal yang dapat diatasi dengan reseksi bedah makroskopik. Pendekatan bedah yang optimal masih diperdebatkan. Untuk penyakit yang terlokalisasi, pilihan pembedahan termasuk pleurektomi dan dekortikasi (operasi pengupasan pleura dan perikardium dari puncak paru-paru ke diafragma) atau pneumonektomi ekstrapleural (prosedur pembedahan radikal yang melibatkan pengangkatan paru-paru ipsilateral, parietal dan visceral pleura, perikardium, dan kebanyakan dari hemidiafragma). Sitoreduksi bedah saja tidak cukup, dan kemoterapi atau terapi radiasi (atau keduanya) harus dimasukkan dalam pendekatan multimodalitas. Pada penyakit lanjut yang tidak dapat dioperasi, kemoterapi paliatif dengan cisplatin dan pemetrexed dapat mencapai tingkat respons 30-40%, dapat memperpanjang harapan hidup rata-rata hingga 12 bulan, dan dapat meningkatkan kualitas hidup. Menambahkan bevacizumab (antibodi monoklonal ke faktor pertumbuhan endotel vaskular [VEGF]) ke regimen cisplatin dan pemetrexed telah

terbukti lebih meningkatkan harapan hidup secara keseluruhan. Drainase efusi pleura, pleurodesis, terapi radiasi, dan bahkan reseksi bedah mungkin menawarkan manfaat paliatif bagi beberapa pasien.

Prognosis

Sebagian besar pasien meninggal karena gagal napas dan komplikasi dari perluasan lokal. Lama keberlangsungan hidup rata-rata sejak penegakkan diagnosis berkisar dari 7 bulan sampai 17 bulan. Harapan hidup lima tahun adalah 5–10%. Tumor yang didominasi sarkomatoid lebih resisten terhadap terapi dan memiliki prognosis yang lebih buruk, dengan median harapan hidup kurang dari 1 tahun. Gambaran prognostik yang buruk termasuk status kinerja yang buruk, histologi non-epiteloid, jenis kelamin pria, keterlibatan nodus, peningkatan laktat dehidrogenase, jumlah sel darah putih yang tinggi, hemoglobin rendah, dan jumlah trombosit yang tinggi.

De Bondt C et al. Combined modality treatment in mesothelioma: a systemic literature review with treatment recommendations. *Transl Lung Cancer Res.* 2018 Oct;7(5):562–73. [PMID: 30450295]

- Disselhorst MJ et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):260–70. [PMID: 30660511]
- Scherpereel A et al; French Cooperative Thoracic Intergroup. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):239–53. [PMID: 30660609]
- Wald O et al. New concepts in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Annu Rev Med*. 2018 Jan 29;69:365–77. [PMID: 29029582]

KANKER HEPATOBILIER

Lawrence S. Friedman, MD

KARSINOMA HEPATOBILIER

Intisari Diagnosis

- Biasanya merupakan komplikasi sirosis.
- Ciri khas CT dan MRI dapat meniadakan kebutuhan untuk biopsi konfirmasi.

Pertimbangan Umum

Neoplasma ganas hati yang muncul dari sel parenkim disebut karsinoma hepatoseluler (terhitung 85% dari kanker hati); yang berasal dari sel duktular disebut kolangiokarsinoma (15% atau kurang). Tumor hati yang langka termasuk angiosarkoma dan limfoma.

Di seluruh dunia, karsinoma hepatoseluler adalah penyebab paling umum keempat dari kematian terkait kanker dan keenam paling umum dalam insiden. Karsinoma ini berhubungan dengan sirosis pada 85% kasus. Di Afrika dan sebagian besar Asia, infeksi virus hepatitis B (HBV) merupakan faktor etiologi utama, dan riwayat keluarga karsinoma hepatoseluler meningkatkan risiko secara sinergis. Di Amerika Serikat dan negara Barat lainnya, angka kejadian telah meningkat dengan cepat (lebih dari dua kali lipat sejak 1978, dengan perlambatan peningkatan angka sejak 2006 kecuali pada pria usia 55-64), mungkin karena meningkatnya prevalensi sirosis yang disebabkan oleh hepatitis C kronis. infeksi virus (HCV) dan penyakit hati berlemak nonalkoholik (NAFLD); Namun, angka kejadian diproyeksikan meningkat hingga tahun 2030. Di negara-negara Barat, faktor risiko karsinoma hepatoseluler pada

pasien yang diketahui memiliki sirosis adalah jenis kelamin pria, usia lebih dari 55 tahun (meskipun telah terjadi peningkatan jumlah kasus yang lebih muda), Etnis Hispanik atau Asia, riwayat keluarga pada kerabat tingkat pertama, kelebihan berat badan, obesitas (terutama pada masa dewasa awal), penggunaan alkohol (terutama dalam kombinasi dengan obesitas), penggunaan tembakau, diabetes melitus, hipotiroidisme (pada wanita), waktu protrombin yang memanjang, jumlah trombosit yang rendah, dan saturasi transferin serum yang tinggi. Risiko karsinoma hepatoseluler lebih tinggi terjadi pada orang dengan penyebab sirosis virus daripada nonviral dan dapat meningkat pada orang dengan penyakit autoimun. Hubungan lain termasuk tingkat replikasi HBV yang tinggi; HBV genotipe C; koinfeksi hepatitis D; peningkatan kadar serum ALT pada orang dengan hepatitis B kronis (di mana terapi antivirus untuk menekan replikasi HBV tampaknya mengurangi risiko); HCV genotipe 1b dan 3; kurangnya tanggapan terhadap terapi antivirus untuk infeksi HCV; hemochromatosis (dan mungkin keadaan karier C282Y); paparan aflatoxin (terkait dengan mutasi gen TP53); defisiensi alpha-1-

antiprotease (alpha-1-antitrypsin); tirosinemia; dan paparan radiasi. Pada pasien dengan sindrom metabolik dan NAFLD, karsinoma hepatoseluler dapat timbul dari adenoma hepatoseluler tanpa adanya sirosis. Bukti hubungan dengan penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang tidak meyakinkan. Sedangkan penggunaan sulfonilurea dan insulin dapat meningkatkan risiko karsinoma hepatoseluler, konsumsi kopi, sayuran, daging putih, ikan, dan asam lemak tak jenuh ganda n-3; penggunaan aspirin; dan penggunaan penghambat HMG CoA reduktase lipofilik (statin) (misalnya, atorvastatin, simvastatin) dan, pada pasien diabetes, metformin tampaknya memiliki efek protektif.

Varian fibrolamellar dari karsinoma hepatoseluler umumnya terjadi pada wanita muda dan ditandai dengan gambaran histologis yang khas, tidak adanya faktor risiko, profil genom yang khusus, dan perjalanan yang lambat. Paparan vinil klorida dikaitkan dengan angiosarkoma hati. Hepatoblastoma, tumor hati ganas yang paling umum pada bayi dan anak kecil, jarang terjadi pada orang dewasa.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Keberadaan karsinoma hepatoseluler mungkin tidak terduga sampai terjadi penurunan kondisi pasien sirosis yang dulunya stabil. Cachexia, kelemahan, dan penurunan berat badan adalah gejala yang terkait. Munculnya asites yang tiba-tiba, yang mungkin berdarah, menunjukkan trombosis vena portal atau hepatic oleh tumor atau perdarahan dari tumor nekrotik.

Pemeriksaan fisik mungkin menunjukkan pembesaran hati yang lunak, kadang-kadang dengan massa yang teraba. Di Afrika, gejala khas pada pasien muda adalah massa abdomen yang membesar dengan cepat. Auskultasi dapat ditemukan adanya bising di atas tumor atau gesekan gesekan ketika tumor telah meluas ke permukaan hati.

B. Temuan Laboratorium

Tes laboratorium dapat menunjukkan leukositosis, berbeda dengan leukopenia yang sering ditemukan pada pasien sirosis. Anemia sering terjadi, tetapi nilai hematokrit yang normal atau meningkat dapat ditemukan

pada sepertiga pasien karena elaborasi eritropoietin oleh tumor. Peningkatan mendadak dan terus-menerus dari serum alkali fosfatase pada pasien yang sebelumnya stabil adalah temuan umum. HBsAg terdapat pada sebagian besar kasus di daerah endemik, sedangkan di Amerika Serikat anti-HCV ditemukan pada 40% kasus. Kadar alfa-fetoprotein meningkat pada hingga 70% pasien dengan karsinoma hepatoseluler di negara-negara Barat (walaupun sensitivitasnya lebih rendah pada orang kulit hitam dan kadarnya tidak meningkat pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler fibrolamellar); namun, peningkatan ringan (10-200 ng / mL [10-200 mcg / L]) juga sering terlihat pada pasien dengan hepatitis kronis. Tingkat serum protrombin des-gamma-karboksi meningkat pada hingga 90% pasien dengan karsinoma hepatoseluler, tetapi mereka juga dapat meningkat pada pasien dengan defisiensi vitamin K, hepatitis kronis, dan kanker metastatik. Studi sitologi cairan asites jarang menunjukkan sel-sel ganas.

C. Pencitraan

CT heliks multifase dan MRI dengan peningkatan kontras adalah studi pencitraan yang lebih disukai untuk menentukan lokasi dan vaskularisasi tumor; MRI mungkin lebih sensitif daripada CT, dan pencitraan dengan asam gadoksetat meningkatkan sensitivitas. Lesi yang lebih kecil dari 1 cm mungkin sulit untuk dikarakterisasi. Berdasarkan kriteria ketat yang dikembangkan oleh *American College of Radiology* melalui Sistem Pelaporan dan Data Pencitraan Hati, Jaringan Pengadaan dan Transplantasi Organ, dan Asosiasi Amerika untuk Studi Penyakit Hati, peningkatan fase arteri dari lesi yang lebih besar atau sama dengan diameter 1 cm diikuti oleh hipointensitas tertunda ("washout") memiliki spesifisitas 90% untuk karsinoma hepatoseluler. Ultrasonografi kurang sensitif dan lebih bergantung pada operator tetapi digunakan untuk menyaring nodul hati pada pasien berisiko tinggi. Ultrasonografi dengan peningkatan kontras memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang mendekati CT heliks fase arterial tetapi, tidak seperti CT dan MRI, tidak dapat mencitrakan seluruh hati selama fase arteri yang singkat dan dengan demikian dikaitkan dengan hasil positif palsu.

Dalam kasus tertentu, ultrasonografi endoskopi (EUS) mungkin berguna. Manfaat penggunaan PET sedang dipelajari.

D. Biopsi Hati dan Stadiumnya

Biopsi hati adalah kriteria diagnostik, meskipun pertumbuhan tumor pada saluran yang dibentuk oleh penusukan jarum risiko potensial pada saat melakukan biopsi (1-3%). Untuk lesi yang lebih kecil dari 1 cm, ultrasonografi dapat diulang setiap 3 bulan diikuti dengan pemeriksaan lebih lanjut untuk lesi yang membesar. Untuk lesi 1 cm atau lebih besar, biopsi dapat ditunda jika karakteristik hipervaskuleritas arteri dan pembersihan tertunda ditunjukkan pada CT heliks multifasik atau MRI dengan peningkatan kontras (atau keduanya) pada pasien dengan sirosis atau jika reseksi bedah direncanakan.

Stadium dalam klasifikasi TNM meliputi definisi berikut: T0: tidak ada bukti tumor primer; T1a: tumor soliter kurang dari atau sama dengan 2 cm; T1b: tumor soliter lebih dari 2 cm tanpa invasi vaskular; T2: tumor soliter lebih dari 2 cm dengan invasi vaskular atau tumor multipel tidak lebih dari 5 cm; T3: tumor multipel dengan

setidaknya satu lebih dari 5 cm; T4: tumor tunggal atau multipel dengan berbagai ukuran yang melibatkan cabang utama dari portal atau vena hepatic atau dengan invasi langsung ke organ yang berdekatan selain kantung empedu atau dengan perforasi peritoneum viseral; N1: metastasis kelenjar getah bening regional; M1: metastasis jauh; F0: tidak sampai fibrosis hati sedang; F1: fibrosis hati yang parah hingga sirosis. Sistem stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) lebih disukai dan mencakup kelas Child-Pugh, stadium tumor, dan fungsi hati dan memiliki keuntungan dalam menghubungkan keseluruhan stadium dengan modalitas pengobatan yang disukai dan dilengkapi dengan perkiraan harapan hidup.

Skrining & Pencegahan

Surveilans perkembangan karsinoma hepatoseluler dianjurkan pada pasien dengan hepatitis B kronis (dimulai pada usia 20 tahun di Afrika, usia 40 pada pria Asia atau Asia dengan riwayat keluarga karsinoma hepatoseluler, dan usia 50 pada orang lain) atau sirosis yang disebabkan oleh HCV, HBV, atau alkohol. Ada beberapa bukti bahwa surveilans untuk karsinoma

hepatoseluler mengarah pada keuntungan tingkat harapan hidup dibandingkan diagnosis klinis, tetapi hanya sebagian kecil kasus yang terdeteksi melalui surveilans. Pendekatan standar adalah ultrasonografi dan pemeriksaan alfa-fetoprotein setiap 6 bulan, meskipun nilai skrining alfa-fetoprotein telah dipertanyakan karena sensitivitasnya yang rendah. Kadar alfa-fetoprotein serum sebesar 20 ng/mL (20 mcg/L) umumnya merupakan nilai batas yang seharusnya untuk melakukan evaluasi lebih lanjut. CT dan MRI dianggap terlalu mahal untuk digunakan sebagai skrining. Sensitivitas ultrasonografi untuk mendeteksi karsinoma hepatoseluler dini hanya sebesar 63%.

Risiko karsinoma hepatoseluler pada pasien dengan sirosis adalah 3–5% per tahun, dan pasien dengan tumor yang terdeteksi oleh surveilans rata-rata memiliki stadium yang kurang lanjut dan kemungkinan yang lebih besar bahwa pengobatan akan memperpanjang harapan hidup dibandingkan mereka yang tidak menjalani surveilans, meskipun ada kontroversi. tentang apakah pengawasan mengurangi kematian terkait kanker. Pada populasi pasien dengan sirosis, lebih dari 60% nodul

dengan diameter lebih kecil dari 2 cm yang terdeteksi pada pemeriksaan ultrasonografi terbukti merupakan karsinoma hepatoseluler.

Program vaksinasi massal HBV di negara berkembang mengarah pada penurunan tingkat karsinoma hepatoseluler. Pengobatan hepatitis B dan hepatitis C yang berhasil pada pasien dengan sirosis juga mengurangi risiko karsinoma hepatoseluler selanjutnya, dan dengan demikian karsinoma hepatoseluler dianggap sebagai neoplasma yang dapat dicegah. Namun, karsinoma hepatoseluler mungkin masih terjadi setelah pembersihan antigen permukaan hepatitis B atau penyembuhan infeksi HCV dan dengan demikian dapat mengurangi kemanjuran pengobatan untuk infeksi HBV dan HCV.

Tatalaksana

Reseksi bedah dari karsinoma hepatoseluler soliter dapat menghasilkan resolusi jika fungsi hati dipertahankan (Child-Pugh kelas A atau mungkin B) dan trombosis vena portal tidak ada. Reseksi hati laparoskopi telah dilakukan pada kasus tertentu. Pengobatan hepatitis virus kronis yang mendasari, kemoterapi adjuvan, dan

imunoterapi adaptif dapat menurunkan tingkat kekambuhan pasca operasi.

Transplantasi hati mungkin cocok dilakukan pada kasus tumor kecil yang tidak dapat dioperasi pada pasien dengan sirosis lanjut, dengan tingkat harapan hidup 5 tahun yang dilaporkan hingga 75%. Harapan hidup bebas kekambuhan mungkin lebih baik untuk transplantasi hati daripada untuk reseksi pada pasien dengan sirosis yang terkompensasi dengan baik dan tumor kecil (satu tumor kurang dari 5 cm atau tiga atau kurang tumor masing-masing berdiameter kurang dari 3 cm [kriteria Milan]) dan di mereka dengan kriteria diperluas (University of California, San Francisco) dari satu tumor kurang dari atau sama dengan 6,5 cm atau tiga atau kurang tumor kurang dari atau sama dengan 4,5 cm (atau diameter tumor gabungan 8,5 cm) tanpa invasi vaskular. Kriteria Extended Toronto termasuk diferensiasi tumor, gejala terkait kanker, pengurangan tumor ke hati, dan tidak adanya invasi vaskular, tanpa memperhatikan jumlah atau ukuran tumor, untuk menentukan kandidat untuk transplantasi hati, dan tampaknya

memprediksi hasil berdasarkan Kriteria Milan. Pasien dengan karsinoma hepatoseluler stadium 2 yang memenuhi kriteria Milan menerima poin tambahan pada skor *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) mereka setelah 6 bulan dalam daftar tunggu (lihat Bab 16), sehingga meningkatkan peluang mereka untuk menjalani transplantasi. Namun, transplantasi hati ortotopik seringkali tidak praktis karena kekurangan organ donor, dan transplantasi hati donor yang masih hidup dapat dipertimbangkan dalam kasus ini. Pasien dengan tumor yang lebih besar (3–5 cm), kadar alfa-fetoprotein serum 1000 ng / mL (1000 mcg / L) atau lebih tinggi, atau skor MELD 20 atau lebih memiliki ketahanan hidup pasca transplantasi yang buruk. Pada pasien dengan kadar alpha fetoprotein serum lebih besar dari 1000 ng / mL (1000 mcg / L), dilakukan downstaging dengan terapi lokoregional ke tingkat protein alpha-feto kurang dari 500 ng / mL (500 mcg / L) akan meningkatkan harapan hidup setelah transplantasi hati berikutnya.

Kemoterapi, terapi hormonal dengan tamoxifen, dan oktreotida kerja panjang belum terbukti dapat memperpanjang hidup, tetapi kemoembolisasi transarterial (*transarterial chemoembolization* (TACE), TACE dengan manik-manik pengelusi obat, kemoinfusi transarterial (*transarterial chemoinfusion* (TACI), dan radioembolisasi transarterial (*transarterial radioembolization* (TARE) melalui arteri hepatic. bersifat paliatif dan dapat memperpanjang harapan hidup pada pasien dengan tumor besar atau multifokal tanpa adanya penyebaran ekstrahepatik. TACI dan TARE cocok untuk pasien dengan trombosis vena portal. TARE dengan yttrium-90 telah terbukti menghasilkan waktu yang lebih lama untuk berkembang daripada TACE. Ablasi gelombang mikro, ablas frekuensi radio, krioterapi, atau injeksi etanol absolut ke dalam tumor yang berukuran lebih kecil dari 2 cm dapat memperpanjang harapan hidup pada pasien yang bukan calon reseksi dan memiliki tumor yang mudah dijangkau; intervensi ini, serta terapi radiasi tubuh stereotaktik, juga dapat menjadi "jembatan" untuk transplantasi hati. Ablasi gelombang mikro menjadi pendekatan yang disukai karena memungkinkan waktu

perawatan yang lebih singkat dan, seperti ablasi frekuensi radio, dapat dilakukan setelah TACE dalam kasus tertentu. Cryoablasi dapat menyebabkan perkembangan tumor yang lebih lambat daripada pada ablasi frekuensi radio untuk tumor dengan diameter 3,1–4 cm. Terapi radiasi tubuh stereotaktik juga digunakan untuk mengobati karsinoma hepatoseluler yang tidak dapat dioperasi dan mungkin efektif dalam mengobati lesi yang lebih besar daripada yang diobati dengan teknik ablasi. Sorafenib (penghambat multikinase oral dari Raf kinase, reseptor VEGF, dan reseptor faktor pertumbuhan turunan platelet [dan lain-lain]) memperpanjang angka harapan hidup rata-rata serta waktu untuk perkembangan radiologis selama 3 bulan pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler lanjut; sorafenib adalah perawatan standar pada pasien ini. Lenvatinib adalah inhibitor multikinase oral lain yang disetujui FDA untuk indikasi yang sama seperti sorafenib. Regorafenib adalah inhibitor multikinase oral yang memberikan manfaat harapan hidup bagi pasien yang penyakitnya berkembang meskipun telah menjalani terapi sorafenib, dan nivolumab serta pembrolizumab adalah penghambat checkpoint imun

yang telah disetujui untuk karsinoma hepatoseluler lanjut. Cabozantinib, inhibitor multikinase lainnya, telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan karsinoma hepatoseluler setelah pengobatan sebelumnya dengan sorafenib, seperti ramucirumab, antibodi terhadap reseptor VEGF, yang disetujui untuk pasien dengan kadar alfa-fetoprotein lebih dari atau sama. hingga 400 ng / mL (400 mcg / L) dan pengobatan sebelumnya dengan sorafenib. Kriteria *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) digunakan untuk menilai respon pengobatan berdasarkan penyusutan tumor dan viabilitas setelah pengobatan lokoregional dan antiangiogenik. Upaya cermat dalam perawatan paliatif penting untuk pasien yang penyakitnya berkembang meskipun telah diobati atau dengan tumor lanjut, invasi vaskular, atau penyebaran ekstrahepatik. Nyeri hebat dapat terjadi pada pasien tersebut karena peregangan kapsul hati oleh tumor dan memerlukan upaya lebih dalam manajemen nyeri, termasuk penggunaan opioid (lihat Bab 5).

Prognosis

Di Amerika Serikat, angka harapan hidup keseluruhan 1 dan 5 tahun untuk pasien dengan karsinoma hepatoseluler adalah masing-masing 23% dan 5%. Tingkat harapan hidup lima tahun meningkat menjadi 56% untuk pasien dengan penyakit lokal yang dapat direseksi (T1, T2, T3 dan T4 tertentu; N0; M0) tetapi hampir nol untuk pasien dengan penyakit lokal yang tidak dapat dioperasi atau lanjut. Pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler terkait HCV, kadar protein alfa-feto serum pada saat diagnosis kanker telah dilaporkan menjadi prediktor independen dari kematian. Kadar alfa-fetoprotein serum yang lebih besar dari atau sama dengan 200 ng / mL (200 milli-international unit / mL) atau peningkatan lebih dari 15 ng / mL / bulan memprediksi hasil yang lebih buruk pada pasien yang menunggu transplantasi hati. Pada pasien yang tidak memenuhi syarat untuk operasi, peningkatan kadar protein C-reaktif serum dikaitkan dengan harapan hidup yang buruk. Bertentangan dengan pendapat tradisional, varian fibrolamellar tidak memiliki prognosis yang lebih baik daripada karsinoma hepatoseluler konvensional tanpa sirosis.

Kapan Harus Merujuk

Semua pasien dengan karsinoma hepatoseluler harus dirujuk ke spesialis.

Kapan Harus Dirawat

- Komplikasi sirosis.
- Sakit parah.
- Untuk pembedahan dan intervensi lainnya.

Fanwal F et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):54–64. [PMID: 30986389]

Marrero JA et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723–50. [PMID: 29624699]

Singal AG et al. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2149–57. [PMID: 30878469]

Tang A et al. Introduction to the liver imaging reporting and data system for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;17(7):1228–38. [PMID: 30326302]

Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2019 Apr 11;380(15):1450–62. [PMID: 30970190]

KARSINOMA TRAKTUS BILIER

Intisari Diagnosis

- Muncul dengan ikterus obstruktif, biasanya tidak menimbulkan rasa sakit, seringkali disertai dilatasi saluran empedu.
- Nyeri lebih sering terjadi pada karsinoma kandung empedu daripada kolangiokarsinoma.
- Kantung empedu yang melebar dapat teraba (tanda Courvoisier).
- Diagnosis dengan kolangiografi dengan biopsi dan sikat untuk sitologi.

Pertimbangan Umum

Karsinoma kandung empedu terjadi pada sekitar 2% dari semua orang yang dioperasi karena penyakit saluran empedu; angka kejadiannya, seperti karsinoma saluran empedu, telah menurun di Amerika Serikat tetapi mungkin meningkat lagi di beberapa negara Barat karena

perubahan gaya hidup. Penyakit ini terkenal berbahaya, dan diagnosis sering dibuat secara tidak terduga saat pembedahan. kolelitiasis (seringkali batu bergejala besar) biasanya ada. Faktor risiko lainnya adalah infeksi kronis kandung empedu dengan *Salmonella typhi*, polip kandung empedu dengan diameter lebih dari 1 cm (terutama dengan fokus hipoeoik pada EUS), kalsifikasi mukosa kandung empedu (kandung empedu porselen), sambungan duktus pankreatikobiliaris anomali, dan paparan aflatoksin. Faktor genetik termasuk mutasi K-ras dan TP53. Penyebaran kanker — melalui perluasan langsung ke hati atau ke permukaan peritoneum — dapat terlihat pada presentasi awal. Klasifikasi TNM meliputi tahapan berikut: Tis, karsinoma in situ; T1a, tumor menyerang lamina propria, dan T1b, tumor menyerang lapisan otot; T2, tumor menyerang jaringan ikat perimuskular tanpa perluasan di luar serosa (peritoneum viseral) (T2a) atau ke hati (T2b); T3, tumor melubangi serosa atau secara langsung menyerang hati atau organ atau struktur yang berdekatan; T4, tumor menyerang vena portal utama atau arteri hepatic atau menyerang dua atau lebih organ atau struktur ekstrahepatik; N1, metastasis ke

satu sampai tiga kelenjar getah bening regional; N2, metastasis ke empat atau lebih kelenjar getah bening regional; dan M1, metastasis jauh.

Karsinoma saluran empedu (kolangiokarsinoma) menyumbang 10-25% dari semua keganasan hepatobilier dan 3% dari semua kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Karsinoma ini lebih umum terjadi pada orang berusia 50-70 tahun, dengan sedikit dominasi pria, dan lebih umum di Asia. Sekitar 50% timbul pada pertemuan saluran hepatic (tumor perihilar, atau disebut Klatskin), dan 40% timbul di saluran empedu ekstrahepatik bagian distal (kejadiannya telah meningkat sejak 1990); sisanya bersifat intrahepatik (kejadiannya meningkat secara dramatis dari tahun 1970-an hingga awal tahun 2000-an). Kematian akibat kolangiokarsinoma intrahepatik telah meningkat. Frekuensi karsinoma pada orang dengan kista koledokus telah dilaporkan lebih dari 14% pada 20 tahun, dan eksisi bedah dianjurkan. Kebanyakan kasus kolangiokarsinoma bersifat sporadis. Terdapat peningkatan kejadian kolangiokarsinoma pada pasien dengan adenoma saluran empedu; papilomatosis bilier; Penyakit caroli; anastomosis bilier-enterik; kolitis

ulserativa, terutama dengan kolangitis sklerosis primer; sirosis bilier; diabetes melitus; hipertiroidisme; pankreatitis kronis; konsumsi alkohol berat; merokok; dan paparan sebelumnya ke agen kontras Thorotrast. Obesitas dan diabetes melitus merupakan faktor risiko kolangiokarsinoma intrahepatik. Penggunaan aspirin dan penggunaan statin dikaitkan dengan penurunan risiko kolangiokarsinoma, dan pada pasien diabetes, penggunaan metformin dikaitkan dengan penurunan risiko kolangiokarsinoma intrahepatik. Di Asia Tenggara, hepatolitis, karier tifoid kronis, dan infeksi saluran empedu dengan cacing (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) dikaitkan dengan peningkatan risiko kolangiokarsinoma. Infeksi virus hepatitis C (dan mungkin virus hepatitis B), sirosis, infeksi HIV, penyakit hati berlemak nonalkohol, diabetes melitus, obesitas, dan merokok merupakan faktor risiko kolangiokarsinoma intrahepatik. Karsinoma hepatoseluler campuran-kolangiokarsinoma adalah varian tumor yang semakin banyak dijumpai.

Stadium kolangiokarsinoma perihilar adalah sebagai berikut: Tis, karsinoma in situ / displasia derajat

tinggi; T1, tumor terbatas pada saluran empedu; T2, tumor menyerang di luar dinding saluran empedu ke jaringan adiposa di sekitarnya (2a) atau ke hati yang berdekatan (2b); T3, tumor menyerang cabang unilateral vena portal atau arteri hepatica; T4, tumor menyerang vena portal utama atau cabangnya secara bilateral, arteri hepatica komunis, radikal bilier orde dua, dan vena portal kontralateral atau arteri hepatica; N1, metastasis ke satu sampai tiga kelenjar getah bening regional; N2, metastasis ke empat atau lebih kelenjar getah bening regional; M1, metastasis jauh. Stadium kolangiokarsinoma intrahepatik adalah sebagai berikut: T1a, tumor soliter kurang dari atau sama dengan 5 cm tanpa invasi vaskular; T1b, tumor soliter lebih dari 5 cm tanpa invasi vaskular; T2, tumor soliter dengan invasi vaskular intrahepatik atau tumor multipel 5 cm atau lebih kecil dengan atau tanpa invasi vaskular; T3, tumor yang melubangi peritoneum viseral; T4, tumor menyerang organ yang berdekatan (kecuali kantong empedu); N1, metastasis kelenjar getah bening regional; dan M1, metastasis jauh. Stadium tambahan tersedia untuk tumor saluran empedu distal. Sistem stadium lain mempertimbangkan usia pasien, status

kinerja, luas dan bentuk tumor, invasi perineural, pembungkus vaskular, atrofi lobus hati, penyakit hati yang mendasari, dan metastasis peritoneum.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Ikterus progresif adalah yang paling umum dan biasanya merupakan tanda pertama dari obstruksi sistem bilier ekstrahepatik. Nyeri di abdomen kanan atas dengan radiasi ke punggung biasanya muncul di awal perjalanan karsinoma kandung empedu tetapi terjadi kemudian dalam perjalanan karsinoma saluran empedu. Anoreksia dan penurunan berat badan sering terjadi dan mungkin berhubungan dengan demam dan menggigil akibat kolangitis. Hematemesis atau melena jarang terjadi akibat erosi tumor ke dalam pembuluh darah (hemobilia). Pembentukan fistula antara sistem bilier dan organ yang berdekatan juga dapat terjadi. Perjalanan penyakit ini biasanya memburuk dengan cepat, dengan kematian yang terjadi dalam beberapa bulan.

Pemeriksaan fisik dapat ditemukan ikterus yang parah. Pruritus dan ekskoriiasi kulit sering terjadi.

Kantung empedu yang teraba dengan ikterus obstruktif biasanya dikatakan menandakan penyakit ganas (tanda Courvoisier); namun, generalisasi klinis ini telah terbukti akurat hanya sekitar 50% dari waktu. Hepatomegali akibat hipertrofi lobus hati yang tidak terhalang biasanya ada dan berhubungan dengan nyeri tekan hati. Asites dapat terjadi dengan implan peritoneal.

B. Temuan Laboratorium

Dengan obstruksi bilier, pemeriksaan laboratorium menunjukkan hiperbilirubinemia terkonjugasi yang dominan, dengan nilai bilirubin serum total berkisar antara 5 sampai 30 mg / dL. Biasanya terjadi peningkatan alkali fosfatase dan kolesterol serum secara bersamaan. AST normal atau sedikit meningkat. Kadar CA 19-9 serum meningkat pada 85% pasien dan dapat membantu membedakan kolangiokarsinoma dari striktur bilier jinak (dengan tidak adanya kolangitis), tetapi tes ini tidak sensitif maupun spesifik.

C. Pencitraan

Ultrasonografi dan CT heliks tiga fase dengan kontras yang ditingkatkan dapat menunjukkan massa kandung empedu pada karsinoma kandung empedu dan massa intrahepatik atau dilatasi empedu pada karsinoma saluran empedu. CT juga dapat menunjukkan kelenjar getah bening regional yang terlibat dan atrofi lobus hati karena pembungkus vaskular dengan hipertrofi kompensasi dari lobus yang tidak terpengaruh. MRI dengan *magnetic resonance cholangiopancreatography* (MRCP) dan peningkatan gadolinium memungkinkan visualisasi seluruh saluran empedu dan deteksi invasi vaskular serta meniadakan kebutuhan angiografi dan, dalam beberapa kasus, kolangiografi direk; metode ini merupakan prosedur pencitraan pilihan tetapi mungkin dapat mengurangi terjadinya striktur hilus ganas. Sensitivitas dan kualitas gambar dapat ditingkatkan dengan meningkatkan ferumoksida. Gambaran kolangiokarsinoma intrahepatik pada MRI tampak berbeda dari karsinoma hepatoseluler, dengan penurunan kontras pada yang terakhir tetapi tidak pada yang pertama. Dalam kasus yang tidak pasti, PET dapat mendeteksi kolangiokarsinoma sekecil 1 cm dan kelenjar getah

bening serta metastasis jauh, tetapi terjadi hasil positif palsu. Studi diagnostik yang paling membantu sebelum pembedahan adalah kolangiografi retrograd endoskopik atau kolangiografi transhepatik perkutan dengan spesimen biopsi dan sitologi, meskipun hasil biopsi negatif palsu dan hasil sitologi sering ditemukan. Analisis citra digital dan hibridisasi in situ fluoresen dari spesimen sitologi untuk polisomi meningkatkan sensitivitas. EUS dengan FNA tumor, kolangioskopi peroral, endomikroskopi laser confocal, dan ultrasonografi intraduktal dapat mengkonfirmasi diagnosis kolangiokarsinoma pada pasien dengan striktur saluran empedu dan evaluasi yang tidak dapat ditentukan, tetapi FNA dapat menyebabkan pembentukan tumor baru dan harus dihindari jika tumornya berpotensi dapat direseksi.

Tatalaksana

Pada pasien muda dan bugar, operasi kuratif untuk karsinoma kandung empedu dapat dilakukan jika tumor terlokalisir dengan baik. Tingkat harapan hidup 5 tahun untuk karsinoma kandung empedu yang menyerang lamina propria atau muskularis (stadium 1, T1a atau 1b,

N0, M0) setinggi 85% dengan kolesistektomi laparoskopik tetapi turun menjadi 60%, bahkan dengan pembukaan yang lebih lama reseksi, jika ada invasi perimuskular (T2). Peran operasi radikal untuk tumor T3 dan T4 masih bisa diperdebatkan. Jika tumor tidak dapat dioperasi saat laparotomi, bypass bilier-enterik (misalnya, Roux-en-Y hepaticojejunostomy) dapat dilakukan. Karsinoma saluran empedu dapat ditangani dengan operasi pada kurang dari 10% kasus. Jika margin reseksi negatif, angka harapan hidup 5 tahun mungkin setinggi 47% untuk kolangiokarsinoma intrahepatik, 41% untuk kolangiokarsinoma hilar, dan 37% untuk kolangiokarsinoma distal, tetapi angka kematian perioperatif bisa setinggi 10%. Faktor-faktor yang memprediksi harapan hidup yang lebih pendek untuk kolangiokarsinoma intrahepatik termasuk ukuran tumor yang besar, tumor multipel, metastasis kelenjar getah bening, dan invasi vaskular. Kemoterapi adjuvan dengan capecitabine telah terbukti menghasilkan tingkat harapan hidup keseluruhan yang superior dibandingkan dengan tanpa terapi adjuvan. Paliasi dapat dicapai dengan penempatan metal stent yang dapat diperluas sendiri

melalui jalur transhepatik endoskopik atau perkutan. Stent logam tertutup mungkin lebih hemat biaya daripada stent logam tanpa penutup karena durasi paten yang lebih lama. Namun, mereka terkait dengan tingkat migrasi stent dan kolesistitis yang lebih tinggi karena oklusi duktus kistik dan tidak terkait dengan harapan hidup yang lebih lama. Untuk tumor perihilar, pemasangan stent unilateral daripada stent bilateral mungkin sudah cukup. Stent plastik pada awalnya lebih murah, tetapi tidak untuk jangka panjang, karena lebih mudah tersumbat daripada logam; mereka dapat dipertimbangkan pada pasien yang diperkirakan hanya bertahan hidup beberapa bulan. Terapi fotodinamik dalam kombinasi dengan pemasangan stent memperpanjang harapan hidup jika dibandingkan dengan pemasangan stent saja pada pasien dengan kolangiokarsinoma yang tidak dapat dioperasi. Kolangiopankreatografi retrograd endoskopik (ERCP) - ablasi yang diarahkan dengan frekuensi radio, TACE, dan TARE adalah opsi terapi tambahan. Radioterapi dapat meredakan nyeri dan berkontribusi pada dekompresi bilier. Respon kemoterapi dengan gemcitabine saja hanya kecil, tetapi kombinasi cisplatin dan gemcitabine atau

capecitabine dan gemcitabine memperpanjang harapan hidup pada pasien dengan kolangiokarsinoma metastatik atau stadium lanjut. Beberapa pasien bertahan selama lebih dari 24 bulan. Meskipun kolangiokarsinoma umumnya dianggap sebagai kontraindikasi transplantasi hati karena rekurensi tumor yang cepat, tingkat harapan hidup 5 tahun 75% telah dilaporkan pada pasien dengan kolangiokarsinoma perihilar stadium I dan II yang menjalani kemoradiasi dan laparotomi eksplorasi diikuti dengan transplantasi hati.

Untuk pasien yang penyakitnya tetap berkembang meskipun telah diobati, upaya perawatan paliatif yang cermat sangat penting untuk dilakukan (lihat Bab 5).

Kapan Merujuk

Semua pasien karsinoma saluran empedu harus dirujuk ke dokter spesialis.

Kapan Harus Dirawat

- Obstruksi bilier.
- Kolangitis.

- Baiu I et al. JAMA patient page. Gallbladder cancer. JAMA. 2018 Sep 25;320(12):1294. [PMID: 30264121]
- Bertuccio P et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2019 Jul;71(1):104–14. [PMID: 30910538]
- Brooks C et al. Role of fluorescent in situ hybridization, cholangioscopic biopsies, and EUS-FNA in the evaluation of biliary strictures. Dig Dis Sci. 2018 Mar;63(3):636–44. [PMID: 29353443]
- Goldaracena N et al. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. Liver Transpl. 2018 Feb;24(2):294–303. [PMID: 29024405]
- Liu Z et al. Statin use and reduced risk of biliary tract cancers in the UK Clinical Practice Research Datalink. Gut. 2019 Aug;68(8):1458–64. [PMID: 30448774]

KARSINOMA PANKREAS DAN AMPULA VATERI

Intisari Diagnosis

- Ikterus obstruktif (mungkin tidak menimbulkan rasa sakit).
- Kantung empedu membesar (mungkin menyakitkan).

- Nyeri abdomen bagian atas dengan radiasi ke punggung, penurunan berat badan, dan tromboflebitis biasanya merupakan manifestasi lanjut.

Pertimbangan Umum

Karsinoma adalah neoplasma pankreas yang paling umum. Sekitar 75% berada di kepala dan 25% di tubuh dan ekor organ. Karsinoma pankreas menyumbang 2% dari semua kanker dan 5% kematian akibat kanker. Karsinoma ampularis jauh lebih jarang terjadi. Faktor risiko kanker pankreas termasuk usia, penggunaan tembakau (yang diperkirakan menyebabkan 20-25% kasus), penggunaan alkohol berat, obesitas, pankreatitis kronis, diabetes melitus, radiasi abdomen sebelumnya, riwayat keluarga, dan kemungkinan tukak lambung dan paparan arsenik dan kadmium. Diabetes melitus onset baru setelah usia 45 tahun kadang-kadang menandai timbulnya kanker pankreas. Pada pasien diabetes, penggunaan metformin dan kemungkinan penggunaan aspirin dapat sedikit mengurangi risiko kanker pankreas, tetapi penggunaan insulin dan terapi berbasis glukagon seperti peptida-1 (misalnya, sitagliptin) dapat

meningkatkan risiko. Sekitar 7% pasien dengan kanker pankreas memiliki riwayat keluarga kanker pankreas pada kerabat tingkat pertama, dibandingkan dengan 0,6% subjek kontrol. Mayoritas kanker pankreas berasal dari neoplasia intraepitel pankreas, yang berukuran diameter kurang dari 5 mm dan hanya dapat dilihat dengan mikroskop.

Dalam 5-10% kasus, kanker pankreas terjadi sebagai bagian dari sindrom herediter, termasuk kanker payudara familial (pembawa BRCA2 memiliki risiko seumur hidup 7% dari kanker pankreas), pankreatitis herediter (mutasi PSS1), melanoma mola multipel atipikal familial (mutasi p16/CDKN2A), sindrom Peutz-Jeghers (mutasi STK11 / LKB1), ataksia-telangiectasia (mutasi ATM), dan sindrom Lynch (kanker kolorektal nonpolyposis herediter [MLH1, MSH2, mutasi MSH6]). Tumor neuroendokrin menyumbang 1-2% dari neoplasma pankreas dan mungkin berfungsi (memproduksi gastrin, insulin, glukagon, peptida usus vasoaktif, somatostatin, hormon pelepas hormon pertumbuhan, hormon adrenokortikotropik, dan lain-lain) atau tidak berfungsi.

Neoplasma kistik hanya menyumbang 1% dari kanker pankreas, tetapi penting karena kista pankreas sering terjadi dan mungkin disalahartikan sebagai pseudokista. Neoplasma kistik harus dicurigai jika lesi kistik di pankreas ditemukan tanpa adanya riwayat pankreatitis. Setidaknya 15% dari semua kista pankreas adalah neoplasma. Sistadenoma serosa (yang menyumbang 32-39% dari neoplasma pankreas kistik dan juga terjadi pada pasien dengan penyakit von Hippel-Lindau) bersifat jinak. Namun, neoplasma kistik musinosa (ditentukan oleh adanya stroma ovarium dan terhitung 10-45% dari neoplasma pankreas kistik), neoplasma musinosa papiler intraduktal (21-33% dari neoplasma pankreas kistik), tumor pseudopapiler padat (kurang dari 5%, terutama pada wanita muda), dan tumor sel pulau kistik (3-5%) mungkin ganas. Prognosisnya lebih baik daripada prognosis adenokarsinoma pankreas, kecuali neoplasma kistik setidaknya berkembang secara lokal. Neoplasma kistik musinosa dan neoplasma musinosa papiler intraduktal merupakan penyebab 15-30% kanker pankreas.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Nyeri ditemukan di lebih dari 70% kasus dan seringkali samar, difus, dan terasa di epigastrium atau, ketika lesi berada di ekor pankreas, nyeri akan terasa di kuadran kiri atas abdomen. Radiasi nyeri ke punggung sering terjadi dan terkadang mendominasi. Duduk dan mencondongkan tubuh ke depan mungkin dapat meredakan nyeri, dan ini biasanya menunjukkan bahwa lesi telah menyebar ke luar pankreas dan tidak dapat dioperasi. Diare, mungkin karena gangguan pencernaan, terkadang merupakan gejala awal. Tromboflebitis migran adalah tanda yang jarang terjadi. Penurunan berat badan adalah temuan yang umum tetapi onsetnya lambat dan mungkin terkait dengan depresi. Hiperglikemia dan penurunan lemak abdomen subkutan dan kadar lipid serum telah dilaporkan mendahului diagnosis kanker pankreas. Kadang-kadang pasien (seringkali berusia 40 tahun atau lebih) datang dengan pankreatitis akut tanpa adanya penyebab alternatif. Ikterus biasanya disebabkan oleh obstruksi bilier oleh kanker di kepala pankreas. Kantung empedu yang teraba juga menunjukkan adanya obstruksi oleh

neoplasma (tanda Courvoisier), tetapi sering ada pengecualian. Massa yang keras, terfiksasi, kadang-kadang lunak mungkin ditemukan. Dalam kasus lanjut, nodul periumbilikalis yang keras (Suster Mary Joseph) dapat teraba.

B. Temuan Laboratorium

Mungkin ada anemia ringan. Glikosuria, hiperglikemia, dan gangguan toleransi glukosa atau diabetes melitus ditemukan pada 10-20% kasus. Kadar serum amilase atau lipase kadang-kadang meningkat. Tes biokimia hati mungkin menunjukkan ikterus obstruktif. Steatorrhea tanpa adanya penyakit kuning jarang terjadi. Darah samar dalam feses menunjukkan karsinoma ampula Vater (kombinasi obstruksi bilier dan perdarahan dapat membuat feses tampak berwarna perak). CA 19-9, dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 87%, belum terbukti berguna untuk deteksi dini kanker pankreas; peningkatan nilai juga ditemukan pada pankreatitis akut dan kronis dan kolangitis. Kadar kromogranin A plasma meningkat pada 88-100% pasien dengan tumor neuroendokrin pankreas (NETs).

C. Pencitraan

CT heliks potong tipis multifase umumnya merupakan prosedur diagnostik awal dan mendeteksi massa di lebih dari 80% kasus. CT mengidentifikasi metastasis, menggambarkan luasnya tumor, dan memungkinkan FNA perkutan untuk studi sitologi dan penanda tumor. MRI merupakan pemeriksaan alternatif dari CT. Ultrasonografi tidak dapat diandalkan karena gangguan gas usus. PET adalah teknik sensitif untuk mendeteksi kanker pankreas dan metastasis, tetapi PET-CT bukanlah prosedur pementasan rutin. Celiac selektif dan arteriografi mesenterika superior dapat menunjukkan invasi pembuluh darah oleh tumor, sebuah temuan yang akan menghalangi upaya reseksi bedah, tetapi hal ini jarang digunakan sejak munculnya CT heliks multifase. EUS lebih sensitif daripada CT untuk mendeteksi kanker pankreas dan setara dengan CT untuk menentukan keterlibatan nodal dan resectability. EUS yang normal tidak termasuk kanker pankreas. EUS juga dapat digunakan untuk memandu FNA atau biopsi untuk diagnosis jaringan, penanda tumor, dan analisis DNA.

ERCP dapat mengklarifikasi pemeriksaan CT atau MRI yang ambigu dengan menggambarkan sistem saluran pankreas atau memastikan adanya neoplasma ampularis atau bilier. MRCP tampaknya paling tidak sama sensitifnya dengan ERCP dalam mendiagnosis kanker pankreas. Di beberapa pusat, pankreatoskopi atau ultrasonografi intraduktal digunakan untuk mengevaluasi defek pengisian di saluran pankreas dan menilai resektabilitas tumor musinosa papiler intraduktal. Dengan obstruksi vena lien, splenomegali atau varises lambung, yang terakhir dideteksi dengan endoskopi, EUS, atau angiografi.

Neoplasma kistik dapat dibedakan berdasarkan penampakannya pada CT, EUS, dan ERCP serta gambaran cairan kista pada analisis bruto, sitologi, dan genetik. Misalnya, cystadenoma serosa mungkin memiliki bekas luka sentral atau tampilan sarang lebah; sistadenoma musinosa bersifat unilokuler atau multilokuler dan mengandung cairan kaya musin dengan tingkat antigen karsinoembrionik yang tinggi (lebih dari 200 ng / mL [200 mcg / L]) dan mutasi K-ras; dan neoplasma musinosa papiler intraduktus berhubungan

dengan duktus pankreas yang melebar dan ekstrusi bahan gelatinosa dari ampula.

Staging

Stadium kanker pankreas menurut klasifikasi TNM adalah sebagai berikut: Tis: karsinoma in situ; T1a: tumor terbatas pada pankreas, dengan dimensi terbesar 0,5 cm atau kurang; T1b: tumor lebih dari 0,5 cm dan kurang dari 1 cm; T1c: tumor 1–2 cm; T2: tumor terbatas pada pankreas, lebih dari 2 cm dan dimensi terbesar kurang dari atau sama dengan 4 cm; T3: tumor dengan dimensi terbesar lebih dari 4 cm; T4: tumor melibatkan aksis seliaka, arteri mesenterika superior, atau arteri hepatica komunis tanpa memandang ukurannya; N1: metastasis ke satu sampai tiga kelenjar getah bening regional; N2: metastasis ke empat atau lebih kelenjar getah bening regional; M1: metastasis jauh.

Tatalaksana

Eksplorasi abdomen biasanya diperlukan ketika diagnosis sitologi tidak dapat dikerjakan atau jika mencoba mereseksi tumor, (pada hingga 30% pasien

dengan karsinoma pankreas). Pada pasien dengan massa terlokalisasi di kepala pankreas dan tanpa penyakit kuning, laparoskopi dapat mendeteksi metastasis peritoneal atau hati kecil dan dengan demikian menghindari reseksi pada 4-13% pasien. Reseksi pankreatikoduodenal radikal (Whipple) diindikasikan untuk kanker yang hanya terbatas pada kepala pankreas, area periampula, dan duodenum (T1, N0, M0). Tingkat harapan hidup lima tahun adalah 20-25% pada kelompok ini dan setinggi 40% pada mereka dengan margin reseksi negatif dan tanpa keterlibatan kelenjar getah bening. Dekompresi endoskopi pra operasi dari obstruksi saluran empedu sering dicapai dengan stent plastik atau stent logam pendek tetapi tidak mengurangi mortalitas operatif dan berhubungan dengan komplikasi.

Hasil bedah terbaik dicapai di pusat-pusat yang berspesialisasi dalam pengobatan multidisiplin kanker pankreas. Kemoterapi adjuvan dengan gemcitabine, 5-fluorouracil, atau gemcitabine dengan capecitabine lebih baik daripada tanpa terapi adjuvan. Gemcitabine dengan capecitabine dan rejimen FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) yang dimodifikasi

telah ditemukan lebih unggul daripada penggunaan gemcitabine saja. Peran kemoradiasi adjuvan masih kontroversial tetapi sering digunakan di Amerika Serikat. Kemoterapi neoadjuvan dengan atau tanpa radiasi semakin banyak digunakan untuk pasien downstage dan pada mereka yang menderita kanker yang dapat dioperasi. Regimen kemoterapi umum untuk tujuan ini termasuk FOLFIRINOX dan gemcitabine dengan nanopartikel albumin-terikat (nab) - paclitaxel. Kemoradioterapi menurunkan sekitar 30% pasien dengan penyakit lanjut lokal untuk memungkinkan reseksi.

Jika reseksi tidak memungkinkan, pemasangan stent endoskopik pada saluran empedu dilakukan untuk meredakan penyakit kuning. Stent plastik biasanya dipasang jika harapan hidup pasien kurang dari 6 bulan (atau jika ada rencana pembedahan). Stent logam lebih disukai jika harapan hidup adalah 6 bulan atau lebih. Apakah stent logam tertutup yang dirancang untuk mencegah pertumbuhan ke dalam tumor menawarkan keuntungan dibandingkan stent yang tidak tertutup masih belum pasti karena stent yang tertutup dikaitkan dengan tingkat migrasi yang lebih tinggi dan kolesistitis akut

karena penyumbatan duktus kistik. Bypass bilier bedah dapat dipertimbangkan pada pasien yang diharapkan dapat bertahan hidup minimal 6 bulan. Bypass duodenum bedah dapat dipertimbangkan pada pasien yang diperkirakan akan mengalami obstruksi duodenum; alternatifnya, penempatan endoskopik dari stent duodenum yang dapat diperluas sendiri mungkin dapat dilakukan. Kemoradiasi dapat digunakan untuk paliasi kanker yang tidak dapat dioperasi yang terbatas pada pankreas.

Kemoterapi memiliki hasil yang mengecewakan pada kanker pankreas metastatik, meskipun tingkat respons yang lebih baik telah dilaporkan dengan FOLFIRINOX dan dengan kombinasi gemcitabine dan nab-paclitaxel. Pada pasien yang telah menerima kemoterapi sebelumnya, 5-fluorouracil dan leucovorin dalam kombinasi dengan nanoliposomal irinotecan telah menghasilkan peningkatan harapan hidup dibandingkan dengan 5-fluorouracil dan leucovorin saja. Blok saraf pleksus seliaka (di bawah panduan CT atau ultrasonografi endoskopik) atau splanknikektomi torakoskopi dapat meningkatkan pengendalian nyeri.

Reseksi bedah adalah penanganan pilihan untuk NET, jika memungkinkan untuk dilakukan. Lesi yang berdiameter kurang dari 1 cm dan tidak berfungsi tanpa bukti invasi lokal atau metastasis dapat diikuti. Penyakit metastasis dapat dikendalikan dengan analog somatostatin kerja panjang, interferon, kemoterapi, terapi radionuklida reseptor peptida, dan kemoembolisasi.

Ada kesepakatan bahwa kista pankreas asimtomatik insidental berukuran 2 cm atau lebih kecil berisiko rendah untuk menjadi karsinoma invasif. Kista dapat dipantau dengan tes pencitraan (MRI) dalam 1 tahun dan kemudian setiap 2 tahun selama 5 tahun dan mungkin lebih lama jika tidak ada perubahan yang diamati, dengan EUS dan FNA jika kista membesar hingga 3 cm dan fitur berisiko tinggi lainnya (dilatasi saluran pankreas utama, adanya komponen padat) berkembang. Namun, pendekatan optimal tidak pasti, dan pedoman lain telah diusulkan. Reseksi bedah diindikasikan untuk neoplasma kistik musinosa, kistadenoma serosa bergejala, tumor pseudopapiler padat (yang memiliki risiko 15% untuk berubah menjadi ganas), dan tumor kistik berdiameter lebih dari 2 cm yang tetap

tidak terdefinisi setelah CT heliks, EUS, dan aspirasi diagnostik. Semua neoplasma musinosa papiler intraduktal dari duktus pankreas utama harus direseksi, tetapi duktus cabang dapat dipantau dengan pencitraan serial jika (1) asimtomatik dan menunjukkan gambaran jinak; (2) memiliki diameter kurang dari 3 cm (beberapa pihak berwenang merekomendasikan diameter 1,5 cm atau lebih kecil, tetapi bahkan lesi 3 cm atau lebih besar dapat dipantau pada orang tua tanpa fitur kista yang mengkhawatirkan lainnya); dan (3) kurangnya nodul mural, dinding tebal, perubahan mendadak pada kaliber duktus pankreas dengan atrofi pankreas distal, atau mungkin dilatasi duktus empedu dan adenomiomatosis kandung empedu. Kebanyakan lesi dengan gambaran jinak tetap stabil pada tindak lanjut, tetapi risiko keganasan tetap ada setidaknya selama 10 tahun. Selain itu, risiko karsinoma duktal pankreas dan kanker nonpankreas juga dapat meningkat pada kelompok pasien ini. Dengan tidak adanya penyakit lanjut lokal, harapan hidup lebih tinggi untuk neoplasma kistik ganas daripada adenokarsinoma. Reseksi atau ablasi endoskopi, dengan penempatan sementara dari stent duktus pankreas,

mungkin layak untuk adenoma ampularis, tetapi pasien harus dipantau untuk mengantisipasi terjadinya kekambuhan.

Prognosis

Karsinoma pankreas, terutama di badan atau ekor kelenjar, memiliki prognosis yang buruk; 80-85% pasien datang dengan kondisi ini tidak dapat dioperasi lanjut, dan dilaporkan tingkat harapan hidup 5 tahun untuk kondisi ini berkisar dari 2% sampai 5%. Sejak tahun 1980 hingga 2010, angka kematian akibat kanker pankreas tidak menurun, namun sejak itu mulai membaik. Obesitas dapat berdampak buruk pada kematian di negara-negara Barat. Metformin dapat meningkatkan harapan hidup pada pasien diabetes dengan adenokarsinoma pankreas, dan penggunaan statin sebelum diagnosis kanker pankreas dapat meningkatkan harapan hidup. Tumor ampula memiliki prognosis yang lebih baik, dengan tingkat harapan hidup 5 tahun yang dilaporkan sebesar 20-40% setelah reseksi; penyakit kuning dan keterlibatan kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik yang merugikan. Pada pasien yang dipilih dengan cermat,

reseksi kanker kepala pankreas dapat dilakukan dan menghasilkan harapan hidup yang wajar. Pada orang dengan riwayat keluarga dengan kanker pankreas pada setidaknya dua kerabat tingkat pertama, atau dengan sindrom genetik yang terkait dengan peningkatan risiko kanker pankreas, skrining dengan EUS dan CT heliks atau MRI / MRCP harus dipertimbangkan dimulai pada usia 40– 45 atau 10 tahun sebelum usia di mana kanker pankreas pertama kali didiagnosis pada anggota keluarga.

Untuk pasien yang penyakitnya masih progresif meskipun telah diobati, upaya perawatan paliatif yang cermat sangat penting dilakukan (lihat Bab 5).

Kapan Merujuk

Semua pasien dengan karsinoma yang melibatkan pankreas dan ampulla Vateri harus dirujuk ke spesialis.

Kapan Harus Dirawat

Pasien yang membutuhkan pembedahan dan intervensi lainnya harus dirawat di rumah sakit.

- Canto MI et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):740–51. [PMID: 29803839]
- Conroy T et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395–406. [PMID: 30575490]
- Elta GH et al. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):464–79. [PMID: 29485131]
- Goggins M et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020 Jan;69(1):7–17. [PMID: 31672839]
- Jin J. JAMA patient page. Screening for pancreatic cancer. *JAMA*. 2019 Aug 6;322(5):478. [PMID: 31386136]
- Lennon AM et al. Screening for pancreatic cancer—is there hope? *JAMA Intern Med*. 2019;179(10):1313–5. [PMID: 31386154]
- US Preventive Services Task Force; Owens DK et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2019 Aug 6;322(5):438–44. [PMID: 31386141]

KANKER SALURAN PENCERNAAN

Carling Ursem, MD

Kenneth R. McQuaid, MD

KANKER ESOFAGUS

Intisari Diagnosis

- Disfagia progresif pada makanan padat.
- Penurunan berat badan biasa terjadi.
- Endoskopi dengan biopsi menegakkan diagnosis.

Pertimbangan Umum

Kanker esofagus biasanya berkembang pada orang berusia antara 50 dan 70 tahun. Ada sekitar 17.650 kasus baru kanker esofagus di Amerika Serikat pada tahun 2019. Rasio keseluruhan pria dan wanita adalah 3: 1. Ada dua tipe histologis: karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma, dan kejadiannya memiliki variasi geografis yang signifikan. Karsinoma sel skuamosa dikaitkan dengan merokok, alkohol, status gizi yang buruk, dan minum minuman panas. Ini menyumbang lebih dari 90% kasus kanker esofagus di Asia Timur dan Tenggara dan Afrika Sub-Sahara. Adenokarsinoma dikaitkan dengan obesitas dan penyakit refluksi gastroesofagus, dengan sebagian besar kasus berkembang

sebagai komplikasi metaplasia Barrett karena refluks gastroesofagus kronis. Ini lebih umum di Amerika Utara dan Eropa Utara dan Barat.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Mayoritas (50-60%) pasien dengan kanker esofagus datang dengan penyakit lanjut yang tidak dapat disembuhkan. Meskipun gejala awalnya tidak spesifik dan tidak kentara, lebih dari 90% pada akhirnya mengalami disfagia makanan padat, yang berlangsung selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan. Odinofagia terkadang ditemukan. Penurunan berat badan yang signifikan sering terjadi. Perpanjangan tumor lokal ke dalam pohon trakeobronkial dapat menyebabkan fistula trakeoesofagus, ditandai dengan batuk saat menelan atau oleh pneumonia. Adanya nyeri dada atau punggung menunjukkan ekstensi mediastinum. Keterlibatan saraf laringeus rekuren dapat menyebabkan suara serak. Pemeriksaan fisik seringkali tidak mengungkapkan. Adanya limfadenopati supraklavikula

atau serviks atau hepatomegali menyiratkan adanya metastasis.

B. Temuan Laboratorium

Temuan laboratorium tidak spesifik. Anemia yang berhubungan dengan penyakit kronis atau kehilangan darah tersembunyi sering terjadi. Peningkatan konsentrasi aminotransferase atau alkali fosfatase menunjukkan metastasis hati atau tulang. Hipoalbuminemia bisa terjadi akibat malnutrisi.

C. Pencitraan

Barium esofagogram mungkin merupakan studi pertama yang diperoleh untuk mengevaluasi disfagia. Munculnya lesi polipoid, obstruktif, atau ulseratif menandakan karsinoma dan memerlukan evaluasi endoskopi. Namun, bahkan lesi yang diyakini jinak dengan pemeriksaan radiografi memerlukan evaluasi endoskopi. Radiografi dada mungkin menunjukkan adenopati, mediastinum yang melebar, metastasis paru atau tulang, atau tanda fistula trakeo-esofagus seperti pneumonia.

D. Endoskopi Bagian Atas

Endoskopi dengan biopsi menegakkan diagnosis karsinoma esofagus dengan tingkat keandalan yang tinggi. Dalam beberapa kasus, penyebaran tumor submukosa yang signifikan dapat menghasilkan biopsi mukosa nondiagnostik. Biopsi berulang mungkin diperlukan.

Staging

Setelah konfirmasi diagnosis karsinoma esofagus, stadium penyakit harus ditentukan karena hal ini akan mempengaruhi pilihan terapi. Pasien harus menjalani evaluasi dengan CT kontras pada dada dan abdomen untuk mencari bukti metastasis paru atau hati, limfadenopati, dan perluasan tumor lokal. Jika tidak ada bukti metastasis jauh atau penyebaran lokal yang luas pada CT, maka EUS dengan biopsi FNA terpandu pada kelenjar getah bening yang mencurigakan harus dilakukan untuk mengevaluasi stadium lokoregional. EUS lebih unggul dari CT dalam menunjukkan tingkat ekstensi mediastinum lokal dan keterlibatan kelenjar getah bening lokal. PET dengan fluorodeoxyglucose atau pencitraan

PET-CT terintegrasi diindikasikan untuk mencari penyebaran regional atau jauh pada pasien yang diduga memiliki penyakit terlokalisasi setelah studi diagnostik lain, sebelum operasi invasif. Bronkoskopi kadang-kadang diperlukan pada kanker esofagus di atas karina untuk menyingkirkan kemungkinan ekstensi trakeobronkial. Laparoskopi untuk menyingkirkan karsinomatosis peritoneal tersembunyi harus dipertimbangkan pada pasien dengan tumor di atau dekat sambungan gastroesofagus (lihat Adenokarsinoma Gaster).

Diagnosis Banding

Karsinoma esofagus harus dibedakan dari penyebab lain disfagia progresif, termasuk striktur peptik, akalasia, dan adenokarsinoma kardia lambung dengan keterlibatan esofagus. Striktur peptik yang tampak jinak harus dibiopsi pada presentasi untuk menyingkirkan keganasan yang tersembunyi.

Tatalaksana

Pendekatan terhadap kanker esofagus bergantung pada stadium tumor, lokasi tumor, preferensi pasien dan status fungsional, dan keahlian ahli gastroenterologi, ahli bedah, ahli onkologi, dan ahli onkologi radiasi. Sangat membantu untuk mengklasifikasikan pasien ke dalam dua kategori umum: pasien dengan penyakit stadium awal (dapat disembuhkan) dan pasien dengan penyakit stadium lanjut (tidak dapat disembuhkan).

A. Terapi untuk Penyakit yang "Dapat Disembuhkan"

Kanker esofagus superfisial yang terbatas pada epitel (displasia tingkat tinggi atau karsinoma in situ [Tis]), lamina propria (T1a), atau submukosa (T1b) semakin dikenal dalam program skrining dan pengawasan endoskopi. Esofagektomi mencapai angka kesembuhan yang tinggi untuk tumor superfisial tetapi dikaitkan dengan mortalitas (2%) dan morbiditas. Jika dilakukan oleh dokter berpengalaman, reseksi mukosa endoskopi kanker Tis dan T1a mencapai harapan hidup jangka panjang yang setara dengan tingkat morbiditas yang lebih rendah (lihat Barrett Esophagus, Bab 15). Pasien dengan

tumor yang lebih besar atau tumor yang lebih dalam yang menginvasi submukosa (T1b) memiliki tingkat metastasis kelenjar getah bening yang lebih tinggi. Untuk alasan ini, esofagektomi direkomendasikan bagi mereka yang memiliki tumor T1b.

1. Pembedahan dengan atau tanpa terapi kemoradiasi neoadjuvan — Ada beberapa pendekatan bedah untuk reseksi kanker esofagus invasif (non-superfisial) tetapi berpotensi "dapat disembuhkan" (stadium Ib, II, IIIA, atau IIIB). Teknik yang diterima termasuk eksisi transthoraks esofagus secara en blok dengan diseksi kelenjar getah bening yang diperpanjang, esofagogastrektomi transhiatal (memerlukan laparotomi dengan anastomosis serviks), dan teknik esofagektomi invasif minimal. Data meta-analisis menunjukkan hasil onkologi yang setara dari esofagektomi invasif minimal dan teknik terbuka konvensional, meskipun terdapat lebih sedikit komplikasi pasca operasi dan rawat inap rumah sakit yang lebih singkat dengan pendekatan laparoskopi. Beberapa meta-analisis telah menunjukkan bahwa terlepas dari jenis pembedahan, pembedahan di rumah sakit dengan volume

tinggi dikaitkan dengan penurunan mortalitas perioperatif.

Pasien dengan tumor stadium I memiliki angka kesembuhan yang tinggi dengan pembedahan saja dan tidak memerlukan radiasi atau kemoterapi. Apakah radiasi atau kemoterapi atau keduanya diperlukan sebagai tambahan pada pembedahan untuk tumor T2N0 stadium II masih menjadi bahan perdebatan. Jika telah terjadi metastasis kelenjar getah bening regional (stadium IIB dan III), angka kesembuhan dengan pembedahan saja berkurang hingga kurang dari 20%. Metaanalisis uji coba yang membandingkan terapi neoadjuvan (pra operasi) yang diikuti oleh pembedahan dengan pembedahan saja menunjukkan peningkatan absolut sebesar 13% dalam harapan hidup 2 tahun dengan terapi kombinasi. Terapi kemoradiasi pra operasi (neoadjuvan) direkomendasikan untuk tumor stadium IIB dan III pada pasien yang fit. Regimen kemoterapi neoadjuvan yang lebih disukai yang digunakan dengan radiasi adalah karboplatin mingguan ditambah paclitaxel (Tabel 39-2). Sebagai alternatif,

kombinasi cisplatin plus 5-fluorouracil dapat digunakan bersama dengan radiasi. Jika terapi radiasi dipertimbangkan, teknik yang kurang toksik seperti terapi radiasi modulasi intensitas (*intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) atau terapi sinar proton dapat dipertimbangkan. Kemoterapi perioperatif tanpa radiasi juga dapat dipertimbangkan untuk tumor dari gastroesophageal junction berdasarkan uji coba acak multicenter MAGIC fase III.

2. Kemoterapi plus terapi radiasi tanpa pembedahan

— Pengobatan gabungan dengan kemoterapi dan radiasi lebih baik daripada radiasi saja dan telah mencapai tingkat harapan hidup jangka panjang pada hingga 25% pasien. Kemoradiasi saja harus dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit terlokalisasi (stadium II atau IIIA) yang merupakan kandidat pembedahan yang buruk karena penyakit medis yang serius atau status fungsional yang buruk (skor Kelompok Onkologi Koperasi Timur lebih besar dari 2). Pasien dengan kanker kerongkongan serviks, yang secara biologis tampak mirip dengan kanker

kepala dan leher dan di mana pembedahan sangat tidak wajar dan biasanya tidak dianjurkan, juga harus dipertimbangkan untuk kemoradiasi.

3. Perawatan suportif selama terapi definitif — Pasien dengan obstruksi tumor yang signifikan mungkin memerlukan tindakan lokal seperti pemasangan stent esofagus atau pemasangan tabung lambung atau jejunal perkutan untuk mempertahankan hidrasi dan nutrisi yang adekuat selama kemoradiasi neoadjuvan atau kemoterapi. Konsultasi multidisiplin diperlukan untuk menentukan prosedur yang optimal. Konsultasi dengan ahli gizi juga tepat untuk mengoptimalkan nutrisi perioperatif.

B. Terapi untuk Penyakit yang Tidak Dapat Disembuhkan

Lebih dari separuh pasien memiliki penyebaran tumor yang luas secara lokal (T4b) yang tidak dapat dioperasi atau metastasis jauh (M1) pada saat diagnosis. Pembedahan tidak dijamin pada pasien ini. Karena harapan hidup yang lama dapat dicapai pada beberapa pasien, tujuan utamanya adalah untuk meredakan disfagia

dan nyeri, mengoptimalkan kualitas hidup, dan meminimalkan efek samping pengobatan. Pendekatan paliatif yang optimal bergantung pada ada atau tidaknya penyakit metastasis, harapan hidup, preferensi pasien, dan pengalaman institusional.

1. Kemoterapi atau kemoradiasi — Terapi radiasi gabungan dan kemoterapi dapat mencapai paliasi pada dua pertiga pasien tetapi dikaitkan dengan efek samping yang signifikan. Ini harus dipertimbangkan untuk pasien dengan tumor lanjut lokal tanpa metastasis jauh yang memiliki status fungsional yang baik dan tidak ada masalah medis yang signifikan, di mana harapan hidup yang lama dapat dicapai.

Perlu dicatat bahwa pilihan pengobatan terapi sistemik adalah sama untuk esofagus metastatik, sambungan gastroesofagus, dan kanker lambung. Hal ini terlepas dari jenis sel skuamosa atau histologi adenokarsinoma, dengan pengecualian yang disebutkan di bawah ini (Tabel 39-2). Selain itu, pilihan rejimen pengobatan semakin dipengaruhi oleh hasil pemeriksaan molekuler. Pemeriksaan ini harus mencakup ekspresi PD-

L1, perbaikan mismatch / instabilitas mikrosatelit dan, untuk adenokarsinoma, pemeriksaan amplifikasi HER2. Karena jumlah perubahan yang dapat ditargetkan terus bertambah, panel sekuensing generasi berikutnya juga harus dipertimbangkan. Kemoterapi kombinasi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit metastasis yang masih memiliki status fungsional yang baik dan harapan bertahan hidup setidaknya beberapa bulan. Untuk pasien dengan status fungsional yang buruk, terapi agen tunggal dengan fluoropyrimidine, taxane, atau irinotecan dapat digunakan. Pada pasien dengan amplifikasi gen HER2 (sekitar 15% kasus), penambahan trastuzumab antibodi monoklonal (lihat Bab 17) pada kemoterapi dikaitkan dengan harapan hidup yang lama. Seperti pada semua tumor padat metastatik, imunoterapi dengan pembrolizumab harus dipertimbangkan jika tumornya tinggi ketidakstabilan mikrosatelit (MSI-H) atau memiliki ekspresi protein perbaikan mismatch yang defisien (dMMR). Untuk sisa kanker esofagus metastatik, agen target PD-1 atau PD-L1 harus dipertimbangkan dalam pengaturan lini kedua atau yang lebih baru.

2. Terapi lokal untuk obstruksi esofagus — Pasien dengan kanker esofagus stadium lanjut seringkali memiliki status fungsional dan gizi yang buruk. Terapi radiasi saja ke area obstruksi esofagus dapat meredakan nyeri dan disfagia jangka pendek. Paliasi cepat disfagia dapat dicapai dengan penempatan peroral dari stent kawat permanen yang dapat diperluas (sendiri atau diikuti dengan radiasi). Namun, penempatan stent ini dipersulit oleh perforasi, migrasi, atau pertumbuhan tumor hingga 40% kasus.

Prognosis

Tingkat harapan hidup 5 tahun keseluruhan dari karsinoma esofagus kurang dari 20%. Terlepas dari metastasis jauh (M1b), dua prediktor terpenting dari harapan hidup yang buruk adalah penyebaran mediastinum yang berdekatan (T4) dan keterlibatan kelenjar getah bening. Sedangkan kesembuhan dapat dicapai pada pasien dengan keterlibatan kelenjar getah bening regional (stadium IIB dan III), keterlibatan kelenjar di luar dada (M1a) merupakan indikasi penyakit metastasis (stadium IV) yang tidak dapat disembuhkan.

Untuk pasien yang penyakitnya berkembang meskipun telah menjalani kemoterapi, upaya perawatan paliatif yang cermat sangat penting dilakukan (lihat Bab 5).

Kapan Merujuk

- Pasien harus dirujuk ke gastroenterologi untuk evaluasi dan penentuan stadium (endoskopi dengan biopsi, EUS) dan terapi antitumor endoskopik paliatif (stent).
- Pasien dengan penyakit yang dapat disembuhkan dan direseksi yang mungkin membutuhkan terapi neoadjuvan (stadium IIB atau IIIA) harus dirujuk ke ahli onkologi medis, radiasi, dan bedah untuk mempertimbangkan kemoterapi neoadjuvan, kemoradioterapi, dan reseksi bedah.
- Pasien dengan penyakit metastasis harus dirujuk ke ahli onkologi medis dan radiasi untuk pertimbangan kemoterapi paliatif atau kemoradiasi.
- Pasien dengan penyakit metastasis dan tumor obstruktif yang tidak dapat menerima atau tidak tahan terhadap radiasi paliatif atau stenting mungkin

memerlukan rujukan ke ahli radiologi intervensi, ahli gastroenterologi, atau ahli bedah untuk penempatan tabung lambung atau jejunal untuk nutrisi buatan cair. Rujukan awal ke layanan perawatan paliatif dapat meningkatkan manajemen gejala pada pasien dengan penyakit metastasis atau lanjut.

Kapan Harus Dirawat

Pasien dengan obstruksi esofagus tingkat tinggi dengan ketidakmampuan untuk mengelola sekresi oral atau mempertahankan status hidrasi harus dirawat. Komplikasi akut seperti perforasi, perdarahan, aspirasi, atau fistula juga mungkin memerlukan perawatan.

Janmaat VT et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 28;11:CD004063. [PMID: 29182797]

Mariette C et al; Fédération de Recherche en Chirurgie (FRENCH) and French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) Working Group. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jan 10;380(2):152–62. [PMID: 30625052]

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 4.2019. 2019 December 20. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

Wang QL et al. Prediction of individuals at high absolute risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2019 Apr;89(4):726–32. [PMID: 30616974]

Wong MCS et al. Global incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Sci Rep.* 2018 Mar 14;8(1):4522. [PMID: 29540708]

ADEKARSINOMA GASTER

Intisari Diagnosis

- Gejala dispepsia dengan penurunan berat badan pada pasien di atas usia 40 tahun.
- Anemia defisiensi besi: darah samar dalam feses.
- Abnormalitas terdeteksi pada rangkaian saluran cerna bagian atas atau endoskopi.

Pertimbangan Umum

Adenokarsinoma lambung adalah penyebab kematian akibat kanker paling umum ketiga di seluruh dunia. Namun, kejadiannya telah menurun dengan cepat selama 70 tahun terakhir, terutama di negara-negara Barat, yang mungkin disebabkan oleh perubahan pola makan (lebih banyak buah dan sayuran), pendinginan makanan (memungkinkan lebih banyak makanan segar dan mengurangi makanan asin, diasap, dan diawetkan), mengurangi paparan lingkungan beracun, dan penurunan infeksi *Helicobacter pylori*. Insiden kanker lambung tetap tinggi (62 / 100.000 pria) di Jepang dan banyak wilayah berkembang, termasuk Asia Timur, Eropa Timur, Chili, Kolombia, dan Amerika Tengah. Di Amerika Serikat, ada sekitar 27.510 kasus baru dan 11.140 kematian pada tahun 2019. Insiden ini lebih tinggi di Asia-Amerika, Hispanik, Afrika-Amerika, dan Indian Amerika / Alaska.

Ada dua varian histologis utama kanker lambung: "tipe usus" (yang menyerupai kanker usus dalam pembentukan struktur kelenjar) dan "difus" (yang berdiferensiasi buruk, memiliki sel cincin meterai, dan tidak memiliki pembentukan kelenjar). Insiden kanker lambung tipe usus telah menurun secara signifikan, tetapi

masih merupakan tipe yang lebih umum (70–80%); itu terjadi dua kali lebih sering pada pria daripada wanita, terutama menyerang orang yang lebih tua (usia rata-rata 68 tahun), dan lebih kuat terkait dengan faktor lingkungan. Hal ini diyakini muncul melalui perkembangan bertahap multi-langkah dari peradangan (paling sering karena *H pylori*), ke gastritis atrofi, ke metaplasia usus, dan akhirnya displasia atau kanker. Gastritis *H pylori* kronis adalah faktor risiko terkuat untuk karsinoma lambung, meningkatkan risiko relatif 3,5 hingga 20 kali lipat. Diperkirakan bahwa 60-90% kasus karsinoma lambung mungkin disebabkan oleh *H. pylori*. Faktor risiko lain untuk kanker lambung tipe usus termasuk anemia pernisiiosa, riwayat reseksi lambung parsial lebih dari 15 tahun sebelumnya, merokok, dan diet yang tinggi nitrat atau garam dan rendah vitamin C.

Kanker lambung difus menyumbang 20-30% dari kasus kanker lambung. Berbeda dengan kanker tipe usus, kanker ini mempengaruhi pria dan wanita secara merata, terjadi lebih sering pada orang muda, tidak terlalu terkait dengan infeksi *H pylori*, dan memiliki prognosis yang lebih buruk daripada kanker tipe usus dengan metastasis

dini. Kebanyakan kanker lambung yang menyebar disebabkan oleh mutasi yang didapat atau turun-temurun pada gen yang mengatur protein adhesi sel E-cadherin. Kanker lambung difus herediter menyumbang 1-3% dari kanker lambung. Kanker dapat timbul pada usia muda, seringkali multifokal dan infiltrasi dengan histologi sel cincin meterai, dan memberikan prognosis yang buruk. Banyak dari keluarga ini memiliki mutasi germline E-cadherin CDH1, yang diturunkan dalam pola autosom dominan dan membawa risiko kanker lambung lebih dari 60% seumur hidup. Gastrektomi profilaksis harus dipertimbangkan pada pasien yang diketahui membawa mutasi ini.

Kebanyakan kanker lambung muncul di tubuh dan antrum. Hal ini dapat terjadi dalam berbagai tipe morfologi: (1) polipoid atau massa intraluminal yang berfungsi; (2) massa yang memborok; (3) menyebar secara difus (linitis plastica), di mana tumor menyebar melalui submukosa, mengakibatkan abdomen atonik kaku dengan lipatan menebal (prognosis suram); dan (4) penyebaran secara dangkal atau kanker lambung “awal” — terbatas pada mukosa atau submukosa (dengan atau

tanpa metastasis kelenjar getah bening) dan berhubungan dengan prognosis yang menguntungkan. Amplifikasi HER2 dan ekspresi berlebih terlihat pada 10-25% kasus adenokarsinoma lambung dan lebih sering diamati pada histologi usus dan penyakit dengan diferensiasi sedang. Signifikansi prognostik dari status HER2 tidak pasti. Pemeriksaan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI), defisiensi protein perbaikan mismatch (dMMR), dan PD-L1 direkomendasikan pada penyakit lanjut untuk mengidentifikasi tumor yang dapat merespons imunoterapi. Untuk adenokarsinoma lambung, MSI-H / dMMR ditemukan pada 8-16% kasus.

Berbeda dengan penurunan drastis pada kanker abdomen bagian distal, peningkatan insiden tumor pada kardia lambung telah dicatat. Tumor ini memiliki gambaran demografis dan patologis yang menyerupai adenokarsinoma esofagus terkait Barrett (lihat Kanker Esofagus).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Karsinoma lambung umumnya asimtomatik sampai penyakitnya cukup lanjut. Gejala tidak spesifik dan sebagian ditentukan oleh lokasi tumor. Dispepsia, nyeri epigastrik samar, anoreksia, rasa kenyang dini, dan penurunan berat badan adalah gejala yang muncul pada kebanyakan pasien. Pasien dapat memperoleh gejala awal dari pengobatan yang dijual bebas, yang selanjutnya menunda diagnosis. Lesi ulserasi dapat menyebabkan perdarahan gastrointestinal akut dengan hematemesis atau melena. Obstruksi pilorus menyebabkan muntah setelah makan. Obstruksi esofagus bagian bawah menyebabkan disfagia progresif. Pemeriksaan fisik jarang membantu. Feses Guaiac-positif mungkin dapat dideteksi.

B. Temuan Laboratorium

Anemia defisiensi besi karena kehilangan darah secara kronis atau anemia penyakit kronis sering terjadi. Penanda tumor yang bersirkulasi tidak memiliki validitas klinis sebagai skrining atau penegakkan diagnosis kanker lambung. Namun, bila diperiksa secara serial, penanda tumor dapat membantu dalam memantau respons terapi.

C. Endoskopi

Endoskopi atas harus dikerjakan pada semua pasien di atas usia 60 tahun dengan onset baru gejala epigastrik (dispepsia) dan pasien muda dengan gejala peringatan (disfagia, muntah berulang, penurunan berat badan yang signifikan), terutama pada imigran dari negara dengan prevalensi tinggi kanker lambung. Endoskopi dengan biopsi lesi yang mencurigakan sangat sensitif untuk mendeteksi karsinoma lambung. Sulit untuk mendapatkan spesimen biopsi yang memadai pada lesi linitis plastica.

D. Pencitraan

Setelah kanker lambung didiagnosis, evaluasi pra operasi dengan CT kontras pada toraks, abdomen, dan panggul dan EUS diindikasikan untuk menggambarkan luas lokal tumor primer serta untuk mengevaluasi metastasis nodal atau jauh. EUS lebih unggul dari CT dalam menentukan kedalaman penetrasi tumor dan berguna untuk evaluasi kanker lambung dini yang dapat diangkat dengan reseksi mukosa endoskopi. Pencitraan PET atau gabungan PET-CT direkomendasikan untuk mendeteksi metastasis jauh.

Skrining

Karena keampuhan dan keefektifan biayanya yang belum terbukti, skrining untuk infeksi *H pylori* dan mengobatinya untuk mencegah kanker lambung tidak dianjurkan untuk orang dewasa asimtomatik pada populasi umum tetapi dapat dipertimbangkan pada pasien yang telah bermigrasi dari daerah dengan insiden kanker lambung yang tinggi. atau yang memiliki riwayat keluarga kanker lambung. Karena tingginya insiden karsinoma lambung di Jepang, maka dilakukan skrining endoskopi bagian atas untuk mendeteksi karsinoma lambung secara dini. Kira-kira 40% tumor yang terdeteksi oleh skrining bersifat dini, dengan tingkat harapan hidup 5 tahun hampir 90%. Penapisan tidak disarankan di Amerika Serikat.

Staging

Stadium ditetapkan menurut sistem TNM, di mana tumor T1 menyerang lamina propria atau muskularis mukosa (T1a) atau submukosa (T1b), T2 menyerang muskularis propria, T3 menembus jaringan ikat subserosal, dan T4 menyerang serosa atau struktur yang berdekatan. Kelenjar

getah bening dinilai sebagai N0 jika tidak ada keterlibatan, dan N1, N2, atau N3 jika ada keterlibatan 1-2, 3-6, atau lebih dari 7 simpul regional. M0 menandakan tidak adanya penyakit metastasis dan M1, keberadaannya. Pengambilan sampel minimal 15 kelenjar getah bening direkomendasikan selama pementasan bedah (lihat Reseksi Bedah Kuratif di bawah). Laparoskopi stadium sebelum pembedahan definitif untuk menyingkirkan karsinomatosis peritoneal harus dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit stadium T1b atau lebih besar tanpa bukti radiografi dari metastasis jauh. Pemeriksaan patologis harus mencakup (1) derajat tumor, (2) subtype histologis, (3) kedalaman invasi, (4) apakah terdapat invasi limfatik atau vaskular, dan (5) jika diketahui ada penyakit metastasis, status HER2 ekspresi protein dengan imunohistokimia atau hibridisasi in situ fluoresen atau keduanya, bersama dengan pemeriksaan MMR atau MSI dan ekspresi protein PD-L1.

Diagnosis Banding

Adenokarsinoma gaster yang mengalami ulserasi dibedakan dari tukak lambung jinak dengan biopsi.

Sekitar 3% dari tukak lambung yang awalnya diyakini jinak kemudian terbukti menjadi ganas. Semua tukak lambung yang diidentifikasi pada endoskopi harus dibiopsi untuk menyingkirkan kemungkinan keganasan. Ulkus yang mencurigakan keganasan pada ahli endoskopi atau yang memiliki atipia atau displasia pada pemeriksaan histologis memerlukan endoskopi ulang dalam 2-3 bulan untuk memverifikasi penyembuhan dan menyingkirkan keganasan. Ulkus yang tidak sembuh harus dipertimbangkan untuk reseksi. Karsinoma infiltratif dengan lipatan lambung yang menebal harus dibedakan dari limfoma dan gastropati hipertrofik lainnya.

Tatalaksana

A. Reseksi Bedah Kuratif

Reseksi bedah adalah satu-satunya terapi dengan potensi kuratif. Teknik laparoskopi mencapai hasil yang sama dan menurunkan tingkat komplikasi secara keseluruhan sebagai gastrektomi terbuka. Di Jepang dan di pusat-pusat khusus di Amerika Serikat, reseksi mukosa endoskopi dilakukan pada pasien tertentu dengan kanker gaster kecil (kurang dari 1-2 cm), dini (intramucosal atau T1aN0)

setelah pementasan hati-hati dengan EUS. Dalam uji coba secara acak 2018 pada pasien Korea yang menjalani reseksi endoskopi kanker lambung dini, terdapat penurunan 50% pada kanker lambung metachronous selama periode 5 tahun di antara pasien yang menerima pengobatan untuk *H pylori* dibandingkan dengan mereka yang menerima plasebo. Kira-kira 25% pasien yang menjalani pembedahan ditemukan memiliki tumor lokal yang tidak dapat dioperasi atau metastasis kelenjar getah bening peritoneal, hati, atau jauh yang tidak dapat disembuhkan. Pasien yang tersisa dengan penyakit terlokalisasi yang dikonfirmasi harus menjalani reseksi bedah radikal. Untuk adenokarsinoma yang terlokalisasi di dua pertiga distal lambung, gastrektomi subtotal harus dilakukan. Untuk kanker lambung proksimal atau penyakit infiltrasi difus, diperlukan gastrektomi total. Tujuan akhir pembedahan adalah mendapatkan margin pembedahan negatif. Suplementasi vitamin B12 diperlukan setelah gastrektomi. Untuk pasien dengan kanker lambung lokal yang dapat dioperasi, pedoman pengobatan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) saat ini merekomendasikan gastrektomi dengan

pembedahan kelenjar getah bening yang diperpanjang (D1), atau daerah yang dimodifikasi (D2), dan pengambilan sampel dari 15 atau lebih kelenjar getah bening. Limfadenektomi D2 telah terbukti meningkatkan harapan hidup penyakit tertentu tetapi dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pasca operasi.

B. Kemoterapi atau Kemoradiasi Perioperatif

Penggunaan kemoterapi perioperatif atau kemoradiasi adjuvan dikaitkan dengan peningkatan harapan hidup pada pasien dengan adenokarsinoma lambung lokal atau lokoregional yang menjalani reseksi bedah. Pilihan pengobatan tergantung pada lokasi dan luasnya tumor, jenis pembedahan, komorbiditas pasien dan status kinerja, serta pengalaman institusional. Tumor yang timbul di sambungan gastroesofagus diobati mengikuti algoritme untuk tumor primer esofagus. Pengambilan keputusan pengobatan multidisiplin yang melibatkan ahli bedah, ahli onkologi radiasi, dan ahli onkologi medis sangat penting.

C. Modalitas Paliatif

Banyak pasien akan ditemukan baik sebelum operasi atau pada saat eksplorasi bedah memiliki penyakit lanjut yang tidak dapat diatasi dengan operasi tujuan kuratif karena metastasis peritoneal atau jauh atau invasi lokal ke organ lain. Dalam beberapa kasus ini, reseksi paliatif tumor tetap diindikasikan untuk mengurangi rasa sakit, perdarahan, atau obstruksi. Untuk pasien dengan penyakit yang tidak dapat dioperasi, pengalihan bedah dengan gastrojejunostomy dapat diindikasikan untuk mencegah obstruksi. Sebagai alternatif, tumor yang tidak direseksi dapat diobati dengan terapi stent endoskopik, terapi radiasi, atau embolisasi angiografik untuk meredakan perdarahan atau obstruksi. Terapi sistemik dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit metastasis yang masih memiliki status fungsional yang baik dan harapan bertahan hidup setidaknya beberapa bulan. Regimen yang digunakan sama dengan yang dibahas untuk tumor esofagus dan perbatasan gastroesofagus yang dibahas di atas (Tabel 39-2).

Prognosis

Harapan hidup 5 tahun dari karsinoma gaster kira-kira 30%. Namun, harapan hidup 5 tahun pada pasien yang berhasil menjalani reseksi kuratif melebihi 45%. Harapan hidup berhubungan dengan stadium tumor, lokasi, dan gambaran histologis. Tumor stadium I dan stadium II yang direseksi untuk disembuhkan memiliki ketahanan hidup jangka panjang lebih dari 60%. Pasien dengan tumor stadium III memiliki prognosis yang buruk (kurang dari 30% harapan hidup jangka panjang) dan harus dipertimbangkan untuk pendaftaran dalam uji klinis. Bahkan dengan penyakit yang tampaknya terlokalisasi, tumor proksimal memiliki harapan hidup 5 tahun kurang dari 15%. Bagi mereka yang penyakitnya berkembang meskipun telah menjalani terapi, upaya perawatan paliatif yang cermat sangat penting (lihat Bab 5).

Kapan Merujuk

- Pasien dengan disfagia, penurunan berat badan, muntah berkepanjangan, anemia defisiensi besi, melena, atau dispepsia baru (terutama jika berusia 55 tahun atau lebih atau terkait dengan gejala alarm

lainnya) yang dicurigai menderita kanker lambung harus dirujuk untuk endoskopi.

- Pasien harus dirujuk ke ahli bedah untuk upaya reseksi kuratif pada kanker stadium I, II, atau III, termasuk stadium laparoskopi jika diindikasikan.
- Sebelum pembedahan, pasien harus dirujuk ke ahli onkologi untuk menentukan peran kemoterapi perioperatif atau kemoradiasi adjuvan atau kemoterapi.
- Pasien yang telah menjalani gastrektomi memerlukan konsultasi dengan ahli gizi karena kecenderungan mengalami malnutrisi dan komplikasi, seperti sindrom dumping dan defisiensi vitamin B12, pasca operasi.
- Pasien dengan penyakit yang tidak dapat dioperasi atau metastasis harus dirujuk ke ahli onkologi untuk pertimbangan kemoterapi paliatif atau kemoradiasi. Rujukan awal ke layanan perawatan paliatif juga dapat dipertimbangkan untuk manajemen gejala pada pasien dengan penyakit metastasis dan stadium lanjut.

Kapan Harus Dirawat

Pasien dengan muntah berkelanjutan, ketidakmampuan untuk menjaga status hidrasi atau nutrisi, atau perdarahan akut.

Anandappa G et al. Emerging novel therapeutic agents in the treatment of patients with gastroesophageal and gastric adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Jun;31(3):529–44. [PMID: 28501092]

Choi IJ et al. Helicobacter pylori treatment for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 22;378(12):1085–95. [PMID: 29562147]

Jang S et al. Superiority of gastrojejunostomy over endoscopic stenting for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;17(7):1295–302. [PMID: 30391433]

Makris EA et al. Surgical considerations in the management of gastric adenocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2017 Apr; 97(2):295–316. [PMID: 28325188]

National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Stomach Cancer, 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 4.2019. 2019 December 20. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

Sitarz R et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018 Feb 7;10:239–48. [PMID: 29445300]

LIMFOMA GASTER

Intisari Diagnosis

- Gejala dispepsia, penurunan berat badan, atau anemia.
- Kelainan variabel pada seri gastrointestinal atas atau endoskopi termasuk lipatan menebal, ulkus, massa, atau lesi infiltrasi; diagnose ditetapkan dengan biopsi endoskopi.
- CT abdomen dan EUS diperlukan untuk penentuan stadium.

Pertimbangan Umum

Limfoma gaster mungkin primer (timbul dari mukosa lambung) atau mungkin merupakan tempat keterlibatan sekunder pada pasien dengan limfoma nodal. Membedakan limfoma lambung primer lanjut dengan penyebaran nodal yang berdekatan dari limfoma nodal lanjut dengan penyebaran lambung sekunder sangat penting karena prognosis dan pengobatan limfoma gaster

primer dan sekunder berbeda. Limfoma gaster primer adalah keganasan lambung kedua yang paling umum, terhitung 3-5% dari kanker lambung. Lebih dari 95% di antaranya adalah limfoma sel B non-Hodgkin yang sebagian besar terdiri dari limfoma tipe jaringan limfoid terkait mukosa (MALT) dan limfoma sel B besar difus. Limfoma sel-T gaster, yang berhubungan dengan infeksi HTLV-1, jarang terjadi dan merupakan 7% dari limfoma lambung primer.

Infeksi *H pylori* merupakan faktor risiko penting untuk perkembangan limfoma lambung primer. Infeksi kronis dengan *H pylori* menyebabkan respons peradangan limfositik yang intens yang dapat menyebabkan perkembangan folikel limfoid. Lebih dari 90% limfoma tipe MALT lambung primer derajat rendah berhubungan dengan infeksi *H. pylori*.

Temuan & Staging Klinis

Presentasi klinis dan penampilan endoskopi limfoma lambung mirip dengan adenokarsinoma. Kebanyakan pasien mengalami sakit abdomen, penurunan berat badan, atau pendarahan. Pasien dengan limfoma sel B besar difus

lebih cenderung memiliki gejala sistemik dan stadium tumor lanjut. Pada endoskopi, limfoma dapat ditemui sebagai lesi ulkus, massa, atau infiltrasi difus. Limfoma cenderung memiliki infiltrasi ke horizontal dibandingkan dengan ekstensi vertikal yang terlihat pada adenokarsinoma. Diagnosis ditegakkan dengan biopsi endoskopi; FNA tidak memadai. Karena penyakit ini bisa multifokal, biopsi pada area yang mencurigakan dan yang tampak normal direkomendasikan. Spesimen biopsi harus diuji untuk H pylori dan, jika positif, untuk t (11; 18) melalui PCR atau FISH. EUS adalah tes paling sensitif untuk menentukan tingkat invasi dan keberadaan limfadenopati perigastrik dan harus dilakukan untuk penentuan stadium yang akurat, jika tersedia. Semua pasien harus menjalani pementasan dengan CT scan dada, abdomen, dan panggul. Untuk limfoma MALT lambung, sistem stadium Lugano paling sering digunakan. Tahap I terbatas pada saluran pencernaan, tahap II melibatkan kelenjar getah bening lokal atau regional, tahap IIE memiliki invasi ke organ atau jaringan yang berdekatan, dan tahap IV memiliki metastasis jauh. Tidak ada tahap III. Untuk pasien dengan limfoma sel B besar menyebar

yang melibatkan lambung, pencitraan PETCT kombinasi, biopsi sumsum tulang dengan aspirasi, tes laboratorium lisis tumor, dan hepatitis B dan serologi HIV juga mungkin diperlukan untuk penentuan stadium dan rencana pengobatan (lihat Bab 13).

Terapi

Terapi limfoma gaster primer tergantung pada histologi tumor, derajat, dan stadiumnya. Limfoma sel B marginal dari tipe MALT yang bermutu rendah dan terlokalisasi di dinding abdomen (stadium I) atau kelenjar getah bening perigastrik (stadium IIE1) memiliki prognosis yang sangat baik. Pasien dengan limfoma MALT lambung primer harus diuji untuk infeksi *H. pylori* dan diobati jika positif. Regresi limfoma lengkap setelah pemberantasan *H. pylori* berhasil terjadi pada sekitar 75% kasus stadium I dan sekitar 55% dengan limfoma derajat rendah stadium IIE. Namun, 95% kanker yang positif t (11; 18) tidak menanggapi antibiotik. Remisi bisa memakan waktu selama satu tahun, dan kekambuhan terjadi pada sekitar 2% kasus per tahun. Banyak pasien dengan penyakit minimal setelah eliminasi *H. pylori*

berhasil dapat diamati dengan cermat tanpa terapi lebih lanjut. Pemulihan dengan endoskopi dan biopsi dianjurkan 3 bulan setelah pengobatan antibiotik dan 3-6 bulan setelah terapi radiasi. Akhirnya, pengawasan endoskopi setelah pengobatan direkomendasikan setiap 3-6 bulan selama 5 tahun untuk mengevaluasi kekambuhan.

Pada pasien yang tumornya memiliki translokasi gen spesifik, termasuk t (11; 18) (API2-MALT1), t (1; 14), atau t (14; 18), tingkat remisi setelah pemberantasan H pylori lebih rendah, dan pengobatan dengan radiasi sering dibutuhkan.

Persentase harapan hidup jangka panjang limfoma MALT derajat rendah untuk stadium I lebih dari 90% dan untuk stadium II adalah 35-65%. Karena risiko perforasi yang rendah baik dengan terapi radiasi atau kemoterapi, reseksi bedah tidak lagi direkomendasikan. Sel B besar difus atau limfoma derajat tinggi lainnya dengan keterlibatan gastrointestinal sekunder biasanya muncul pada stadium lanjut dengan penyakit yang menyebar luas dan diobati sesuai dengan stadium dan subtipe limfoma (lihat Bab 13).

Juárez-Salcedo LM et al. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. *Cancer Control*. 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818778256. [PMID: 29779412]
National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 7.2019. 2019 December 18. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

TUMOR NEUROENDOKRIN GASTER

Jaringan gaster membentuk kurang dari 1% dari neoplasma gaster. Penyakit ini dapat terjadi secara sporadis atau sekunder akibat hipergastrinemia kronis yang menyebabkan hiperplasia dan transformasi sel enterochromaffin di fundus lambung. Mayoritas NET disebabkan oleh hipergastrinemia dan terjadi terkait dengan anemia pernisiiosa (75%) (tipe 1) atau sindrom Zollinger-Ellison (5%) (tipe 2). Tumor tipe 1 berhubungan dengan gastritis atrofi kronis, achlorhydria lambung, dan hipergastrinemia sekunder. Pemeriksaan diagnostik awal termasuk kadar gastrin serum, endoskopi atas, dan EUS. Kadar gastrin harus diperoleh 1 minggu setelah pasien berhenti mengonsumsi penghambat pompa protein. Untuk tumor tingkat rendah (Ki-67 kurang dari

3% atau kurang dari 2 mitosis / 10 bidang daya tinggi [HPF]), pencitraan berbasis reseptor somatostatin (skintigrafi reseptor somatostatin atau gallium-68 dotatate PET / CT) harus dilakukan . Untuk tumor tingkat tinggi (Ki-67 lebih besar dari 20% atau lebih besar dari 20 mitosis / 10 HPF), FDGPET / CT lebih disukai untuk mengevaluasi tingkat penyakit.

Untuk pasien dengan hipergastrinemia (dicurigai tipe 1 atau tipe 2 karsinoid), pemeriksaan kadar vitamin B12 serum dan kadar antibodi faktor intrinsik harus diperoleh untuk menyingkirkan anemia pernisiiosa. NET gaster yang terkait dengan sindrom Zollinger-Ellison terjadi hampir secara eksklusif pada pasien dengan neoplasia endokrin multipel tipe 1 (MEN 1), di mana kehilangan kromosom 11q13 telah dilaporkan. NET gaster yang disebabkan oleh hipergastrinemia cenderung multifokal, lebih kecil dari 1 cm, memiliki potensi penyebaran metastasis yang rendah, dan dengan demikian tidak mungkin menyebabkan perkembangan sindrom karsinoid. Lesi kecil dapat berhasil diobati dengan reseksi endoskopi diikuti dengan pengawasan endoskopi setiap 6-12 bulan, atau dengan observasi. Antrektomi mengurangi

kadar gastrin serum dan dapat menyebabkan regresi tumor kecil. Hal ini dapat dipertimbangkan pada pasien dengan jaringan lambung tipe 1 untuk mengurangi risiko kekambuhan dan frekuensi pemantauan pasca terapi. Terapi oktreotida mungkin sesuai untuk pasien dengan gastrinoma yang mendasari dan sindrom Zollinger-Ellison. Pasien dengan tumor yang lebih besar dari 2 cm harus menjalani reseksi endoskopi atau bedah (lihat Adenokarsinoma Usus Kecil di bawah).

NET gaster tipe 3 muncul secara sporadis, tidak bergantung pada produksi gastrin, dan mencapai hingga 20% dari jaringan lambung. Kebanyakan NET gaster sporadis soliter, lebih besar dari 2 cm, dan memiliki kecenderungan kuat untuk metastasis hati atau paru dan dengan demikian sindrom karsinoid pada presentasi awal. CT atau MRI harus diperoleh untuk mengevaluasi penyakit metastasis. NET sporadis terlokalisasi harus diobati dengan gastrektomi parsial atau total dan limfadenektomi regional. NET gaster tingkat rendah tingkat rendah dapat dipantau dengan pemindaian serial, jika tanpa gejala. Analog somatostatin dapat meredakan gejala untuk pasien dengan jaringan lambung fungsional.

Karsinoma neuroendokrin gaster tingkat tinggi tingkat lanjut diobati dengan cara yang mirip dengan SCLC.

Corey B et al. Neuroendocrine tumors of the stomach. *Surg Clin North Am.* 2017 Apr;97(2):333–43. [PMID: 28325190]

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1.2019. 2019 March 5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nuroendocrine.pdf

TUMOR MESENKIMAL GASTROINTESTINAL

Patobiologi & Diagnosis

Tumor mesenkim gastrointestinal (yang meliputi tumor stroma, leiomioma, dan schwannoma) berasal dari sel induk mesenkim dan memiliki pola histologis sel epiteloid atau sel spindel, menyerupai otot polos. Tumor stroma yang paling umum adalah tumor stroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumors* (“GIST”), yang berasal dari sel interstisial Cajal. GIST terjadi di seluruh saluran pencernaan, tetapi paling sering di abdomen (60%) dan usus kecil (30%). Sekitar 80%

GIST mengalami mutasi pada KIT. Persentase tumor tipe liar KIT mengalami mutasi pada PDGFRA, dan hanya sebagian kecil pasien tipe liar untuk kedua gen. Tumor mesenkim dapat ditemukan secara kebetulan pada studi pencitraan atau endoskopi atau dapat menyebabkan gejala (paling sering perdarahan, nyeri, atau obstruksi). Pada endoskopi, mereka tampak sebagai massa submukosa yang mungkin mengalami umbilikasi sentral atau ulserasi. EUS dengan biopsi FNA terpandu adalah studi optimal untuk mendiagnosis tumor mesenkim lambung dan membedakannya dari lesi submukosa lainnya. Biopsi perkutan dapat menyebabkan risiko perdarahan atau pembedahan intra-abdominal. CT abdomen dan panggul dengan pencitraan kontras, MRI, dan PET berguna dalam diagnosis dan penentuan stadium. Pencitraan PET juga mungkin berguna untuk memantau respons pengobatan.

Sementara hampir semua GIST memiliki potensi ganas, risiko pengembangan metastasis meningkat dengan ukuran tumor lebih besar dari 2 cm, lokasi nongastrik, dan indeks mitosis lebih dari 5 mitosis per 50 HPF. Sulit untuk membedakan tumor jinak dari tumor ganas dengan penampilan EUS atau FNA. Tetapi, secara

umum, lesi lebih cenderung jinak jika lebih kecil dari 2 cm, memiliki tepi yang halus, dan memiliki pola gema yang homogen pada EUS. Reseksi dapat mengatasi hal ini.

Terapi

A. Terapi Lokal

Pembedahan dianjurkan untuk semua pasien dengan tumor yang berukuran 2 cm atau lebih besar, membesar, memiliki penampilan EUS yang mencurigakan untuk keganasan, atau bergejala. Penatalaksanaan lesi lambung asimtomatik berukuran 2 cm atau lebih kecil tergantung pada gambaran EUS. Tumor dengan gambaran EUS risiko tinggi dapat direseksi dengan pembedahan. Jika tidak ada fitur berisiko tinggi yang dicatat, pengawasan endoskopi dapat dilakukan. Karena risiko keganasan yang rendah tetapi nyata dalam jangka panjang, reseksi bedah harus dipertimbangkan pada pasien yang lebih muda dan sehat. Namun, pasien lain dapat dipantau dengan pemeriksaan ultrasonografi endoskopi serial atau, dalam kasus tertentu, reseksi endoskopi. Setelah reseksi bedah lengkap, GIST

kambuh dalam 5 tahun di lebih dari setengah pasien. Mayoritas kekambuhan terjadi dalam 3 tahun pertama.

B. Terapi Sistemik

Karena sebagian besar GIST didorong oleh mutasi pada KIT atau PDGFRA, inhibitor tirosin kinase, imatinib, yang memblokir sinyal melalui jalur ini, digunakan di seluruh tahap penyakit. Terapi neoadjuvan dengan imatinib dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan tumor GIST terlokalisasi yang dianggap berisiko tinggi untuk reseksi karena komorbiditas, ukuran tumor, atau lokasi tumor. Biopsi diperlukan untuk memastikan diagnosis GIST sebelum memulai imatinib neoadjuvan. Terapi ajuvan dengan imatinib menunda kekambuhan dan memperpanjang harapan hidup, tetapi kemungkinan tidak bersifat kuratif. Imatinib ajuvan direkomendasikan untuk semua pasien berisiko tinggi setidaknya selama 3 tahun. Meskipun tingkat kekambuhan meningkat selama 6-12 bulan setelah penghentian adjuvan imatinib, nilai melanjutkan pengobatan setelah 3 tahun saat ini tidak diketahui.

Tumor GIST metastasis yang tidak diobati bersifat agresif dan memiliki prognosis yang buruk. Namun, imatinib menginduksi pengendalian penyakit hingga 85% pasien dengan penyakit metastasis dengan harapan hidup bebas perkembangan selama 20-24 bulan dan harapan hidup keseluruhan rata-rata hampir 5 tahun. Selain itu, imatinib dikaitkan dengan harapan hidup jangka panjang pada beberapa pasien. Satu studi melaporkan 18% pasien melanjutkan pengobatan setelah rata-rata tindak lanjut selama 9 tahun. Tumor yang resisten terhadap imatinib dapat merespons imatinib dosis tinggi atau sunitinib, penghambat kinase multi-target lain yang disetujui sebagai terapi lini kedua untuk metastasis GIST. Untuk pasien yang memiliki penyakit progresif setelah pengobatan dengan imatinib dan sunitinib, penggunaan regorafenib inhibitor multi-target kinase dapat dipertimbangkan.

Hemming ML et al. Translational insights into gastrointestinal stromal tumor and current clinical advances. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2037–45. [PMID: 30101284]

Schrage Y et al. Surgical management of metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Sep;44(9):1295–300. [PMID: 30131102]
von Mehren M et al. Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 10;36(2):136–43. [PMID: 29220298]

KEGANASAN DI USUS HALUS

1. Adenokarsinoma Usus Halus

Tumor ini sering muncul dengan gejala nonspesifik seperti sakit abdomen dan mual, oleh karena itu, paling sering didiagnosis pada stadium III atau IV. Insiden ini jarang terjadi, dengan 10.590 diagnosis baru diperkirakan pada 2019 di Amerika Serikat. Secara keseluruhan, prognosis sedikit lebih buruk daripada adenokarsinoma kolon stadium serupa. Duodenum adalah tempat tersering terjadinya adenokarsinoma usus halus, khususnya di daerah periampula. Karsinoma ampularis bisa muncul dengan gejala kuning akibat obstruksi saluran empedu atau perdarahan. Reseksi bedah pada lesi dini dapat menyembuhkan hingga 40% pasien.

Penatalaksanaan adenokarsinoma usus halus nonampula diekstrapolasi dari data yang tersedia untuk penatalaksanaan adenokarsinoma usus besar.

2. Limfoma Usus Halus

Limfoma dapat muncul terutama di saluran pencernaan atau mungkin melibatkannya secara sekunder pada pasien dengan penyakit yang menyebar. Di negara-negara Barat, limfoma gastrointestinal primer menyumbang 5% dari limfoma dan 20% keganasan usus halus. Terdapat peningkatan kejadian limfoma usus halus pada pasien dengan AIDS, penyakit Crohn, dan mereka yang menerima terapi immunosupresif. Subtipe histologis yang paling umum adalah limfoma sel B non-Hodgkin extranodal marginal zone (MALT). Limfoma sel T terkait enteropati tampaknya meningkat insidennya di Amerika Serikat. Mereka terkait dengan diagnosis penyakit celiac. Di Timur Tengah, limfoma dapat muncul sebagai akibat dari penyakit usus halus imunoproliferatif. Jenis lain dari limfoma usus termasuk limfoma sel folikel usus primer, limfoma sel mantel, dan limfoma Burkitt (lihat Bab 13).

Gejala yang muncul atau tanda-tanda limfoma usus halus primer termasuk sakit abdomen, penurunan berat badan, mual dan muntah, kembung, anemia, dan darah samar pada feses. Demam tidak biasa. Enteropati yang kehilangan protein dapat menyebabkan hipoalbuminemia, tetapi tanda-tanda malabsorpsi lain tidak biasa. Radiografi barium atau CT enterografi membantu melokalisasi lokasi lesi. Penegakkan diagnosis membutuhkan biopsi endoskopi, perkutan, atau laparoskopi. Pencitraan dan mungkin biopsi sumsum tulang diperlukan untuk menentukan stadium.

Pengobatan tergantung pada subtipe histologis tumor dan stadium penyakit (lihat Bab 13). Reseksi bedah limfoma usus primer, jika memungkinkan, mungkin sesuai untuk tumor lokal. Pada pasien dengan penyakit terbatas (stadium IE) di mana reseksi dilakukan dengan margin negatif, peran kemoterapi adjuvan tidak jelas. Radiasi lokoregional harus dipertimbangkan jika margin pembedahan positif. Pasien dengan penyakit yang lebih luas umumnya dirawat sesuai dengan histologi tumor.

3. Tumor Neuroendokrin Usus

Intisari Diagnosis

Mayoritas tidak bergejala dan ditemukan secara kebetulan pada endoskopi atau pembedahan. Sindrom karsinoid terjadi kurang dari 10%; metastasis hati umumnya ada. Risiko metastasis terkait dengan ukuran dan lokasi tumor.

Pertimbangan Umum

Tumor neuroendokrin adalah jenis tumor paling umum yang timbul di usus halus. Jaringan gastrointestinal (juga disebut karsinoid) paling sering terjadi di usus kecil (45%) tetapi juga ditemukan di rektum (20%), usus buntu (17%), dan usus besar (11%), dengan sisanya terjadi di abdomen (kurang dari 10%; lihat Tumor Neuroendokrin Lambung di atas). Tumor karsinoid adalah tumor neuroendokrin yang berdiferensiasi baik yang dapat mengeluarkan berbagai hormon, termasuk serotonin, somatostatin, gastrin, dan zat P.

Karsinoid usus halus paling sering muncul di ileum distal dalam jarak 60 cm dari katup ileocecal. Hingga 30% multisentris. Risiko penyebaran metastasis meningkat bila tumor berukuran 1 cm atau lebih besar dan

bila lebih besar dari 2 cm dengan invasi di luar muskularis propria. Karsinoid apendiks ditemukan pada 0,3% apendektomi, biasanya sebagai temuan kebetulan. Hampir 80% tumor ini berukuran lebih kecil dari 1 cm, dan 90% lebih kecil dari 2 cm. Namun, pada pasien dengan tumor karsinoid apendiks lebih besar dari 2 cm, sekitar 90% berkembang menjadi nodal dan metastasis jauh; hemikolektomi kanan dianjurkan dalam kasus ini.

Karsinoid rektal biasanya terdeteksi secara kebetulan sebagai nodul submukosa selama pemeriksaan proktoskopi dan sering dieksisi secara lokal dengan biopsi atau polipektomi jerat sebelum diagnosis histologis diketahui. Karsinoid rektal yang lebih kecil dari 1 cm hampir tidak pernah bermetastasis dan diobati secara efektif dengan eksisi endoskopi atau transanal lokal. Tumor yang lebih besar dikaitkan dengan perkembangan metastasis di 10%. Oleh karena itu, operasi reseksi kanker yang lebih ekstensif diperlukan pada pasien yang fit dengan tumor karsinoid rektal yang lebih besar dari 1-2 cm atau dengan fitur berisiko tinggi (seperti invasi muskularis propria atau bukti keterlibatan nodal), atau keduanya.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kebanyakan lesi yang berukuran lebih kecil dari 1-2 cm tidak bergejala dan sulit dideteksi dengan pemeriksaan endoskopi atau pencitraan. Karsinoid usus halus dapat muncul dengan nyeri abdomen intermiten, obstruksi usus, perdarahan, atau infark usus. Karsinoid apendiks dan rektal biasanya berukuran kecil dan asimtomatik, tetapi lesi yang besar dapat menyebabkan perdarahan, obstruksi, atau perubahan kebiasaan buang air besar. Sindrom karsinoid terjadi pada kurang dari 10% pasien. Lebih dari 90% pasien dengan sindrom karsinoid mengalami metastasis hati, biasanya dari karsinoid yang berasal dari usus halus. Sekitar 10% pasien dengan sindrom karsinoid memiliki tumor bronkial atau ovarium primer tanpa metastasis hati. Sindrom karsinoid disebabkan oleh sekresi tumor dari mediator hormonal. Manifestasinya termasuk kemerahan pada wajah, edema kepala dan leher (terutama dengan bronkial karsinoid), kram abdomen dan diare, bronkospasme, lesi jantung (stenosis atau

regurgitasi paru atau trikuspid pada 10-30%), dan telangiectasis.

B. Temuan Laboratorium

Kromogranin A serum (CgA) meningkat di sebagian besar NET, meskipun sensitivitasnya untuk tumor karsinoid kecil yang terlokalisasi tidak diketahui. CgA meningkat pada hampir 90% pasien dengan karsinoid usus halus lanjut. Asam 5-hidroksiindoleasetat urin (5-HIAA) dan kadar serotonin trombosit juga meningkat pada pasien dengan karsinoid metastatik; Namun, tes ini kurang sensitif dibandingkan CgA. Ada peningkatan 5-HIAA urin pada sindrom karsinoid; pasien dengan gejala biasanya mengeluarkan lebih dari 25 mg 5-HIAA per hari melalui urin. Karena makanan dan obat-obatan tertentu dapat mengganggu kadar 5-HIAA, makanan dan konsumsi obat harus dihindari selama 48 jam sebelum pengumpulan urin 24 jam.

C. Pencitraan

CT abdomen dapat menunjukkan adanya massa mesenterika dengan penarikan usus, limfadenopati, dan

metastasis hati. CT abdomen atau enterografi dapat menunjukkan usus yang bengkok, tetapi karena lesi ekstraluminal, diagnosis dapat diabaikan selama beberapa tahun. Skintigrafi reseptor somatostatin (OctreoScan) dan gallium Ga-68 DOTATATE PET scan secara rutin digunakan dalam penentuan stadium dan dapat membantu mengidentifikasi penyakit yang mungkin mendapat manfaat dari pengobatan dengan analog somatostatin.

Perawatan & Hasil

Karsinoid usus halus umumnya adalah tumor lamban dengan penyebaran lambat. Pasien dengan penyakit yang terbatas pada usus kecil harus dirawat dengan eksisi bedah. Tidak ada peran yang terbukti untuk terapi adjuvan setelah reseksi lengkap. Tingkat harapan hidup lima tahun untuk pasien dengan penyakit stadium I dan II masing-masing adalah 96% dan 87%. Pada pasien dengan penyakit yang dapat dioperasi yang memiliki keterlibatan kelenjar getah bening (stadium III), harapan hidup 5 tahun adalah 74%; namun, dalam 25 tahun, kurang dari 25% tetap bebas penyakit. Di seluruh tahapan, prognosis sangat terkait dengan diferensiasi dan derajat

histologis. Pasien dengan penyakit tingkat 1 mungkin tidak memerlukan pengobatan selama bertahun-tahun bahkan dengan penyakit metastasis. Namun, pasien dengan tumor neuroendokrin tingkat 3 mungkin memiliki perjalanan klinis yang lebih mirip dengan karsinoma neuroendokrin tingkat tinggi.

Pada pasien dengan penyakit lanjut, terapi secara historis telah ditunda sampai pasien menunjukkan gejala. Agen kemoterapi sitotoksik konvensional tidak mencapai respons yang signifikan pada tumor karsinoid dan belum dikaitkan dengan hasil yang lebih baik. Untuk pasien yang bergejala baik dari tumor massal atau sindrom karsinoid, landasan terapi biasanya analog somatostatin kerja panjang, yang menghambat sekresi hormon dari tumor karsinoid. Pada 90% pasien, gejala ini meredakan gejala sindrom karsinoid secara dramatis, termasuk diare atau kemerahan, untuk jangka waktu rata-rata 1 tahun. Setelah itu, banyak pasien berhenti merespons oktreotida. Pilihan pada perkembangan penyakit termasuk peningkatan dosis oktreotida, atau penambahan everolimus, target mamalia dari penghambat rapamycin (mTOR). Untuk pasien dengan penyakit reseptor somatostatin-positif

berdasarkan pencitraan, pilihan lain setelah ada perkembangan dengan terapi analog somatostatin dosis standar adalah pengobatan dengan terapi radionuklida reseptor peptida. Terapi radionuklida reseptor peptida terdiri dari analog somatostatin yang dikonjugasikan ke isotop radioaktif seperti yttrium-90 atau lutetium-177. Di Amerika Serikat, terapi radionuklida reseptor peptida secara khusus disetujui untuk jaringan gastroenteropankreas. Selain itu, pada pasien tertentu dengan penyakit dominan hati, reseksi metastasis hati dapat memberikan perbaikan dramatis pada gejala sindrom karsinoid. Pembongkaran (debulking) tumor dengan terapi yang diarahkan pada hati (kemoembolisasi atau radioembolisasi) juga dapat memberikan perbaikan gejala pada beberapa pasien ini.

Pasien dengan jaringan usus yang lanjut dan berdiferensiasi buruk dirawat dengan cara yang mirip dengan mereka yang menderita kanker sel kecil. Mereka memiliki prognosis yang buruk.

4. Sarkoma Usus Halus

Sarkoma merupakan sekitar 10% dari neoplasma usus halus dan biasanya ditemukan di jejunum dan ileum (dan di divertikulum Meckel, jika ada). Sebagian besar timbul dari tumor stroma (GIST) yang bernoda positif untuk CD117; sebagian kecil timbul dari tumor otot polos (leiomyosarcomas) (lihat Tumor Mesenkim Gastrointestinal di atas). Gejala umum sarkoma usus halus termasuk nyeri, penurunan berat badan, pendarahan, dan perforasi. Karena lesi cenderung membesar secara ekstralumin, obstruksi jarang terjadi.

Sarkoma Kaposi pernah menjadi komplikasi umum pada AIDS, tetapi insidennya menurun dengan telah digunakannya terapi antiretroviral. Penyakit ini juga dapat terjadi pada keadaan immunosupresi setelah transplantasi organ. Lesi bisa ada di mana saja di saluran usus. Keterlibatan viseral biasanya dikaitkan dengan penyakit kulit. Kebanyakan lesi tidak terdeteksi secara klinis; namun, lesi yang besar mungkin merupakan gejala. Keterlibatan luas mungkin paling baik diobati dengan kemoterapi sistemik menggunakan terapi agen tunggal atau kombinasi pegylateddoxorubicin, paclitaxel, vincristine, bleomycin, atau etoposide. Pembedahan atau

radiasi mungkin diindikasikan untuk lesi berisiko tinggi yang terisolasi.

- Alwers E et al. Associations between molecular classifications of colorectal cancer and patient survival: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;17(3):402–10. [PMID: 29306042]
- Kim JS et al. Imaging and screening of cancer of the small bowel. *Radiol Clin North Am.* 2017 Nov;55(6):1273–91. [PMID: 289915661]
- Lee MR et al. Incidence trends of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;17(11):2212–7. [PMID: 30580091]
- National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Small Intestine Cancer, 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and adrenal tumors. Version 1.2019. 2019 March 5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
- Ngamruengphong S et al. Prevalence of metastasis and survival of 788 patients with T1 rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc.* 2019 Mar;89(3):602–6. [PMID: 30447216]
- Puccini A et al. Management of advanced small bowel cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Nov 5;19(12):69. [PMID: 30397729]

KANKER KOLOREKTAL

Intisari Diagnosis

- Riwayat pribadi atau keluarga akan polip adenomatosa atau bergerigi atau kanker kolorektal merupakan faktor risiko yang penting.
- Gejala atau tanda bergantung pada lokasi tumor.
- Kolon proksimal: darah samar feses, anemia.
- Kolon distal: perubahan kebiasaan buang air besar, hematochezia.
- Diagnosis ditegakkan dengan kolonoskopi.

Pertimbangan Umum

Kanker kolorektal adalah penyebab kematian kedua akibat keganasan di Amerika Serikat. Kanker kolorektal ditemukan di sekitar 4,2% orang Amerika dan memiliki tingkat harapan hidup 5 tahun sebesar 65%. Pada 2019, diperkirakan ada 145.600 kasus baru kanker kolorektal di Amerika Serikat, dengan perkiraan 51.020 kematian. Antara tahun 1996 dan 2010, angka kematiannya menurun sebesar 46%. Survei Wawancara

Kesehatan Nasional 2015 memperkirakan bahwa 62% orang dewasa AS telah menjalani pemeriksaan yang direkomendasikan. Rata-rata, kasus baru telah turun 3,2% setiap tahun selama 10 tahun terakhir.

Hampir semua kanker kolorektal adalah adenokarsinoma, yang cenderung membentuk massa exophytic yang besar atau lesi konstiksi annular. Mayoritas kanker kolorektal diperkirakan muncul dari transformasi maligna dari polip adenomatosa (tubular, tubulovillous, atau adenoma vili) atau polip bergerigi (polip hiperplastik, adenoma bergerigi tradisional, atau adenoma bergerigi sessile). Polip yang "lanjut" (yaitu, polip berukuran minimal 1 cm, adenoma dengan fitur vili atau displasia tingkat tinggi, atau polip bergerigi dengan displasia) dikaitkan dengan risiko kanker yang lebih besar. Sekitar 85% kanker kolorektal sporadis timbul dari polip adenomatosa. Mereka kehilangan fungsi satu atau lebih gen penekan tumor (misalnya, p53, APC, atau DCC) karena kombinasi mutasi spontan dari satu alel yang dikombinasikan dengan ketidakstabilan kromosom dan aneuploidi (konten DNA abnormal) yang menyebabkan penghapusan dan hilangnya heterozigositas alel lainnya

(misalnya, penghapusan 5q, 17q, atau 18p). Aktivasi onkogen seperti KRAS dan BRAF hadir dalam subset kanker kolorektal dengan implikasi prognostik dan terapeutik yang dibahas lebih lanjut di bawah ini.

Sekitar 10-20% kanker kolorektal muncul dari polip bergerigi, yang sebagian besar memiliki hipermetilasi daerah promotor kaya CpG yang menyebabkan inaktivasi gen perbaikan *mismatch* DNA MLH1, mengakibatkan ketidakstabilan pada mikrosatelit, dan aktivasi mutasi gen BRAF. Kanker kolon bergerigi memiliki karakteristik klinis dan patologis yang berbeda, termasuk kandungan DNA diploid, dominasi di kolon proksimal, diferensiasi yang buruk, dan prognosis yang lebih baik.

Hingga 5% kanker kolorektal disebabkan oleh mutasi germline yang diturunkan yang mengakibatkan sindrom poliposis (misalnya, poliposis adenomatosa familial) atau kanker kolorektal nonpolyposis hereditas (HNPCC atau sindrom Lynch). Kondisi ini dibahas lebih lanjut pada Bab 15.

Faktor risiko

Sejumlah faktor meningkatkan risiko terkena kanker kolorektal. Beberapa faktor tersebut antara lain merokok, konsumsi daging merah dan olahan, asupan alkohol, diabetes melitus, aktivitas fisik, obesitas, dan riwayat penyakit radang usus. Pengakuan faktor-faktor ini berdampak pada strategi skrining. Namun, 75% dari semua kasus terjadi pada orang tanpa faktor predisposisi yang diketahui.

A. Umur

Insiden kanker kolorektal meningkat tajam setelah usia 45 tahun, dan 90% kasus terjadi pada orang yang berusia di atas 50 tahun. Usia rata-rata saat diagnosis adalah 68 untuk pria dan 72 untuk wanita. Selama dua dekade terakhir telah terjadi peningkatan insiden 50% di antara orang dewasa di bawah usia 50, mungkin karena peningkatan obesitas. Namun, saat ini, kejadian pada usia 45 hingga 49 tahun (34 / 100.000) tetap jauh lebih rendah dibandingkan pada usia 50 hingga 54 tahun (60 / 100.000).

B. Riwayat Neoplasia dalam Keluarga

Riwayat keluarga kanker kolorektal ditemukan pada sekitar 20% pasien dengan kanker usus besar. Faktor keturunan diyakini berkontribusi pada 20-30% kanker kolorektal; namun, gen yang bertanggung jawab atas sebagian besar kasus ini belum diidentifikasi. (Lihat Bab 15 untuk diskusi tentang sindrom poliposis yang diwariskan.) Sekitar 6% dari populasi Yahudi Ashkenazi memiliki mutasi missense pada gen APC (APC I1307K) yang meningkatkan risiko seumur hidup untuk mengembangkan kanker kolorektal (rasio odds [OR] 1,4 - 1,9) tetapi secara fenotip lebih menyerupai kanker kolorektal sporadis daripada poliposis adenomatosa familial. Skrining genetik tersedia, dan pasien yang mengalami mutasi membutuhkan skrining kolorektal yang lebih intensif.

Riwayat keluarga kanker kolorektal atau polip adenomatosa adalah salah satu faktor risiko terpenting untuk kanker kolorektal. Risiko kanker usus besar sebanding dengan jumlah dan usia anggota keluarga tingkat pertama yang terkena neoplasia usus besar. Orang dengan satu anggota keluarga tingkat pertama dengan kanker kolorektal memiliki peningkatan risiko kira-kira

dua kali lipat dari populasi umum; Namun, risikonya hampir empat kali lipat jika anggota keluarga tersebut berusia kurang dari 45 tahun ketika didiagnosis kanker. Pasien dengan dua kerabat tingkat pertama memiliki peningkatan empat kali lipat, atau 25-30% seumur hidup, risiko terkena kanker usus besar. Kerabat tingkat pertama pasien dengan polip adenomatosa juga memiliki peningkatan risiko dua kali lipat untuk neoplasia kolorektal, terutama jika mereka lebih muda dari 60 tahun ketika polip terdeteksi atau jika polip berukuran 10 mm atau lebih besar.

C. Penyakit Radang Usus

Risiko adenokarsinoma kolon mulai meningkat 8 tahun setelah onset penyakit pada pasien dengan kolitis ulserativa dan kolitis Crohn (lihat Bab 15). Untuk alasan ini, dimulainya surveilans dengan kolonoskopi direkomendasikan pada 8-10 tahun setelah timbulnya gejala penyakit inflamasi usus.

D. Faktor Pola Makan dan Gaya Hidup dan Kemoprevensi dalam Risiko Kanker Kolorektal

Dalam studi epidemiologi, diet kaya lemak dan daging merah dikaitkan dengan peningkatan risiko adenoma kolorektal dan kanker, sedangkan diet tinggi buah-buahan, sayuran, dan serat dikaitkan dengan penurunan risiko. Namun, studi prospektif tidak menunjukkan penurunan kanker usus besar atau kembuhnya polip adenomatosa dengan diet rendah lemak; tinggi serat, buah-buahan atau sayuran; atau yang termasuk suplemen kalsium, folat, beta-karoten, atau vitamin A, C, D, atau E.

Meta-analisis menunjukkan bahwa individu dengan peningkatan aktivitas fisik hingga 27% lebih kecil kemungkinannya untuk mengembangkan kanker usus besar. Ada juga korelasi antara peningkatan indeks massa tubuh dan risiko kanker, sehingga untuk setiap kenaikan BMI sebesar 5 kg / m² terdapat peningkatan risiko kanker sebesar 5%. Pasien dengan tingkat aktivitas fisik sebelum dan sesudah diagnosis yang lebih tinggi mengalami penurunan mortalitas khusus kanker kolorektal dan semua penyebab kematian. Menjaga berat badan yang sehat, pola makan yang sehat, dan gaya hidup aktif secara fisik direkomendasikan pada penderita kanker kolorektal.

Aspirin dosis rendah telah dikaitkan dengan penurunan risiko adenoma kolorektal dan kanker dalam beberapa penelitian. Fesesuan sistematis USPSTF 2016 terhadap uji coba terkontrol menyimpulkan bahwa penggunaan rutin aspirin dosis rendah yang berkepanjangan (81 mg / hari) dikaitkan dengan penurunan 40% dalam kejadian kanker kolorektal setelah 10 tahun dan penurunan 33% dalam kematian akibat kanker kolorektal setelah 20 tahun. . Karena penggunaan aspirin jangka panjang dikaitkan dengan insiden komplikasi serius yang rendah (perdarahan gastrointestinal, stroke), aspirin dosis rendah tidak boleh diberikan secara rutin sebagai agen kemopreventif tanpa indikasi medis lainnya. Orang yang tidak berisiko tinggi mengalami perdarahan, memiliki harapan hidup minimal 10 tahun, dan bersedia mengonsumsi aspirin dosis rendah setiap hari selama minimal 10 tahun lebih mungkin mendapat manfaat; orang yang lebih menghargai manfaat potensinya daripada potensi bahaya dapat memilih untuk mengonsumsi aspirin dosis rendah (rekomendasi tingkat C). Aspirin dosis rendah juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan riwayat pribadi atau keluarga kanker

kolorektal atau adenoma lanjut; Namun, administrasi tidak meniadakan kebutuhan untuk skrining kolonoskopi dan pengawasan.

E. Faktor Lain

Insiden keseluruhan kanker kolorektal serupa pada pria dan wanita; namun, tingkat kejadian yang sama dicapai pada wanita sekitar 4-6 tahun lebih lambat dibandingkan pada pria. Proporsi kanker yang lebih tinggi terletak di kolon proksimal pada wanita (46%) dibandingkan pria (37%). Insiden dan mortalitas adenokarsinoma usus besar lebih tinggi pada orang kulit hitam dan penduduk asli Amerika daripada orang kulit putih. Tidak jelas apakah hal ini disebabkan oleh faktor genetik atau sosial ekonomi (misalnya, diet atau berkurangnya akses ke perawatan medis).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Adenokarsinoma tumbuh perlahan dan dapat muncul selama beberapa tahun sebelum gejala muncul. Namun, beberapa tumor asimtomatik dapat dideteksi dengan

adanya darah samar feses (lihat Skrining Neoplasma Kolorektal, di bawah). Gejala tergantung pada lokasi karsinoma. Kehilangan darah kronis dari kanker kolon sisi kanan dapat menyebabkan anemia defisiensi besi, yang dimanifestasikan oleh kelelahan dan kelemahan. Obstruksi, bagaimanapun, jarang terjadi karena diameter besar dari usus besar kanan dan konsistensi cairan dari feses. Lesi pada usus besar kiri sering kali mengenai usus secara melingkar. Karena usus besar kiri memiliki diameter yang lebih kecil dan kotoran padat, gejala obstruktif dapat berkembang dengan nyeri abdomen kolik dan perubahan kebiasaan buang air besar. Sembelit dapat bergantian dengan periode peningkatan frekuensi dan buang air besar. Feses mungkin berlumuran darah, meskipun perdarahan yang ditandai jarang terjadi. Dengan kanker rektal, pasien mencatat tenesmus, urgensi, dan hematochezia rekuren. Pemeriksaan fisik biasanya normal kecuali pada penyakit lanjut. Hati harus diperiksa untuk hepatomegali, menunjukkan penyebaran metastasis. Untuk kanker rektum distal, pemeriksaan digital diperlukan untuk menentukan apakah ada ekstensi

ke dalam sfingter ani atau fiksasi, yang menunjukkan perluasan ke dasar panggul.

B. Temuan Laboratorium

Pemeriksaan darah lengkap harus dilakukan untuk mencari anemia. Tes biokimia hati yang meningkat, terutama serum alkali fosfatase, meningkatkan kecurigaan penyakit metastasis. Antigen karsinoembrionik serum (*carcinoembryonic antigen* (CEA) harus diukur pada semua pasien dengan kanker kolorektal yang terbukti tetapi tidak sesuai untuk skrining. CEA tidak meningkat pada banyak pasien dengan kanker kolorektal yang telah dikonfirmasi; sebaliknya, CEA dapat meningkat pada perokok aktif dan mereka yang mengalami berbagai kondisi tidak ganas lainnya. Tingkat CEA sebelum operasi lebih besar dari 5 ng / mL adalah indikator prognostik yang buruk. Setelah reseksi bedah lengkap, kadar CEA harus kembali normal; Kadar yang terus meningkat menunjukkan adanya penyakit persisten dan memerlukan evaluasi lebih lanjut. Sensitivitas CEA untuk mendeteksi kekambuhan berkisar dari 68% hingga 82% dan spesifisitasnya dari 80% hingga 97%. Untuk alasan

ini, CEA secara rutin dipantau pada saat terapi adjuvan dan selama pengawasan pasca operasi untuk pasien yang mengalami peningkatan kadar sebelum reseksi.

C. Kolonoskopi

Kolonoskopi adalah prosedur diagnostik yang diperlukan pada pasien dengan riwayat klinis yang mengarah pada kanker usus besar atau pada pasien dengan kelainan yang mencurigakan untuk kanker yang terdeteksi pada pencitraan radiografi. Ini harus dipertimbangkan pada semua orang dewasa nonmenstruasi dengan anemia defisiensi besi onset baru. Kolonoskopi memungkinkan biopsi untuk konfirmasi patologis keganasan.

D. Pencitraan

CT scan dada, abdomen, dan panggul dengan kontras diperlukan untuk penentuan stadium pra operasi. CT scan dapat menunjukkan metastasis jauh tetapi kurang akurat dalam menentukan tingkat perluasan tumor lokal (stadium T) atau penyebaran limfatik (stadium N). Penilaian intraoperatif hati dengan palpasi langsung dan ultrasonografi dapat dilakukan untuk mendeteksi

metastasis hati (stadium M). Untuk kanker rektal (umumnya didefinisikan sebagai tumor yang timbul 12 cm atau kurang proksimal dari ambang anus), MRI panggul atau ultrasonografi endorektal diperlukan untuk menentukan kedalaman penetrasi kanker melalui dinding rektal (stadium T) dan kelenjar getah bening perirectal (N tahap), menginformasikan keputusan tentang kemoradioterapi pra operasi (neoadjuvant) dan manajemen operasi. PET tidak secara rutin digunakan untuk penentuan stadium atau pengawasan pada kanker kolorektal.

Staging

Sistem TNM adalah klasifikasi yang umum digunakan untuk stadium kanker kolorektal. Penentuan stadium penting tidak hanya karena berhubungan dengan harapan hidup jangka panjang pasien tetapi juga karena digunakan untuk menentukan pasien mana yang harus menerima terapi adjuvan atau neoadjuvan.

Diagnosis Banding

Gejala nonspesifik kanker kolorektal mungkin bingung dengan gejala sindrom iritasi usus besar, penyakit divertikular, kolitis iskemik, penyakit radang usus, kolitis infeksi, dan wasir. Neoplasma harus disingkirkan pada setiap pasien di atas usia 40 tahun yang melaporkan perubahan kebiasaan buang air besar atau hematochezia atau yang memiliki anemia defisiensi besi yang tidak dapat dijelaskan atau darah samar dalam sampel feses.

Terapi

A. Manajemen operatif

Reseksi kanker kolon atau rektal primer adalah pengobatan pilihan untuk hampir semua pasien yang memiliki lesi yang dapat direseksi dan dapat mentolerir anestesi umum. Untuk kanker usus besar, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kolektomi invasif minimal, dengan bantuan laparoskopi menghasilkan hasil yang sama dan tingkat kekambuhan pada kolektomi terbuka. Diseksi regional setidaknya 12 kelenjar getah bening harus dilakukan untuk menentukan stadium, yang memandu keputusan tentang terapi adjuvan.

Untuk karsinoma rektal, kemoradiasi pra operasi (neoadjuvan) dengan 5-fluorourasil dianjurkan pada semua tumor node-positif, dan pada T3 dan tumor yang lebih besar, karena peningkatan risiko kekambuhan lokal. Setelah terapi neoadjuvan, pendekatan operasi bergantung pada tingkat tumor di atas ambang anus, ukuran dan kedalaman penetrasi, dan kondisi keseluruhan pasien. Penentuan stadium klinis dengan USG endorektal atau MRI dengan kumaran endorektal penting dalam memandu pendekatan pengobatan. Pada pasien yang dipilih secara hati-hati dengan tumor rektal T1 yang kecil, bergerak (kurang dari 4 cm), berdiferensiasi baik yang kurang dari 8 cm dari tepi anus, endoskopi transanal atau eksisi bedah dapat dipertimbangkan. Pendekatan ini menghindari laparotomi dan menyelamatkan rektum dan sfingter ani, menjaga kontinensia usus normal. Semua pasien lain akan memerlukan reseksi anterior rendah dengan anastomosis kolorektal atau reseksi abdominoperineal dengan kolostomi, tergantung pada seberapa jauh letak tumor di atas ambang anus dan sejauh mana penyebaran tumor lokal. Diseksi hati-hati dari seluruh mesorektum dengan operasi terbuka atau

laparoscopi mengurangi kekambuhan lokal hingga 5%. Meskipun reseksi anterior yang rendah dapat menghilangkan kolostomi, hal ini berhubungan dengan peningkatan komplikasi pasca operasi segera (misalnya kebocoran, dehiscence, striktur) dan keluhan defekasi jangka panjang (misalnya, peningkatan frekuensi feses, dan inkontinensia). Dengan kanker rektal yang tidak dapat dioperasi, pasien mungkin diredakan dengan kolostomi pengalihan. Fesesuan patologi kanker kolorektal harus mencakup pemeriksaan protein perbaikan ketidakcocokan untuk semua pasien. Tumor pasien dengan kanker kolorektal metastatik juga harus diuji untuk mutasi RAS dan BRAF yang diperpanjang.

B. Kemoterapi Sistemik untuk Kanker Kolon

Kemoterapi telah dibuktikan dapat meningkatkan harapan hidup secara keseluruhan dan angka bebas tumor pada pasien tertentu dengan kanker usus besar tergantung pada stadiumnya (Tabel 39-2).

1. Stadium I — Karena tingkat harapan hidup 5 tahun yang sangat baik (sekitar 92%), tidak ada terapi adjuvan

yang direkomendasikan untuk kanker usus besar stadium I. Tingkat harapan hidup 5 tahun dari kanker rektal stadium I adalah sekitar 87%.

2. Stadium II (Tidak ada keterlibatan nodus) —

Tingkat harapan hidup 5 tahun kira-kira 87% untuk penyakit stadium IIA dan 63% untuk penyakit stadium IIB. Manfaat harapan hidup yang signifikan dari kemoterapi adjuvan belum dibuktikan dalam kebanyakan uji klinis acak untuk kanker usus besar stadium II (lihat pembahasan untuk penyakit stadium III). Namun, jika tidak, pasien sehat dengan penyakit stadium II yang berisiko lebih tinggi untuk kambuh (perforasi; obstruksi; margin dekat atau tidak pasti; histologi berdiferensiasi buruk; invasi limfatik, vaskular, atau perineural; tumor T4; atau kurang dari 12 sampel kelenjar getah bening) dapat mendapat manfaat dari kemoterapi adjuvan. Pasien yang tumornya menunjukkan ketidakstabilan mikrosatelit memiliki prognosis yang lebih baik dan tidak mendapat manfaat dari terapi adjuvan berbasis 5-fluorourasil.

3. Stadium III (ada keterlibatan nodus) — Dengan reseksi bedah saja, angka harapan hidup 5 tahun yang diharapkan adalah 30-50%. Kemoterapi adjuvan pasca operasi secara signifikan meningkatkan harapan hidup bebas penyakit serta harapan hidup secara keseluruhan hingga 30% dan direkomendasikan untuk semua pasien yang bugar (Tabel 39-2). Beberapa penelitian besar, yang dirancang dengan baik tentang terapi adjuvan untuk kanker kolorektal stadium III melaporkan tingkat harapan hidup bebas penyakit yang lebih tinggi pada 5 tahun untuk pasien yang dirawat selama 6 bulan pasca operasi dengan kombinasi oxaliplatin, 5-fluorouracil, dan leucovorin (FOLFOX) (73,3%) dibandingkan dengan 5-fluorouracil dan leucovorin (FL) saja (67,4%). Manfaat serupa dilaporkan untuk pasien yang diobati dengan oxaliplatin dan capecitabine (fluoropyrimidine aktif secara oral). Manfaat penambahan oxaliplatin ke 5-fluorouracil belum dibuktikan pada pasien yang berusia 70 tahun atau lebih. Sebuah uji coba terkontrol secara acak internasional yang besar membandingkan durasi terapi 3 bulan dengan 6 bulan terapi adjuvan menemukan bahwa 3 bulan terapi adjuvan menghasilkan harapan hidup bebas penyakit yang

setara untuk pasien dengan penyakit T1, T2, atau T3, dan N1 stadium awal tetapi tidak dengan T4 yang lebih lanjut. atau penyakit N2. Selain itu, harapan hidup bebas penyakit serupa terlihat dengan penggunaan capecitabine dan oxaliplatin selama 3 bulan dibanding 6 bulan tetapi tidak ketika infusional 5-fluorouracil ditambah oxaliplatin digunakan. Alasan perbedaan antara rejimen saat ini tidak diketahui; durasi pengobatan yang lebih pendek memang menghasilkan neuropati yang jauh lebih sedikit di seluruh rejimen. Untuk pasien dengan penyakit risiko tinggi (T4 atau N2), kemoterapi adjuvan selama 6 bulan masih direkomendasikan. Penambahan agen biologis (bevacizumab atau cetuximab) ke kemoterapi adjuvan tidak meningkatkan hasil.

4. Stadium IV (metastasis) —Kira-kira 20% pasien mengalami metastasis pada saat diagnosis awal, dan 30% tambahan akhirnya berkembang menjadi metastasis. Sebagian dari pasien ini memiliki penyakit terbatas yang berpotensi dapat disembuhkan dengan reseksi bedah. Reseksi metastasis hati yang terisolasi dapat meningkatkan harapan hidup jangka panjang (lebih dari 5

tahun) pada 35-55% kasus. Bagi mereka dengan metastasis hati yang tidak dapat dioperasi, teknik ablatif lokal (bedah beku, radiofrekuensi atau koagulasi gelombang mikro, embolisasi, kemoterapi intra-arteri hepatic) atau radiasi dapat memberikan pengendalian tumor jangka panjang. Sebagian pasien yang mengalami metastasis paru terisolasi dapat menjalani reseksi atau radiasi dengan potensi penyembuhan. Mayoritas pasien dengan penyakit metastasis tidak memiliki penyakit yang dapat direseksi (dapat disembuhkan). Dengan tidak adanya pengobatan lain, harapan hidup rata-rata kurang dari 12 bulan; Namun, dengan terapi saat ini, harapan hidup rata-rata mendekati 30 bulan. Lokasi tumor telah ditemukan memiliki potensi prognostik yang penting: tingkat harapan hidup rata-rata adalah 33,3 bulan untuk pasien dengan kanker usus besar sisi kiri dibandingkan dengan 19,4 bulan untuk mereka yang menderita kanker sisi kanan.

Tujuan terapi untuk pasien dengan kanker kolorektal metastatik adalah untuk memperlambat perkembangan tumor sambil mempertahankan kualitas hidup yang wajar selama mungkin. Saat ini, FOLFOX

(penambahan oksaliplatin ke 5-fluorourasil dan asam folinat) atau FOLFIRI (penambahan irinotecan ke 5-fluorourasil dan asam folinat) adalah rejimen pengobatan lini pertama yang disukai untuk pasien yang bugar. Untuk kenyamanan, capecitabine oral (sebagai pengganti 5-fluorouracil dan leucovorin intravena) dapat digunakan dalam kombinasi dengan oxaliplatin karena memiliki kemanjuran yang mirip dengan 5-fluorouracil; namun, kombinasi dengan irinotecan tidak dianjurkan karena peningkatan toksisitas (diare). Penambahan agen biologis ke kemoterapi kombinasi meningkatkan tingkat respons dan harapan hidup secara keseluruhan dan direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama pada pasien yang sesuai. Bevacizumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan VEGF. Terapi kombinasi dengan bevacizumab dan FOLFOX atau FOLFIRI dapat memperpanjang harapan hidup rata-rata selama 2-5 bulan dibandingkan dengan rejimen saja. Cetuximab dan panitumumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan EGFR. Mengaktifkan mutasi gen K-ras di hilir EGFR terdapat pada sekitar 35% pasien dengan kanker kolorektal metastatik dan merupakan biomarker

untuk nonresponse terhadap cetuximab dan panitumumab, sehingga penggunaan agen ini dibatasi untuk pasien dengan tumor wildtype untuk K- ras. Mutasi pada N-ras dan BRAF juga memprediksi nonresponse terhadap penghambatan EGFR saja. Pada pasien stadium IV dengan tumor tipe liar K-ras, penambahan panitumumab atau cetuximab ke FOLFOX atau FOLFIRI memperpanjang harapan hidup sekitar 4 bulan. Bevacizumab dapat menyebabkan efek samping yang serius, termasuk kejadian tromboemboli arteri, perforasi usus, atau perdarahan serius, pada hingga 5% pasien. Agen bertarget EGFR menyebabkan ruam akneiformis pada sebagian besar pasien. Cetuximab dikaitkan dengan reaksi infus yang parah pada sekitar 2-5%.

Ketika penyakit tetap berkembang meskipun pengobatan baik dengan FOLFOX atau dengan FOLFIRI (sering dalam hubungannya dengan bevacizumab atau antibodi yang menargetkan EGFR), terapi dialihkan ke rejimen alternatif. Meskipun urutan agen yang ideal tidak diketahui, pasien mendapat manfaat dari paparan semua terapi yang tersedia. Agen anti-angiogenik baru, aflibercept, disetujui FDA untuk pengobatan lini kedua

kanker kolorektal yang dikombinasikan dengan FOLFIRI. Terapi paliatif dengan cetuximab atau panitumumab saja atau dalam kombinasi dengan irinotecan dapat bermanfaat bagi pasien dengan tumor tipe liar RAS yang penyakitnya telah berkembang setelah kemoterapi lini pertama dan lini kedua. Baik trifluridine / tipiracil dan multi-target kinase inhibitor regorafenib disetujui FDA untuk pasien dengan metastasis, kanker kolorektal refrakter setelah progresi pada rejimen standar. Kedua agen menawarkan perbaikan terbatas dalam harapan hidup secara keseluruhan dan berhubungan dengan toksisitas yang cukup besar. Partisipasi uji klinis harus dipertimbangkan untuk pasien yang memenuhi syarat yang tidak toleran atau tidak memenuhi syarat untuk terapi standar atau yang penyakitnya telah berkembang.

C. Terapi Neoadjuvan dan Adjuvan untuk Kanker Rektal

Dibandingkan dengan kanker usus besar, kanker rektal memiliki tingkat harapan hidup jangka panjang yang lebih rendah dan tingkat kekambuhan tumor lokal yang secara signifikan lebih tinggi dengan pembedahan saja (sekitar

25%) yang sebagian disebabkan oleh kesulitan mencapai margin reseksi bedah yang memadai dan kurangnya bungkus serosal dari dubur. Ketika studi pencitraan awal menunjukkan penyakit stadium I, pembedahan dapat dilakukan terlebih dahulu (lihat Pembedahan di atas). Untuk tumor stadium II dan III dengan stadium klinis (termasuk USG endorektal atau MRI panggul), kemoradiasi pra operasi dengan 5-fluorourasil atau capecitabine sebagai agen peka radiasi meningkatkan harapan hidup bebas penyakit dan menurunkan tingkat kekambuhan panggul. Kemoradiasi pra operasi telah terbukti lebih unggul daripada kemoradiasi pasca operasi dengan tingkat kekambuhan dan toksisitas lokal yang lebih rendah dalam percobaan acak fase III CAO / ARO / AIO-94. Setelah reseksi bedah dengan eksisi mesorektal total (lihat Bedah di atas), terapi adjuvan berbasis 5-fluorourasil (umumnya dengan regimen FOLFOX yang mengekstrapolasi manfaatnya pada pasien dengan stadium kanker usus besar yang sama) direkomendasikan selama total sekitar 6 bulan sebagai terapi perioperatif termasuk kemoradiasi neoadjuvan. Karena tolerabilitasnya yang lebih baik dan potensi penurunan

risiko penyebaran metastasis jauh, mayoritas (atau bahkan keseluruhan) dari kemoterapi FOLFOX adjuvan dapat diberikan di lebih dahulu sebelum kemoradiasi sebagai "terapi neoadjuvan total," menurut pedoman NCCN.

Tindak Lanjut Setelah Operasi

Pasien kanker kolon yang telah menjalani reseksi harus dimonitor secara ketat untuk mencari bukti ada tidaknya kekambuhan tumor yang bergejala atau asimtomatik yang terkadang dapat diatasi dengan reseksi kuratif. Pasien harus dievaluasi setiap 3-6 bulan selama 2 tahun dan kemudian setiap 6 bulan selama total 5 tahun dengan riwayat, pemeriksaan fisik, dan pengawasan laboratorium, termasuk kadar CEA serum jika tingkat dasar meningkat. Pedoman NCCN dan ASCO merekomendasikan pemantauan dengan CT scan dada, abdomen, dan panggul hingga setiap 6-12 bulan hingga 5 tahun pasca-reseksi pada risiko tinggi stadium II dan semua pasien stadium III. Pasien yang menjalani kolonoskopi pra operasi lengkap harus menjalani kolonoskopi lagi 1 tahun setelah reseksi bedah. Pasien yang tidak menjalani kolonoskopi penuh sebelum operasi

juga harus menjalani kolonoskopi lengkap setelah menyelesaikan semua terapi adjuvan untuk menyingkirkan neoplasma kolorektal sinkron lainnya. Jika kolonoskopi tidak mendeteksi polip adenomatosa baru 1 tahun pasca operasi, kolonoskopi surveilans harus dilakukan setiap 3–5 tahun setelahnya untuk mencari polip metakronosa atau kanker. Pada pasien dengan kanker rektal, karena tingginya insiden kekambuhan tumor lokal, pengawasan proktoskopi situs anastomosis reseksi anterior rendah juga dapat dilakukan secara berkala. Gejala baru atau CEA yang meningkat memerlukan penyelidikan dengan CT dada, abdomen, dan panggul serta kolonoskopi untuk mencari tumor primer baru atau kekambuhan, atau penyakit metastasis metachronous yang mungkin dapat menerima terapi kuratif atau paliatif. Mayoritas kekambuhan kanker kolorektal terjadi dalam waktu 3 tahun setelah pengobatan selesai, dan hampir semuanya (lebih dari 90%) terjadi dalam waktu 5 tahun.

Prognosis

Stadium penyakit saat onset klinis tetap menjadi penentu terpenting dari harapan hidup 5 tahun pada kanker usus besar, yang diperkirakan pada pendaftar yang lebih tua seperti: stadium I, lebih dari 90%; tahap II, 70–85%; stadium III dengan kurang dari 4 kelenjar getah bening positif, 67%; stadium III dengan lebih dari 4 kelenjar getah bening positif, 33%; dan stadium IV, 5-7%. Data tindak lanjut registri jangka panjang dari era kemoterapi modern belum tersedia. Untuk setiap tahap, kanker rektal memiliki prognosis yang lebih buruk. Untuk pasien yang penyakitnya berkembang meskipun sudah menjalani terapi, upaya perawatan paliatif yang cermat sangat penting (lihat Bab 5).

Skrining untuk Neoplasma Kolorektal

Kanker kolorektal merupakan kanker yang ideal untuk dilakukan skrining karena merupakan penyakit umum yang berakibat fatal pada hampir 50% kasus, namun dapat disembuhkan jika terdeteksi pada tahap awal. Selain itu, sebagian besar kasus timbul dari polip adenomatosa atau bergerigi jinak yang berkembang selama bertahun-tahun menjadi kanker, dan pengangkatan

polip ini telah terbukti mencegah sebagian besar kanker. Skrining kanker kolorektal didukung oleh USPSTF, Badan Penelitian dan Kebijakan Perawatan Kesehatan, *American Cancer Society*, dan setiap komunitas ahli gastroenterologi dan bedah kolorektal profesional. Meskipun ada perdebatan terus menerus tentang cara hemat biaya yang optimal untuk menyediakan skrining populasi, ada persetujuan bersama bahwa skrining semacam itu harus ditawarkan kepada setiap pasien yang berusia di atas 50 tahun. Beberapa analisis menunjukkan bahwa skrining hemat biaya. Penting bagi penyedia layanan kesehatan primer untuk memahami manfaat relatif dari berbagai pilihan dan mendiskusikannya dengan pasien mereka.

Kurang dari 65% orang dewasa di atas usia 50 tahun mengikuti pemeriksaan kolorektal. Diskusi dan dorongan oleh penyedia perawatan primer adalah faktor terpenting dalam mencapai kepatuhan pasien dengan program skrining. Sebuah studi Kaiser Permanente 2018 melaporkan peningkatan partisipasi hingga 82,5% melalui program skrining yang terorganisir. Saat ini di Amerika Serikat, dua strategi yang paling banyak digunakan adalah

kolonoskopi setiap 10 tahun atau uji imunokimia feses (FIT) setiap tahun.

Rekomendasi untuk penyaringan dari USPSTF 2016 dan US Multi-Society Task Force (USMSTF) 2008 tercantum dalam Tabel 39–6. Skrining dianjurkan untuk semua pria dan wanita berusia 50 sampai 75 tahun yang rata-rata berisiko terkena kanker. Banyak pedoman merekomendasikan skrining untuk orang Amerika Afrika dan Penduduk Asli Alaska dimulai pada usia 45. Pada 2018, American Cancer Society memberikan rekomendasi yang memenuhi syarat untuk memulai skrining pada usia 45 tahun untuk orang dewasa berisiko rata-rata; Namun, lembaga lain merasa bahwa bukti yang tersedia belum mendukung rekomendasi ini. Potensi bahaya dari skrining harus dipertimbangkan terhadap kemungkinan manfaatnya, terutama pada pasien lanjut usia dengan penyakit komorbiditas dan harapan hidup yang lebih pendek. Meskipun skrining rutin tidak direkomendasikan pada orang dewasa di atas usia 75, ini dapat dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus pada orang dewasa usia 76 hingga 85 tahun yang memiliki status kesehatan dan fungsional yang sangat baik. Pada

tahun 2017, USMSTF mengeluarkan rekomendasi yang telah direvisi dan disederhanakan di mana tes skrining ditempatkan ke dalam tiga tingkatan (Tabel 39–7). Untuk pasien berisiko rata-rata, kolonoskopi setiap 10 tahun atau pemeriksaan FIT lebih disukai (Tingkat 1). Tes Tier 2 (CT kolonografi setiap 5 tahun, sigmoidoskopi fleksibel setiap 5 tahun, atau tes DNA fecal FIT-fecal setiap 3 tahun) dan tes Tier 3 (kapsul usus besar setiap 5 tahun) mungkin ditawarkan tetapi dianggap kurang sesuai karena berbagai kelemahan (didiskusikan di bawah).

Tabel 39–6. Rekomendasi untuk skrining kanker kolorektal,¹ termasuk rekomendasi US Preventive Services Task Force (2016)² dan US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2008).²

Resiko rata-rata individu \geq 50 tahun²

Tes darah okultisme feses tahunan menggunakan tes sensitivitas yang lebih tinggi (Hemoccult SENSE)

Tes imunokimia feses tahunan (FIT)

Tes DNA feses (interval tidak pasti)

Sigmoidoskopi fleksibel setiap 5 tahun

Kolonoskopi setiap 10 tahun

CT kolonografi setiap 5 tahun

Individu dengan riwayat keluarga anggota tingkat pertama dengan neoplasia kolorektal³

Kerabat tingkat pertama tunggal dengan kanker kolorektal yang didiagnosis pada usia 60 tahun

tahun atau lebih: Mulai skrining pada usia 40. Panduan skrining sama dengan individu berisiko rata-rata; Namun, metode yang disukai adalah kolonoskopi setiap 10 tahun.

Kerabat tingkat satu tunggal dengan kanker kolorektal atau adenoma lanjut yang didiagnosis sebelum usia 60 tahun, atau dua kerabat tingkat pertama: Mulai skrining pada usia 40 atau pada usia 10 tahun lebih muda dari usia saat mendiagnosis kerabat termuda yang terkena, mana saja yang pertama kali terjadi. Skrining yang direkomendasikan: kolonoskopi setiap 5 tahun.

¹Untuk rekomendasi bagi keluarga dengan sindrom poliposis bawaan atau kanker kolon nonpolyposis herediter, lihat Bab 15.

²Bimbingan Bersama dari American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, dan American College of Radiology. Gastroenterologi 2008 Mungkin; 134 (5): 1570–95; dan Satuan Tugas Layanan Pencegahan AS. Skrining untuk Kanker Kolorektal: Pernyataan Rekomendasi Satuan Tugas Layanan Pencegahan AS. JAMA. 2016 21 Juni; 315 (23): 2564–75. ³Kolese Gastroenterologi Amerika. Pedoman Skrining Kanker Kolorektal. Am J Gastroenterol. 2009 Maret; 104 (3): 739–50.

Tabel 39–7. Revisi Rekomendasi untuk skrining kanker kolorektal untuk individu dengan risiko rata-rata dari US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2017) ¹

<p>Tingkat 1² Kolonoskopi setiap 10 tahun atau Fecal immunochemical test (FIT) setiap 1 tahun</p>
<p>Tingkat 2³ Kolonoskopi CT setiap 5 tahun atau Sigmoidoskopi fleksibel setaiiap 5-10 tahun atau FIT DNA feses setiap 3 tahun</p>
<p>Tingkat 3³ Kapsul kolon setiap 5 tahun</p>

¹Skrining individu yang dianggap berada pada "risiko rata-rata" untuk kanker kolorektal disarankan dimulai pada usia 50 tahun, kecuali pada orang Afrika-Amerika yang dimulai pada usia 45 tahun didukung oleh beberapa data terbatas. Karena insiden kanker kolorektal meningkat pada orang di bawah usia 50 tahun, evaluasi diagnostik menyeluruh direkomendasikan untuk individu yang lebih muda dengan perdarahan rektal. Skrining kolorektal dapat dihentikan pada usia 75 tahun pada orang-orang yang selalu mengikuti perkembangan skrining dan yang secara konsisten memiliki tes skrining negatif (terutama kolonoskopi negatif sebelumnya), atau pada individu yang memiliki harapan hidup kurang dari 10 tahun. Sebaliknya, pada orang yang tidak memiliki skrining sebelumnya, skrining kolorektal dapat dimulai dan dilanjutkan hingga usia 85 tahun, tergantung pada kesehatan dan harapan hidup.

²Kolonoskopi dan FIT direkomendasikan sebagai landasan skrining kanker kolorektal. Dalam pendekatan

sekuensial di mana kolonoskopi setiap 10 tahun ditawarkan terlebih dahulu, FIT yang dilakukan setiap tahun harus ditawarkan kepada pasien yang menolak kolonoskopi. Penandaan “Tier 1” menunjukkan bahwa kolonoskopi dan FIT direkomendasikan sebagai tes pilihan meskipun beberapa pilihan lain tersedia. Pendekatan bertingkat risiko juga dianggap sesuai dengan skrining FIT pada populasi pasien yang diperkirakan memiliki prevalensi neoplasia kolon lanjut yang rendah dan kolonoskopi dianggap lebih sesuai pada populasi pasien yang diperkirakan memiliki prevalensi neoplasia kolon yang tinggi.

³Tingkat 2 dan Tingkat 3 mungkin dapat ditawarkan tetapi dianggap kurang sesuai karena berbagai kelemahan (lihat teks).

Catatan: Rekomendasi skrining USMSTF bervariasi untuk individu yang dianggap “berisiko tinggi” untuk kanker kolorektal: Khususnya, untuk individu dengan riwayat keluarga kanker kolorektal atau adenoma lanjut pada kerabat tingkat pertama pada usia <60 tahun atau dengan temuan ini di dua kerabat tingkat pertama pada usia berapa pun, skrining dengan kolonoskopi setiap 5 tahun disarankan, dimulai 10 tahun sebelum usia saat diagnosis kerabat termuda atau pada usia 40 tahun, mana yang lebih awal. Individu dengan satu kerabat tingkat pertama yang didiagnosis dengan kanker kolorektal atau adenoma lanjut pada usia > 60 tahun direkomendasikan untuk melakukan pilihan skrining “risiko rata-rata” yang ditunjukkan di atas tetapi dimulai pada usia 40 tahun.

Dimodifikasi, dengan izin, dari Rex DK dkk. Skrining kanker kolorektal: rekomendasi untuk dokter dan pasien dari A.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.

Am J Gastroenterol. Juli 2017; 112 (7): 1016–30. © American College of Gastroenterology.

Pasien yang memiliki kerabat tingkat pertama dengan neoplasma kolorektal (kanker atau polip adenomatosa) berada pada peningkatan risiko. Oleh karena itu, sebagian besar pedoman merekomendasikan untuk memulai skrining pada usia 40-50 tahun (atau 10 tahun lebih muda dari diagnosis keluarga) pada individu dengan kerabat tingkat pertama dengan kanker kolorektal atau dengan adenoma lanjut. Rekomendasi untuk skrining pada keluarga dengan sindrom kanker yang diturunkan atau penyakit radang usus disediakan di Bab 15. Untuk pasien dengan risiko rata-rata untuk kanker kolorektal, rekomendasi USPSTF dan USMSTF dibahas di bawah ini.

Tes skrining dapat diklasifikasikan ke dalam dua kategori besar: tes berbasis feses dan pemeriksaan yang memvisualisasikan struktur usus besar dengan inspeksi endoskopi langsung atau pencitraan radiografi.

A. Tes Berbasis Feses

1. Tes darah samar feses — Sebagian besar kanker kolorektal dan beberapa adenoma besar menyebabkan peningkatan kehilangan darah kronis. Berbagai tes untuk darah samar feses tersedia secara komersial yang memiliki berbagai kepekaan dan spesifisitas untuk neoplasia kolorektal. Ini termasuk tes darah okultisme feses berbasis guaiac (gFOBT) (misalnya, Hemoccult I dan II dan Hemoccult SENSA) yang mendeteksi aktivitas pseudoperoksidase dari heme atau hemoglobin dan FIT yang mendeteksi globin manusia. Dalam uji klinis, FIT telah terbukti lebih unggul dari gFOBT dalam sensitivitas untuk mendeteksi kanker kolorektal dan adenoma lanjut dengan spesifisitas serupa. Karena FIT tidak dipengaruhi oleh diet atau obat-obatan dan memiliki keakuratan yang superior, USMSTF sekarang merekomendasikan penggunaannya daripada gFOBT.

Beberapa kit FIT telah tersedia secara komersial. Tes ini sangat spesifik untuk mendeteksi globin manusia dan oleh karena itu menghilangkan kebutuhan untuk pembatasan diet sebelum tes. Dalam 19 studi klinis, kumpulan sensitivitas dan spesifisitas FIT untuk kanker kolorektal pada pasien berisiko rata-rata adalah 79% dan

94%, masing-masing. Interval optimal (tahunan atau setiap 2 tahun) dan jumlah sampel feses (satu atau dua) yang diperlukan untuk pemeriksaan FIT yang optimal masih belum ditentukan. Saat ini, pemeriksaan sampel feses tunggal tahunan direkomendasikan.

Pemeriksaan FIT adalah pilihan yang disukai untuk skrining berbasis populasi di berbagai program Eropa dan Australia. Di Amerika Serikat, ini ditawarkan sebagai pilihan yang disukai oleh banyak perencanaan perawatan kesehatan. Untuk sistem perawatan kesehatan di mana kolonoskopi skrining sudah tersedia, FIT adalah pilihan yang cocok untuk pasien yang mencari tes skrining non-invasif yang bersedia melakukan tes feses tahunan. Pasien dengan tes FIT positif harus menjalani evaluasi lebih lanjut dengan kolonoskopi.

2. Tes DNA multitarget — Tes DNA feses dapat mengidentifikasi berbagai gen yang bermutasi dan penanda gen yang dimetilasi dari sel tumor yang terkelupas. Pemeriksaan generasi yang lebih baru (Cologuard) menggabungkan panel DNA feses dengan FIT. Dalam uji coba komparatif prospektif yang

dilakukan pada orang dengan risiko rata-rata untuk kanker kolorektal yang menjalani kolonoskopi, sensitivitas untuk kanker kolorektal untuk Cologuard adalah 92,3% vs 73,8% untuk FIT saja dan sensitivitas untuk adenoma yang lebih besar dari 1 cm atau polip bergerigi untuk Cologuard adalah 42,4% vs 23,8% untuk FIT saja. Tes DNA feses yang positif membutuhkan evaluasi kolonoskopi. Dibandingkan dengan pemeriksaan FIT saja, pemeriksaan DNA feses FIT memiliki kelemahan termasuk biaya yang lebih tinggi, spesifisitas yang lebih rendah, efektivitas biaya yang lebih rendah, dan persyaratan yang rumit untuk pengumpulan dan pengiriman feses. Oleh karena itu, USMSTF 2017 menurunkannya ke Tingkat 2, mencatat bahwa itu mungkin direkomendasikan pada pasien usia 50-65 tahun yang mencari tes non-invasif dengan sensitivitas tinggi, karena spesifisitas yang dapat diterima dalam kelompok usia ini.

B. Pemeriksaan Endoskopi Usus Besar

1. Kolonoskopi - Kolonoskopi memungkinkan pemeriksaan seluruh usus besar. Selain mendeteksi

kanker dini, kolonoskopi memungkinkan pengangkatan polip adenomatosa dengan biopsi atau polipektomi, yang diyakini dapat mengurangi risiko kanker selanjutnya. Selama dekade terakhir, telah terjadi peningkatan dramatis dalam skrining kolonoskopi, dengan lebih dari 60% orang dewasa AS diskriming dalam 10 tahun terakhir. Pada individu asimtomatik antara usia 50 dan 75 tahun yang menjalani skrining kolonoskopi, prevalensi neoplasia kolon lanjut adalah 4–11% dan kanker usus besar adalah 0,1–1%.

Meskipun kolonoskopi diyakini sebagai tes paling sensitif untuk mendeteksi adenoma dan kanker, pemeriksaan ini tetap memiliki beberapa kelemahan. Untuk memungkinkan visualisasi yang memadai dari seluruh mukosa kolon, diperlukan pembersihan usus secara menyeluruh pada sore dan pagi hari sebelum pemeriksaan. Untuk mengurangi rasa tidaknyamanan selama prosedur, kebanyakan pasien menggunakan sedasi intravena, sehingga membutuhkan pendamping untuk membawa pasien pulang setelah prosedur. Komplikasi serius jarang terjadi; termasuk perforasi (0,1%), perdarahan (0,25%), dan kematian (2,9 / 100.000).

Keterampilan operator berdampak besar pada kualitas pemeriksaan kolonoskopi. Dalam beberapa penelitian, tingkat kanker kolorektal dalam 3 tahun skrining kolonoskopi adalah 0,7-0,9%, yaitu sekitar 1 dari 110 pasien. Hal ini mungkin disebabkan oleh polip dan kanker dini yang diabaikan selama kolonoskopi. Polip yang kecil, datar, atau terletak di belakang lipatan mudah terlewat, terutama jika persiapan ususnya buruk. Pengendalian kasus berbasis populasi dan studi kohort menunjukkan bahwa kolonoskopi dikaitkan dengan penurunan yang lebih besar dalam kejadian kanker kolorektal dan mortalitas di kolon distal (80%) daripada kolon proksimal (40-60%). Hal ini mungkin disebabkan oleh pemeriksaan kolon proksimal yang tidak lengkap, dan perbedaan antara kolon proksimal dan distal yang meliputi persiapan usus yang lebih buruk, teknik kolonoskopi suboptimal, dan prevalensi polip bergerigi dan adenoma datar yang lebih tinggi. Untuk mengoptimalkan akurasi diagnostik serta keselamatan dan kenyamanan pasien, kolonoskopi harus dilakukan setelah persiapan usus yang optimal oleh ahli endoskopi terlatih yang menghabiskan waktu yang cukup

(setidaknya 7 menit) dengan hati-hati untuk memeriksa usus besar (terutama kolon proksimal) sambil menarik endoskop.

2. Sigmoidoskopi fleksibel — Penggunaan sigmoidoskop fleksibel 60 cm memungkinkan visualisasi rektosigmoid dan kolon desenden. Polip adenomatosa diidentifikasi pada 10-20% dan kanker kolorektal pada 1% pasien. Temuan di sigmoidoskopi polip adenomatosa di kolon distal meningkatkan kemungkinan setidaknya dua kali lipat bahwa neoplasma lanjut hadir di kolon proksimal.

Kerugian utama skrining dengan sigmoidoskopi fleksibel adalah memerlukan pembersihan usus, mungkin terkait dengan beberapa ketidaknyamanan (karena sedasi intravena tidak digunakan), dan tidak memeriksa kolon proksimal. Prevalensi neoplasia proksimal dibandingkan distal lebih tinggi pada orang yang berusia lebih dari 65 tahun, di Afrika Amerika, dan pada wanita. Untuk alasan ini, rekomendasi USMSTF 2017 telah menempatkan sigmoidoskopi fleksibel di antara tes Tier 2. Jika dipilih,

sigmoidoskopi fleksibel harus dilakukan setiap 5–10 tahun.

C. Radiografi dan Pencitraan Kolon Lainnya

1. CT kolonografi — CT kolonografi memerlukan rejimen pembersihan usus yang serupa dengan kolonoskopi serta insuflasi udara ke dalam usus besar melalui selang rektal, yang mungkin berhubungan dengan ketidaknyamanan. Dengan menggunakan perangkat lunak pencitraan saat ini dengan pemindai heliks multidetektor, sensitivitasnya bisa menjadi lebih besar dari 95% untuk mendeteksi kanker dan lebih dari 84-92% untuk mendeteksi polip 10 mm atau lebih besar. CT kolonografi kurang sensitif dibandingkan kolonoskopi untuk mendeteksi polip yang lebih kecil dari 1 cm, adenoma datar, dan polip bergerigi.

Kerugian utama dari CT kolonografi adalah kebutuhan untuk persiapan usus, ketersediaan yang terbatas di banyak sistem perawatan kesehatan, kemungkinan peningkatan risiko neoplasia karena paparan radiasi, dan potensi untuk menemukan temuan ekstrakolonik insidental yang dapat mengarah pada

evaluasi lebih lanjut. Oleh karena itu, USMSTF 2017 mengklasifikasikan ini sebagai opsi penyaringan Tingkat 2 (Tabel 39–7). CT kolonografi adalah pilihan skrining yang sangat baik pada pasien yang tidak ingin menjalani atau tidak cocok untuk kolonoskopi dan pada pasien yang kolonoskopi tidak dapat diselesaikan.

2. Kolonoskopi kapsul — Pencitraan usus besar dapat dilakukan dengan menelan kapsul yang berfungsi mengambil gambar video dari usus besar. Dibandingkan dengan kolonoskopi, kapsul usus besar mengurangi sensitivitas polip yang lebih besar dari 6 mm (64% vs 84%) dan untuk kanker kolorektal (74% vs 100%). Saat ini, metode ini telah disetujui oleh FDA untuk evaluasi pada pasien yang bukan merupakan kandidat yang cocok untuk kolonoskopi atau yang kolonoskopi tidak dapat mengevaluasi kolon proksimal. Selain sensitivitasnya yang kurang optimal untuk neoplasia, kelemahan utama kolonoskopi kapsul adalah biayanya, kebutuhan untuk persiapan usus yang ekstensif, kurangnya penggantian biaya oleh sebagian besar pembawa asuransi, dan risiko kecil dari obstruksi usus halus. Untuk alasan ini,

rekomendasi USMSTF 2017 mengklasifikasikannya sebagai tes skrining Tier 3, cocok untuk pasien yang sangat dipilih (Tabel 39-7).

Kapan Merujuk

- Pasien dengan gejala (perubahan kebiasaan buang air besar, hematochezia), tanda (massa pada pemeriksaan abdomen atau pemeriksaan colok dubur), atau tes laboratorium (anemia defisiensi besi) yang menunjukkan neoplasia kolorektal harus dirujuk untuk kolonoskopi.
- Pasien dengan dugaan kanker kolorektal atau polip adenomatosa dengan berbagai ukuran harus dirujuk untuk kolonoskopi.
- Hampir semua pasien dengan kanker kolorektal yang terbukti harus dirujuk ke ahli bedah untuk reseksi. Pasien dengan stadium klinis T3 atau tumor rektal nodus positif (atau keduanya) juga harus dirujuk ke ahli onkologi medis dan radiasi sebelum operasi untuk terapi neoadjuvan. Pasien dengan tumor kolorektal stadium II, III, atau IV harus dirujuk ke ahli onkologi medis.

Kapan Harus Dirawat

- Pasien dengan komplikasi kanker kolorektal (obstruksi, perdarahan akut) yang membutuhkan evaluasi dan intervensi segera.
- Pasien dengan komplikasi kemoterapi yang parah.
- Pasien dengan penyakit metastasis lanjut yang membutuhkan perawatan paliatif.

Anderson J et al. To screen or not to screen adults 45–49 years of age: that is the question. *Am J Gastroenterol.* 2018 Dec;113(12):1750–3. [PMID: 30385833]

Drilon A et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731–9. [PMID: 29466156]

Goldenberg BA et al. Rectal cancer in 2018: a primer for the gastroenterologist. *Am J Gastroenterol.* 2018 Dec;113(12):1763–71. [PMID: 30008472]

Kopetz S et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632–43. [PMID: 31566309]

Lauby-Secretan B et al; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med.* 2018 May 3;378(18):1734–40. [PMID: 29580179]

- Leddin D et al. Clinical practice guideline on screening for colorectal cancer in individuals with a family history of nonhereditary colorectal cancer or adenoma: the Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1325–47. [PMID: 30121253]
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 4.2018. 2018 Oct 19. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. Version 3.2018. 2018 Aug 7. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
- National Institutes of Health. SEER Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer, 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
- Ran T et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening strategies-a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;17(10):1969–81. [PMID: 30659991]
- Rex DK et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):307–23. [PMID: 28600072]
- Robertson DJ et al. Opportunities and challenges in moving from current guidelines to personalized colorectal cancer screening. *Gastroenterology*.

- 2019 Mar;156(4):904–17. [PMID: 30593801]
- Robertson DJ et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc.* 2017 Jan;85(1):2–21.e3. [PMID: 27769516]
- Selby K et al. Effect of sex, age, and positivity threshold on fecal immunochemical test accuracy: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2019 Dec;157(6):1494–505. [PMID: 31472152]
- Shi Q et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):396–7. [PMID: 30044940]
- Siegel RL et al. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30. [PMID: 31912902]
- Sobrero A et al; TOSCA investigators. FOLFOX or CAPOX in stage II to III colon cancer: efficacy results of the Italian three or six colon adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15):1478–85. [PMID: 29620994]
- Venook AP et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2392–401. [PMID: 28632865]
- Wolf AMD et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):250–81. [PMID: 29846947]

KARSINOMA ANUS

Saluran anus dilapisi dari proksimal ke distal oleh epitel skuamosa kolumnar, transisi, dan non-keratin, yang bergabung di tepi anus dengan kulit perianal yang berkeratin. Tumor yang timbul dari mukosa saluran anus relatif jarang, hanya terdiri dari 1-2% dari semua kanker anus dan usus besar. Kanker skuamosa merupakan mayoritas dari kanker dubur. Kanker dubur meningkat di antara orang-orang yang melakukan hubungan seks anal reseptif dan mereka yang memiliki riwayat kutil anorektal. Di lebih dari 80% kasus, HPV mungkin terdeteksi, menunjukkan bahwa virus ini adalah faktor penyebab utama. Dalam uji coba terkontrol besar, vaksinasi HPV pada pria sehat (16 hingga 26 tahun) yang berhubungan seks dengan pria menurunkan kejadian neoplasia intraepitel anal sebesar 50%. Wanita dengan kanker dubur berada pada peningkatan risiko kanker serviks (yang mungkin disebabkan oleh efek lapangan dari infeksi HPV onkogenik) dan memerlukan skrining dan pemantauan ginekologi. Kanker dubur meningkat pada orang yang terinfeksi HIV, kemungkinan karena interaksi dengan HPV. Vaksin HPV direkomendasikan

untuk anak pria dan wanita mulai dari usia 11 atau 12, untuk wanita berusia 13 sampai 26 tahun, dan pada pria yang berhubungan seks dengan pria sampai usia 26 yang belum pernah divaksinasi sebelumnya.

Pendarahan, nyeri, dan tumor lokal adalah gejala yang paling umum. Lesi sering disalahartikan sebagai wasir atau kelainan anus umum lainnya. Tumor ini cenderung menjadi annular, menyerang sfingter, dan menyebar ke atas melalui limfatik ke dalam kelenjar getah bening mesenterika perirectal. Pemindaian CT atau MRI pada abdomen dan panggul diperlukan untuk mengidentifikasi limfadenopati regional atau penyakit metastasis saat diagnosis. Pencitraan PET dapat digunakan bersamaan.

Pengobatan tergantung pada lokasi tumor dan stadium histologis. Lesi superfisial yang berdiferensiasi baik dan kecil (kurang dari 2 cm) pada kulit perianal dapat diobati dengan eksisi lokal yang luas. Adenokarsinoma saluran anal diobati dengan cara yang mirip dengan kanker rektal (lihat di atas), biasanya dengan reseksi abdominoperineal dengan kemoradioterapi neoadjuvan dan kemoterapi adjuvan. Kanker sel skuamosa yang lebih

umum pada saluran anus dan tumor perianal besar yang menyerang sfingter atau rektum diobati dengan terapi modalitas gabungan yang mencakup radiasi eksternal dengan kemoterapi simultan (5-fluorourasil plus mitomisin). Kontrol lokal dicapai pada sekitar 80% pasien. Pembedahan radikal (reseksi abdominoperineal) disediakan untuk pasien yang gagal kemoterapi dan terapi radiasi. Penyakit metastasis umumnya diobati dengan karboplatin dan paclitaxel atau 5- fluorourasil yang dikombinasikan dengan cisplatin. Terapi penghambat checkpoint dengan nivolumab atau pembrolizumab telah ditunjukkan dalam penelitian kecil untuk menghasilkan pengendalian penyakit pada hingga 46% pasien dengan penyakit yang refrakter kemoterapi, metastasis, atau tidak dapat dioperasi. Ini harus sangat dipertimbangkan dalam pengaturan lini kedua pada pasien dengan status kinerja yang baik. Tingkat harapan hidup 5 tahun adalah 81% untuk tumor lokal dan sekitar 30% untuk penyakit metastasis (stadium IV).

Casadei Gardini A et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal: new strategies with anti-

- EGFR therapy and immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Mar;123:52–6. [PMID: 29482779]
- Morris VK et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):446–53. [PMID: 28223062]
- National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Anal Cancer, 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma. Version 1.2020. 2019 November 19. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/a al.pdf
- Smith CA et al. Randomized clinical trials in localized anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Oct;26(4):705–18. [PMID: 28923226]

KANKER TRAKTUS GENITOURINARIUS

George R. Schade, MD

KANKER PROSTAT

Intisari Diagnosis

- Indurasi prostat pada pemeriksaan colok dubur (DRE) atau peningkatan PSA.
- Paling sering asimtomatik.

- Jarang: gejala sistemik (penurunan berat badan, nyeri tulang).

Pertimbangan Umum

Kanker prostat adalah kanker nonkutan yang paling umum dan penyebab utama kedua kematian terkait kanker pada pria Amerika dengan perkiraan 174.650 diagnosis kanker prostat baru dan 31.620 kematian akibat kanker prostat pada tahun 2019. Namun, kejadian klinis tidak sesuai dengan prevalensi kanker prostat. Penyakit karena lebih dari 40% pria di atas usia 50 tahun ditemukan memiliki karsinoma prostat pada otopsi. Selanjutnya, prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia dengan 30% pria berusia 60-69 tahun dan 67% pria berusia 80-89 tahun menyimpan penyakit saat otopsi. Sebagian besar kanker tersembunyi ini berukuran kecil dan terdapat di dalam kelenjar prostat dengan sedikit yang mewakili penyakit regional atau metastasis. Walaupun prevalensi global kanker prostat pada otopsi relatif konsisten, kejadian klinis sangat bervariasi (tinggi di Amerika Utara dan negara-negara Eropa, menengah di Amerika Selatan, dan rendah di Timur Jauh). Seorang pria

Amerika berusia 50 tahun memiliki risiko seumur hidup 40% untuk kanker laten, 16% risiko untuk mengembangkan kanker yang tampak secara klinis, dan 2,9% risiko kematian akibat kanker prostat. Ras Afrika-Amerika, riwayat keluarga kanker prostat, dan riwayat asupan lemak makanan tinggi merupakan faktor risiko kanker prostat.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kanker prostat dapat bermanifestasi sebagai nodul diskrit atau area indurasi di dalam prostat pada DRE. Namun, sebagian besar kanker prostat saat ini terdeteksi karena peningkatan serum PSA (bukan temuan DRE).

Pasien jarang datang dengan tanda retensi urin atau gejala neurologis dari metastasis epidural dan kompresi tali pusat. Gejala berkemih obstruktif paling sering disebabkan oleh hiperplasia prostat jinak, yang terjadi pada kelompok usia yang sama. Namun demikian, kanker prostat yang besar atau ekstensif secara lokal dapat menyebabkan gejala berkemih yang mengganggu. Metastasis kelenjar getah bening dapat menyebabkan

limfedema ekstremitas bawah. Karena kerangka aksial adalah tempat paling umum dari metastasis, pasien mungkin datang dengan nyeri punggung atau patah tulang patologis.

B. Temuan Laboratorium

1. Penanda tumor serum — PSA adalah glikoprotein yang hanya diproduksi oleh sel prostat, baik jinak maupun ganas. Kadar serum biasanya rendah dan berkorelasi dengan volume total jaringan prostat dan cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Pengukuran serum PSA berguna dalam mendeteksi dan menentukan stadium kanker prostat, memantau respons terhadap pengobatan, dan mengidentifikasi kekambuhan sebelum terbukti secara klinis. Sebagai tes skrining, PSA meningkat (lebih dari 4,0 ng / mL [4,0 mcg / L]) pada 10–15% pria. Kanker prostat akan didiagnosis pada sekitar 18-30% pria dengan PSA 4.1-10 ng / mL (4.1-10 mcg / L) dan 50-70% pria dengan PSA lebih dari 10 ng / mL (10 mcg / L) . Namun, tidak ada ambang PSA yang mengecualikan diagnosis kanker prostat.

Pada pasien kanker prostat yang tidak diobati, kadar PSA berkorelasi dengan volume dan stadium penyakit. Pasien dengan kadar PSA kurang dari 10 ng / mL (10 mcg / L) biasanya memiliki kanker yang terlokalisasi dan oleh karena itu berpotensi dapat disembuhkan, sedangkan mereka dengan kadar PSA lebih dari 40 ng / mL (40 mcg / L) lebih cenderung memiliki penyakit lanjut. (invasi vesikula seminalis, keterlibatan kelenjar getah bening, atau metastasis jauh yang tersembunyi). Sekitar 98% pasien dengan kanker prostat metastatik akan mengalami peningkatan kadar PSA. Namun, ada kanker langka yang terlokalisasi meskipun terjadi peningkatan substansial pada PSA. Oleh karena itu, keputusan pengobatan awal tidak dapat dibuat berdasarkan pemeriksaan PSA saja. Peningkatan PSA setelah terapi biasanya konsisten dengan penyakit progresif, baik rekuren lokal atau metastasis.

2. Tes laboratorium lain-lain — Pasien dengan retensi urin atau dengan obstruksi ureter karena kanker prostat yang berkembang secara loko-regional dapat datang dengan peningkatan nitrogen urea darah atau kreatinin

serum. Pasien dengan metastasis tulang mungkin mengalami peningkatan serum alkalin fosfatase atau kalsium. Bukti laboratorium dan klinis dari koagulasi intravaskular diseminata dapat terjadi pada pasien dengan kanker prostat lanjut.

3. Biopsi prostat — Biopsi dengan panduan ultrasonografi transrektal adalah metode standar untuk mendeteksi kanker prostat. Penggunaan jarum biopsi ukuran 18 dengan pegas memungkinkan biopsi transrektal dilakukan dengan ketidaknyamanan dan morbiditas pasien yang minimal. Anestesi lokal secara rutin digunakan dan meningkatkan tolerabilitas prosedur. Spesimen mempertahankan arsitektur kelenjar dan memungkinkan penilaian yang akurat. Spesimen biopsi prostat diambil dari apeks, bagian tengah, dan dasar pada pria yang memiliki DRE abnormal atau PSA serum yang tinggi, atau keduanya. Biopsi dengan pola diperpanjang, termasuk total setidaknya 10 biopsi, dikaitkan dengan deteksi kanker yang lebih baik dan stratifikasi risiko pasien dengan penyakit yang baru didiagnosis. Selain itu, lesi prostat hipoeoik yang mencurigakan yang terlihat

pada USG transrektal dapat menjadi target biopsi. Pasien dengan kelainan vesikula seminalis dapat dibiopsi secara khusus untuk mengidentifikasi invasi tumor lokal.

C. Pencitraan

Penggunaan pencitraan stadium harus disesuaikan dengan kemungkinan penyakit lanjut pada kasus yang baru didiagnosis. CT scan abdomen dan panggul dan radionuklida (99-technetium) umumnya merupakan studi pementasan lini pertama yang dilakukan, jika diindikasikan, untuk menilai metastasis nodal dan tulang, masing-masing.

MRI memungkinkan evaluasi prostat serta kelenjar getah bening regional. Nilai prediksi positif untuk mendeteksi penetrasi kapsul dan invasi vesikula seminalis serupa untuk USG transrektal dan MRI, meskipun teknik MRI multi-parametrik yang lebih baru mungkin lebih baik dalam menentukan tahap pengobatan pasien atau, sebagai alternatif, pengawasan aktif. Selain itu, ada peran yang berkembang untuk MRI multi-parametrik dalam diagnosis kanker prostat, terutama di antara pria dengan biopsi prostat negatif sebelumnya,

untuk mengevaluasi lesi prostat yang mencurigakan. Lesi tersebut kemudian dapat diambil sampelnya melalui MR-Fusion atau biopsi dengan panduan MRI. Pendekatan semacam itu dapat meningkatkan tidak hanya deteksi kanker secara keseluruhan tetapi juga penemuan penyakit yang relevan secara klinis, dan penggunaannya dalam praktik klinis rutin telah meningkat dan terus berkembang.

Pemindaian tulang radionuklida (⁹⁹-technetium) konvensional lebih unggul daripada radiografi rangka biasa dalam mendeteksi metastasis tulang. Metastasis tulang kanker prostat cenderung multipel dan paling sering terjadi pada kerangka aksial. Pria dengan lesi lokal yang lebih lanjut, gejala metastasis (misalnya, nyeri tulang), penyakit tingkat tinggi, atau peningkatan PSA lebih dari 20 ng / mL (20 mcg / L) harus menjalani scan tulang radionuklida. PET (misalnya, PET ¹⁸F-natrium fluorida [¹⁸F-NaF]) dan pencitraan hibrid ¹⁸F-NaF PET / CT lebih sensitif daripada pemindaian tulang konvensional. Namun, sering ditemukannya hasil pemindaian abnormal dengan menggunakan PET / CT ¹⁸F-NaF yang disebabkan karena penyakit sendi

degeneratif telah membatasi kegunaannya. Pencitraan PET Fluciclovine (Axumin) telah disetujui untuk memeriksa dugaan kekambuhan kanker berdasarkan peningkatan PSA setelah pengobatan sebelumnya. PSMA (antigen membran spesifik prostat) PET, menggunakan pelacak radio molekul kecil yang menargetkan PSMA (misalnya, ^{18}F -DCFBC (N- [N - [(S) -1,3-dicarboxypropyl] karbamoil] -4- ^{18}F -fluorobenzyl-L-cysteine) telah menunjukkan janji yang signifikan sebagai metode pencitraan generasi berikutnya dan dapat menggantikan modalitas pencitraan tradisional di masa depan.

Meskipun telah ada penerapan teknik modern dan canggih, gejala kanker prostat terjadi pada setidaknya 20% pasien.

D. Pemeriksaan Genetik

Peran genetika dalam diagnosis dan manajemen kanker prostat sekarang terus berkembang. Riwayat keluarga kanker prostat meningkatkan risiko kanker prostat. Selain itu, kanker prostat telah dikaitkan dengan beberapa sindrom kanker herediter (misalnya, sindrom

Lynch, sindrom kanker payudara dan ovarium herediter, dll.) Dengan sekitar 11% pasien kanker prostat dengan setidaknya satu kanker primer tambahan yang membawa mutasi germline. Akibatnya, beberapa pasien dengan kanker prostat dan keluarganya mungkin mengalami peningkatan risiko kanker lainnya. Lebih lanjut, data menunjukkan bahwa beberapa mutasi germline, seperti BRCA1 / 2, dikaitkan dengan PSA yang lebih rendah saat diagnosis dan peningkatan risiko perkembangan dan kematian; sekitar 12% pasien dengan kanker prostat metastatik memiliki mutasi germline pada gen perbaikan DNA homolog. Akhirnya, mutasi germline pada gen perbaikan DNA dapat berimplikasi pada pengobatan dan, akibatnya, berperan dalam pengobatan yang dipersonalisasi.

Pasien dengan kanker prostat harus memiliki data menyeluruh tentang riwayat keluarga mereka dan mereka yang memiliki riwayat keluarga harus dirujuk untuk konseling genetik dan kemungkinan pemeriksaan. Selain itu, pasien dengan penyakit berisiko tinggi atau penyakit metastasis harus menjalani evaluasi genetik juga.

Skrining untuk Kanker Prostat

Dampak skrining kanker prostat pada kematian masih kontroversial. Tes skrining yang saat ini tersedia termasuk DRE, tes PSA, dan ultrasound transrektal. Tingkat deteksi kanker prostat dengan menggunakan DRE saja bervariasi dari 1,5% hingga 7%, tetapi sayangnya, sebagian besar kanker ini sudah lanjut (stadium T3 atau lebih tinggi). USG transrektal tidak boleh digunakan sebagai alat skrining lini pertama karena biayanya, spesifisitas rendah, dan peningkatan minimal dalam tingkat deteksi dibandingkan penggunaan gabungan pemeriksaan DRE dan PSA.

Tes PSA meningkatkan tingkat deteksi kanker prostat dibandingkan dengan DRE. Sekitar 2–2,5% pria yang berusia lebih dari 50 tahun ditemukan menderita kanker prostat dengan menggunakan tes PSA dibandingkan dengan tingkat sekitar 1,5% yang hanya menggunakan DRE. Sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif dari PSA dan DRE tercantum dalam Tabel 39-8. Kanker yang terdeteksi PSA lebih mungkin terlokalisasi dibandingkan dengan kanker yang terdeteksi oleh DRE saja. Percobaan Pencegahan Kanker Prostat

memberikan data yang menunjukkan risiko signifikan kanker prostat bahkan pada pria dengan PSA kurang dari 4,0 ng / mL (4,0 mcg / L) (Tabel 39-9) dan kalkulator berbasis web telah dikembangkan untuk memperkirakan risiko menyembunyikan baik kanker prostat maupun kanker tingkat tinggi (<http://riskcalc.org/PBCG>).

Tabel 39–8. Skrining untuk kanker prostat: uji kinerja.

Tes	Sensitivitas	Spesifisitas	Nilai Prediksi Positif
PSA abnormal (>4 ng/mL [mcg/L])	0.67	0.97	0.43
Rectal toucher abnormal	0.50	0.94	0.24
PSA atau rectal toucher abnormal	0.84	0.92	0.28
PSA dan rectal toucher abnormal	0.34	0.995	0.49

Dimodifikasi dengan izin dari Kramer BS, et al. Prostate cancer screening: what we know and what we need to

know. Ann Intern Med. 1993 Nov 1;119(9):914-23.
Copyright 1993 American College of Physicians.

Tabel 39–9. Risiko kanker prostat pada pria dengan PSA $\leq 4,0$ ng / mL (atau mcg / L).

Kadar PSA (ng/mL [atau mcg/L])	Persentase Kanker Prostat	Persentase Kanker Prostat Derajat Tinggi¹
≤ 0.5	6.6	12.5
0.6-1.0	10.1	10.0
1.1-2.0	17.0	11.8
2.1-3.0	23.9	19.1
3.1-4.0	26.9	25.0

¹Kanker derajat tinggi adalah jika skor Gleason ≥ 7
Data dari Thompson IM et al. Prevalence of prostate cancer among men with prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milimeter. N Engl J Med. 2004 Mei 27;350(22):2239-46

Untuk meningkatkan kinerja PSA sebagai tes skrining, beberapa peneliti telah mengembangkan metode alternatif untuk penggunaannya. Termasuk diantaranya penetapan rentang referensi spesifik usia dan ras, pengukuran kadar PSA serum dan protein terikat bebas (persen PSA bebas), dan perhitungan perubahan PSA dari waktu ke waktu (kecepatan PSA). Secara umum, pria dengan fraksi bebas PSA melebihi 25% cenderung tidak

menderita kanker prostat, sedangkan mereka dengan fraksi bebas kurang dari 10% memiliki kemungkinan sekitar 50% terkena kanker prostat. Tes yang lebih baru, termasuk Indeks Kesehatan Prostat (PHI) dan 4kscore (<https://4kscore.com>), dapat mengidentifikasi lebih baik tidak hanya pria dengan risiko lebih besar untuk kanker prostat tetapi mereka dengan penyakit yang lebih agresif. Frekuensi pemeriksaan PSA juga masih menjadi bahan perdebatan. Pendekatan penyaringan tahunan tradisional mungkin bukan yang paling efisien; sebaliknya, pemeriksaan PSA sebelumnya pada usia yang lebih muda memungkinkan pemeriksaan yang lebih jarang di kemudian hari serta memberikan informasi mengenai kecepatan PSA. Pria dengan PSA di atas median berbasis usia ketika diuji antara 40 dan 60 tahun berada pada peningkatan risiko yang signifikan untuk deteksi kanker berikutnya selama 25 tahun. Pria berusia 40-50 dengan PSA di bawah 0,6 ng / mL (0,6 mcg / L) dan berusia 50-60 dengan PSA di bawah 0,71 ng / mL (0,71 mcg / L) mungkin memerlukan tes PSA yang lebih jarang. Selain itu, pria dengan kecepatan PSA lebih besar dari 0,35 ng / mL (0,35 mcg / L) per tahun yang diukur 10–15 tahun

sebelum diagnosis memiliki harapan hidup spesifik kanker yang secara signifikan lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang memiliki kecepatan PSA lebih rendah.

Pedoman

NCCN

(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) untuk deteksi dini kanker prostat mencakup banyak faktor ini. European Association of Urology (EAU) merekomendasikan untuk menawarkan serum PSA dasar untuk semua pria berusia 40-45 tahun dan kemudian memulai strategi yang disesuaikan dengan risiko.

Dua uji coba besar dan acak telah mengevaluasi manfaat skrining PSA untuk deteksi dini kanker prostat. Dalam Percobaan Skrining Kanker Prostat, Paru-Paru, Kolorektal, dan Ovarium (PLCO) AS, tidak ada manfaat kematian yang diamati setelah skrining gabungan dengan tes PSA dan DRE selama 15 tahun tindak lanjut. Meskipun skrining menghasilkan peningkatan 12% dalam deteksi kanker prostat, angka kematian spesifik kanker serupa pada kelompok skrining dan kontrol (masing-masing 2,55 dan 2,44 kematian per 10.000 orang-tahun). Namun, diperkirakan 86% pasien kontrol menerima

setidaknya satu tes skrining PSA dan 46% pasien kontrol menerima skrining PSA tahunan selama uji coba. Sebaliknya, uji coba European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) menunjukkan penurunan 20% yang signifikan dalam kematian akibat kanker prostat dengan penurunan absolut 1,75 kematian per 1000 pria yang diskriming pada usia 16 tahun. Jumlah pria yang perlu diundang untuk skrining untuk mencegah satu kematian akibat kanker prostat adalah 570 pada 16 tahun dibandingkan dengan 742 pada 13 tahun, sedangkan jumlah kanker prostat yang perlu didiagnosis untuk mencegah satu kematian akibat kanker prostat berkurang dari 26 menjadi 18, menggarisbawahi pentingnya tindak lanjut jangka panjang yang memadai untuk kanker prostat.

Pada tahun 2018, USPSTF mengeluarkan rekomendasi revisi (Tingkat C) untuk pria berusia 55 hingga 69 tahun bahwa keputusan untuk menjalani skrining berbasis PSA berkala harus menjadi keputusan individu. Sebelum memutuskan tentang skrining, pria harus mendiskusikan potensi manfaat dan bahayanya dengan dokter mereka, memasukkan nilai dan preferensi

mereka sendiri dalam keputusan tersebut. Rekomendasi yang direvisi mengakui bahwa, sementara skrining menawarkan beberapa pria potensi manfaat kecil untuk mengurangi kemungkinan kematian akibat kanker prostat, banyak pria lain akan mengalami potensi bahaya dari skrining. Ini termasuk hasil positif palsu yang membutuhkan pemeriksaan tambahan dan kemungkinan biopsi prostat; overdiagnosis dan overtreatment; dan komplikasi pengobatan, seperti inkontinensia dan disfungsi ereksi. Dalam menentukan apakah skrining sesuai dalam kasus individu, riwayat keluarga pasien individu, ras / etnis, kondisi medis penyerta, nilai tentang manfaat dan bahaya hasil skrining dan pengobatan tertentu, dan kebutuhan kesehatan lainnya harus dipertimbangkan. Dokter sebaiknya tidak melakukan skrining pada pria yang tidak menunjukkan indikasi untuk dilakukannya skrining. Untuk pria usia 70 tahun ke atas, USPSTF merekomendasikan untuk tidak melakukan skrining berbasis PSA (rekomendasi Grade D).

Staging

Mayoritas kanker prostat adalah adenokarsinoma. Sebagian besar timbul di zona perifer prostat, meskipun sebagian kecil muncul di zona sentral (5-10%) dan transisi (20%) kelenjar. Ahli patologi menggunakan sistem penilaian Gleason di mana kelas "primer" diterapkan pada pola morfologi kelenjar ganas yang menempati area terbesar dari spesimen dan kelas "sekunder" diberikan ke area kanker terbesar berikutnya. Pemeringkatan didasarkan pada arsitektur daripada kriteria histologis, dan lima "tingkatan" dimungkinkan. Menambahkan skor kelas dasar dan menengah memberikan skor Gleason dari 2 hingga 10. Skor Gleason berkorelasi dengan volume tumor, stadium patologis, dan prognosis. Sistem kelompok lima tingkat yang disederhanakan telah diperkenalkan oleh International Society of Urological Pathologists.

Tatalaksana

A. Tindakan Umum

Penatalaksanaan optimal dari kanker prostat lokal masih kontroversial karena banyaknya pilihan pengobatan, efek samping dari berbagai pilihan, dan sifat malas dari banyak

kanker prostat. Faktor-faktor ini telah berkontribusi pada ketidakpastian mengenai manfaat harapan hidup definitif dari pengobatan kanker prostat lokal. Untuk membantu memandu pengambilan keputusan pengobatan, pasien dikelompokkan risiko menurut tingkat PSA mereka saat diagnosis, DRE, dan tingkat kanker prostat (skor Gleason). Selain itu, pasien harus memiliki penilaian harapan hidup sebelum pengambilan keputusan pengobatan karena semua pasien dengan penyakit berisiko rendah dan banyak dengan penyakit risiko menengah dengan harapan hidup kurang dari 10 tahun tidak akan mendapat manfaat dari pengobatan.

B. Pemantauan Aktif

Tujuan dari pengawasan aktif adalah untuk menghindari pengobatan pada pria yang mungkin tidak pernah membutuhkannya sambil mengenali dan secara definitif merawat pria yang memiliki penyakit berisiko tinggi untuk menyeimbangkan risiko kanker dengan morbiditas pengobatan. Keputusan pengobatan dibuat berdasarkan stadium, PSA, dan tingkat kanker (skor Gleason) serta usia dan kesehatan pasien. Surveilans aktif saja dapat

menjadi manajemen yang efektif untuk pasien yang dipilih secara tepat, biasanya mereka dengan PSA rendah, volume kecil, kanker yang berdiferensiasi baik, dan harapan hidup kurang dari 10-15 tahun. Untuk pasien tersebut, pengawasan aktif melibatkan tingkat PSA serial, DRE, dan biopsi prostat berkala untuk menilai kembali derajat dan luasnya kanker. Titik akhir untuk intervensi pada pasien pada surveilans aktif, terutama perubahan PSA, belum didefinisikan dengan jelas dan rejimen surveilans tetap menjadi area penelitian aktif. Meskipun demikian, mereka semakin diterima oleh pasien dan dokter dengan rangkaian kontemporer yang menunjukkan kebebasan dari pengobatan definitif di lebih dari setengah pasien pada usia 5 tahun, dan risiko pengembangan metastasis dan menderita kematian spesifik kanker masing-masing kurang dari 3% dan 2%, pada 10 tahun. Pengawasan aktif, yang dibedakan dari pengamatan belaka (menunggu dengan waspada), ditampilkan secara menonjol dalam pedoman NCCN dan EAU dan merupakan penatalaksanaan yang disukai pada kebanyakan pria dengan risiko kanker prostat yang sangat

rendah. Pendekatan ini semakin diterima dan digabungkan dalam praktik klinis rutin.

C. Prostatektomi Radikal

Selama prostatektomi radikal, vesikula seminalis, prostat, dan ampula vas deferens diangkat. Perbaikan dalam teknik telah memungkinkan pelestarian kontinensia urin pada kebanyakan pasien dan fungsi ereksi pada pasien tertentu. Prostatektomi radikal dapat dilakukan melalui operasi retropubik terbuka, transperineal, atau laparoskopi (dengan atau tanpa bantuan robotik). Kekambuhan lokal jarang terjadi setelah prostatektomi radikal dan berhubungan dengan stadium patologis. Kanker yang terbatas pada organ jarang kambuh; namun, kanker dengan gambaran patologis yang merugikan (penetrasi kapsul, invasi vesikula seminalis) dikaitkan dengan tingkat kekambuhan lokal yang lebih tinggi (10-25%) dan jauh (20-50%).

Kandidat ideal untuk prostatektomi radikal termasuk pasien sehat dengan kanker prostat stadium T1 dan T2. Pasien dengan tumor lokal lanjut (T4) atau metastasis kelenjar getah bening jarang menjadi kandidat

untuk prostatektomi saja, meskipun pembedahan kadang-kadang digunakan dalam kombinasi dengan terapi hormonal dan terapi radiasi pasca operasi untuk pasien berisiko tinggi tertentu.

D. Terapi Radiasi

Radiasi dapat diberikan dengan berbagai teknik termasuk penggunaan radioterapi sinar eksternal dan implantasi radioisotop transperineal. Morbiditas terbatas, dan harapan hidup pasien dengan kanker lokal (T1, T2, dan T3 terpilih) mendekati 65% pada 10 tahun. Seperti halnya pembedahan, kemungkinan kegagalan lokal berkorelasi dengan teknik dan karakteristik kanker. Kemungkinan biopsi prostat positif lebih dari 18 bulan setelah radiasi bervariasi antara 20% dan 60%. Pasien dengan kekambuhan lokal berada pada peningkatan risiko perkembangan kanker dan kematian akibat kanker dibandingkan dengan mereka yang memiliki biopsi negatif. Definisi target yang ambigu, dosis radiasi yang tidak memadai, dan kanker yang rendah mungkin bertanggung jawab atas kegagalan yang dicatat dalam beberapa seri. Teknik radiasi yang lebih baru (implantasi,

terapi konformal menggunakan rekonstruksi tiga dimensi dari volume tumor berbasis CT, partikel berat, partikel bermuatan, dan partikel bermuatan berat) dapat meningkatkan tingkat kontrol lokal. Radiasi konformal tiga dimensi memberikan dosis yang lebih tinggi karena penargetan yang lebih baik dan tampaknya terkait dengan kemanjuran yang lebih besar serta kemungkinan efek samping yang merugikan yang lebih rendah dibandingkan dengan teknik sebelumnya. Terapi brachy — implantasi sumber radioaktif permanen atau sementara (paladium, yodium, atau iridium) ke dalam prostat — dapat digunakan sebagai terapi tunggal pada pasien dengan keganasan derajat rendah atau volume rendah atau dikombinasikan dengan radiasi sinar eksternal pada pasien dengan derajat yang lebih tinggi atau penyakit volume tinggi. PSA dapat meningkat setelah brachytherapy karena peradangan prostat dan nekrosis. Elevasi sementara ini (pantulan PSA) tidak boleh disalahartikan sebagai kekambuhan dan dapat terjadi hingga 20 bulan setelah pengobatan.

E. Terapi Fokal

Untuk mengurangi morbiditas pengobatan kanker prostat lokal, ada minat yang berkembang pada terapi fokal. Terapi fokal mengirimkan energi ke prostat, menghancurkan tumor dan margin jaringan prostat normal sambil menghindari kerusakan kolateral pada ikatan neurovaskular, sfingter urin eksternal, kandung kemih, dan rektum. Sampai saat ini, beberapa sumber energi (bedah beku, ultrasound terfokus intensitas tinggi, laser, dll) telah dievaluasi dan beberapa lainnya sedang dalam pengembangan. Sifat multifokal dan kesulitan melokalisasi kanker prostat dengan teknik pencitraan kontemporer dikombinasikan dengan perjalanan penyakit yang berkepanjangan, kurangnya titik akhir yang jelas, dan data prospektif acak telah membatasi adopsi terapi fokal secara luas serta pemahaman yang jelas tentang siapa saja kandidat ideal.

F. Penyakit Lokal

Meskipun pasien yang dipilih mungkin menjadi kandidat untuk surveilans aktif berdasarkan usia atau kesehatan dan bukti kanker volume kecil atau yang dapat dibedakan dengan baik, kebanyakan pria dengan perkiraan harapan

hidup lebih dari 10 tahun harus dipertimbangkan untuk pengobatan. Tes genomik yang baru diperkenalkan dapat memberikan informasi penting untuk membantu memandu keputusan pengobatan. Baik terapi radiasi maupun prostatektomi radikal menghasilkan tingkat kontrol lokal yang dapat diterima. Sebuah uji coba besar, prospektif, acak membandingkan penantian waspada dengan prostatektomi radikal pada 695 pria dengan kanker yang terlokalisasi secara klinis dan berdiferensiasi baik hingga kanker yang berdiferensiasi sedang. Prostatektomi radikal secara signifikan mengurangi mortalitas spesifik penyakit, mortalitas keseluruhan, dan risiko metastasis dan perkembangan lokal. Penurunan relatif dalam risiko kematian pada usia 23 tahun adalah 0,56 pada kelompok prostatektomi, dengan jumlah yang dibutuhkan untuk mengobati untuk mencegah satu kematian (NNT) = 8 pasien; manfaat terbesar pada pria yang lebih muda dari usia 65 tahun (risiko relatif [RR] = 0,45) dan dengan kanker prostat risiko menengah (RR = 0,38). Pembedahan juga mengurangi risiko metastasis pada pria yang lebih tua (RR = 0,68).

G. Penyakit Lanjutan Lokal dan Regional

Pasien dengan stadium patologis lanjut atau margin bedah positif berada pada peningkatan risiko kekambuhan tumor lokal dan jauh. Pasien tersebut adalah kandidat untuk terapi adjuvan (radiasi untuk margin positif dan invasi vesikula seminalis atau deprivasi androgen dan / atau radiasi untuk metastasis kelenjar getah bening). Dua uji klinis acak (EORTC 22911 dan SWOG 8794) telah menunjukkan peningkatan harapan hidup bebas perkembangan dan metastasis dengan radioterapi awal pada pria ini, dan analisis selanjutnya dari SWOG 8794 menunjukkan peningkatan harapan hidup secara keseluruhan pada pria yang menerima terapi radiasi adjuvan. Bukti menunjukkan bahwa radioterapi penyelamatan setelah prostatektomi radikal, dalam 2 tahun kekambuhan PSA, meningkatkan harapan hidup spesifik kanker prostat pada pria dengan waktu penggandaan PSA yang lebih pendek (kurang dari 6 bulan).

Mereka dengan kanker lokal yang luas, termasuk vesikula seminalis dan invasi ke leher kandung kemih, berada pada peningkatan risiko kekambuhan lokal dan

jauh meskipun dengan terapi konvensional. Berbagai rejimen investigasi sedang diuji dalam upaya meningkatkan hasil akhir kanker pada pasien tersebut. Terapi kombinasi (deprivasi androgen dikombinasikan dengan pembedahan atau iradiasi), bentuk iradiasi yang lebih baru, dan terapi hormonal saja sedang diuji, seperti kemoterapi neoadjuvan dan adjuvan. Terapi kekurangan androgen neoadjuvan dan adjuvan yang dikombinasikan dengan terapi radiasi sinar eksternal telah menunjukkan peningkatan harapan hidup dibandingkan dengan terapi radiasi sinar eksternal saja untuk pasien dengan penyakit risiko menengah dan tinggi.

H. Penyakit Metastasis

Karena kematian akibat karsinoma prostat hampir selalu merupakan akibat dari kegagalan untuk mengendalikan penyakit metastasis, penelitian telah menekankan pada upaya untuk meningkatkan pengendalian penyakit jarak jauh. Sebagian besar karsinoma prostat bergantung pada hormon dan sekitar 70-80% pria dengan karsinoma prostat metastatik akan merespons berbagai bentuk kekurangan androgen. Terapi deprivasi androgen

mungkin efektif pada beberapa tingkat di sepanjang sumbu hipofisis-gonad dengan menggunakan berbagai metode atau agen (Tabel 39-10). Penggunaan agonis luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) (leuprolide, goserelin) mencapai kebiru medis tanpa orchiectomy dan merupakan metode yang paling umum untuk mengurangi kadar testosteron. Antagonis LHRH tunggal (degarelix) disetujui FDA dan tidak memiliki "flare" testosteron jangka pendek yang terkait dengan agonis LHRH. Karena onset kerjanya yang cepat, ketokonazol harus dipertimbangkan pada pasien dengan kanker prostat lanjut yang datang dengan kompresi medula spinalis, obstruksi ureter bilateral, atau koagulasi intravaskular diseminata. Meskipun testosteron adalah androgen sirkulasi utama, kelenjar adrenal mengeluarkan androgen dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, dan androstenedione. Hal ini menyebabkan perkembangan abiraterone acetate (penghambat CYP17, enzim kunci dalam sintesis androgen) untuk memblokir produksi androgen testis dan adrenal. Agen antiandrogen nonsteroid bekerja dengan mengikat reseptor untuk dihidrotestosteron secara

kompetitif, androgen intraseluler yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan dan perkembangan sel prostat. Selain efek samping langsung dari kekurangan androgen (disfungsi seksual dan hot flashes), penekanan kronis testosteron menyebabkan osteoporosis dan risiko patah tulang, penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus, serta penurunan otot dan peningkatan lemak. Bifosfonat dapat mencegah osteoporosis yang terkait dengan kekurangan androgen, mengurangi nyeri tulang akibat metastasis, dan mengurangi kejadian terkait tulang. Denosumab, sebuah penghambat ligan RANK, disetujui untuk pencegahan kejadian-kejadian yang berhubungan dengan tulang pada pasien dengan metastasis tulang dari kanker prostat dan juga tampaknya menunda perkembangan dari metastase ini pada pasien dengan kanker prostat yang kebiri kebiri. Selain itu, enzalutamide secara definitif meningkatkan harapan hidup bebas metastasis pada pria dengan kanker prostat resisten nonmetastatis dan PSA yang meningkat dengan cepat.

Tabel 39–10. Kekurangan androgen untuk kanker prostat.

Tingkat	Agen	Dosis	Sekuele
---------	------	-------	---------

<p>Pituitari, hipotalamus</p>	<p>Dietilstilbestrol</p> <p>Agonis LHRH Leuprolide</p> <p>Goserelin</p> <p>Triptorelin</p> <p>Histrelin</p> <p>Antagonis LHRH Degarelix</p>	<p>1-3 mg oral perhari</p> <p>Injeksi subkutan harian</p> <p>Injeksi depot per bulan atau per minggu</p> <p>Injeksi depot per bulan</p> <p>Implan subkutan per tahun</p> <p>Dosis inisial 240 mg subkutan lalu 80 mg subkutan per bulan</p>	<p>Ginekomastia, hot flushes, tromboembolik, disfungsi ereksi</p> <p>Disfungsi ereksi, hot flushes, ginekomastia, jarang anemia</p> <p>Hot flushes, penambahan berat badan, disfungsi ereksi, peningkatan enzim hati</p>
<p>Adrenal</p>	<p>Ketokonazol</p> <p>Aminoglutetimid</p> <p>Kortikosteroid Prednison</p> <p>Inhibitor CYP17a1 Abiraterone</p>	<p>400 mg 3 kali per hari oral</p> <p>250 mg 4 kali sehari oral</p> <p>20-40 mg oral per hari</p> <p>1000 mg oral per hari (dengan prednisone 5 mg oral 2 kali sehari)</p>	<p>Insufisiensi adrenal, mual, ruam, ataksia</p> <p>Insufisiensi adrenal, mual, ruam, ataksia</p> <p>Perdarahan gastrointestinal, retensi cairan</p> <p>Penambahan berat badan, retensi cairan, hypokalemia, hipertensi</p>

Testis	Orkiektomi		Ginekomastia, hot flushes, disfungsi ereksi
Sel prostat	Antiandrogen Flutamide	250 mg 3 kali sehari oral	Tidak ada disfungsi ereksi jika digunakan tunggal, mual, diare
	Bicalutamide	50 mg oral per hari	Toksisitas hepar, jantung, paru
	Enzalutamide	160 mg oral per hari	Kejang, pusing, asthenia
	Apalutamide	240 mg oral per hari	Kelelahan, leukopenia, hyperlipidemia, hipoglikemi, hiperkalemi, kejang (jarang)
	Doralutamide	600 mg oral 2 kali sehari	Kelemahan, nyeri ekstremitas, ruam
	Agen kemoterapi sitotoksik Docetaxel	75 mg/m ² IV sekali pada hari 1 dari siklus 21 hari (dengan prednisone 10 mg oral per hari)	Dapat menyebabkan toksisitas sumsum tulang, kulit, paru, jantung, gastrointestinal dan hepar
	Cabazitaxel	20 mg/m ² IV sekali pada hari 1 dari siklus 21 hari (dengan prednisone 10 mg oral per hari)	

Penanganan kanker prostat stadium lanjut berkembang pesat. Penatalaksanaan kontemporer terdiri dari memulai terapi deprivasi androgen dengan orchiectomy, agonis LHRH, atau antagonis LHRH. Sebuah meta-analisis dibandingkan menggunakan agonis LHRH atau orchiectomy saja dengan agonis LHRH atau orchiectomy ditambah agen antiandrogen; Hasil penelitian menunjukkan sedikit manfaat terapi kombinasi. Namun, pasien yang berisiko mengalami gejala terkait penyakit (nyeri tulang, gejala berkemih obstruktif) harus menerima antiandrogen bersamaan karena peningkatan awal testosteron serum yang menyertai agonis LHRH. Untuk pasien dengan peningkatan PSA saja (menunjukkan kanker berulang, tetapi nonmetastatis), agen antiandrogen nonsteroid mungkin berguna. Manipulasi androgen lebih lanjut, inisiasi kemoterapi sitotoksik, dan terapi lokal (misalnya radiasi) ditentukan oleh status sensitivitas androgen kanker. Untuk pasien dengan kanker prostat metastatik yang sensitif terhadap hormon, penambahan kemoterapi sitotoksik sistemik dengan docetaxol untuk terapi deprivasi androgen

menghasilkan peningkatan harapan hidup dibandingkan dengan terapi deprivasi androgen saja. Demikian pula, penambahan abiraterone acetate plus prednisone untuk terapi deprivasi androgen, menghasilkan harapan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan terapi deprivasi androgen saja.

Pasien dengan penyakit kelenjar prostat atau kanker prostat yang menunjukkan peningkatan PSA atau perkembangan penyakit meskipun kadar testosteron serum (kurang dari 50 ng / dL) harus melanjutkan regimen agonis / antagonis LHRH mereka. Pilihan pengobatan tambahan dikelompokkan berdasarkan adanya penyakit metastasis. Pasien dengan penyakit kelenjar prostat nonmetastatik dan waktu pengobatan PSA yang lama (lebih dari 10 bulan) dapat dengan mudah diamati karena penyakit mereka yang relatif lambat. Sebaliknya, pasien resisten kastrasi nonmetastatik dengan waktu pengobatan yang pendek (10 bulan atau kurang) telah menunjukkan peningkatan harapan hidup bebas metastasis dengan penambahan antagonis reseptor androgen nonsteroid poten enzalutamide, apalutamide, dan darolutamide untuk terapi deprivasi androgen. Untuk pasien dengan kanker

prostat resisten kebiru metastatik, docetaxol adalah agen kemoterapi sitotoksik pertama yang meningkatkan harapan hidup. Enzalutamide dan abiraterone meningkatkan harapan hidup secara keseluruhan pada pria dengan kanker prostat kebiru metastatik baik dalam pengaturan docetaxol naif dan non-naif. Cabazitaxel adalah kemoterapi taksa lini kedua yang meningkatkan harapan hidup secara keseluruhan pada pria yang telah menerima docetaxel. Sipuleucel-T, imunoterapi seluler autologus, disetujui FDA pada pria tanpa gejala atau gejala minimal dengan kanker prostat yang resisten kastrasi metastatik. Radium-223 diklorida disetujui untuk pengobatan pria dengan metastasis tulang simptomatis yang resisten kastrasi, dengan peningkatan yang signifikan dalam harapan hidup secara keseluruhan dan waktu untuk kejadian yang berhubungan dengan kerangka (misalnya, patah tulang dan kompresi sumsum tulang belakang). Akhirnya, pasien yang telah menjalani evaluasi genetika dan ditemukan memiliki germline spesifik atau mutasi somatik dapat mengambil manfaat dari strategi pengobatan yang dipersonalisasi.

Prognosis

Kemungkinan keberhasilan pengawasan atau pengobatan aktif dapat diprediksi menggunakan alat penilaian risiko yang biasanya menggabungkan stadium, derajat, tingkat PSA, dan jumlah serta luas biopsi prostat positif. Beberapa alat berbasis web tersedia (misalnya, <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>).

Nomogram yang banyak digunakan termasuk nomogram Kattan dan nomogram CAPRA. CAPRA menggunakan serum PSA, skor Gleason, stadium klinis, persen biopsi positif, dan usia pasien dalam sistem poin untuk risiko stratifikasi dan memprediksi kemungkinan kekambuhan PSA 3 dan 5 tahun setelah prostatektomi radikal (Tabel 39-11 dan 39-12) sebagai serta metastasis dan kanker prostat khusus dan harapan hidup secara keseluruhan. Nomogram CAPRA telah divalidasi pada multisenter besar dan prostatektomi radikal internasional serta kohort yang diobati dengan radiasi.

Tabel 39–11. UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA).

Variabel	Kadar	Skor
----------	-------	------

PSA (ng/mL [atau mcg/L]) saat diagnosis	0-6	0
	6.1-10	1
	10.1-20	2
	20.1-30	3
	>30	4
Derajat Gleason, primer/sekunder	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3
Stadium T	T1 atau T2	0
	T3a	1
% biopsi positif (biopsi core positif dibagi dengan jumlah biopsi yang dilakukan)	<34%	0
	≥34%	1
Umur	<50 tahun	0
	≥50 tahun	1

Sumber:

<https://urology.ucsf.edu/research/cancer/prostate-cancer-risk-assesment-and-the-ucsf-capra-score>

Tabel 39–12. CAPRA: Kemungkinan bebas dari kekambuhan PSA setelah prostatektomi radikal dengan total poin CAPRA.

Skor CAPRA		
0-1	91 (85-95)	85 (73-92)
2	89 (83-94)	81 (69-89)
3	81 (73-87)	66 (54-76)
4	81 (69-89)	59 (40-74)
5	69 (51-82)	60 (37-77)
6	54 (27-75)	34 (12-57)

7+	24 (9-43)	8 (0-28)
----	-----------	----------

Sumber:

<https://urology.ucsf.edu/research/cancer/prostate-cancer-risk-assesment-and-the-ucsf-capra-score>

Pola perkembangan kanker prostat telah ditentukan dengan baik. Kanker kecil dan berdiferensiasi baik (Gleason grade 3) biasanya terbatas di dalam prostat, sedangkan kanker dengan volume besar (lebih dari 4 mL) atau berdiferensiasi buruk (Gleason grade 4 dan 5) lebih sering meluas secara lokal atau bermetastasis ke kelenjar getah bening regional, atau tulang. Penetrasi kapsul prostat oleh kanker sering terjadi dan terjadi di sepanjang ruang perineural. Invasi vesikula seminalis dikaitkan dengan kemungkinan tinggi penyakit regional atau jauh dan kekambuhan penyakit. Tempat yang paling umum dari metastasis kelenjar getah bening adalah obturator dan rantai kelenjar getah bening iliaka interna dan metastasis jauh, kerangka aksial.

Kapan Merujuk

- Rujuk semua pasien ke ahli urologi untuk pengelolaan penyakit terlokalisasi atau untuk pengawasan aktif.

- Untuk penyakit metastasis, onkologi medis harus dikonsultasikan untuk pertimbangan perawatan sistemik.
- Surveilans aktif mungkin sesuai pada pasien tertentu dengan volume yang sangat rendah, kanker prostat derajat rendah.
- Penyakit terlokalisasi dapat ditangani dengan pengawasan aktif, pembedahan, atau terapi radiasi.
- Penyakit yang meluas secara lokal, berkembang secara regional, dan metastasis sering memerlukan strategi pengobatan multimodalitas.

Barry MJ et al. Prevention of prostate cancer morbidity and mortality: primary prevention and early detection. *Med Clin North Am.* 2017 Jul;101(4):787–806. [PMID: 28577627]

Bill-Axelsson A et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2319–29. [PMID: 30575473]

Fizazi K et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1697–8. [PMID: 29083131]

Hoffman KE et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen

- deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):149–63. [PMID: 31935027]
- Hugosson J et al; ERSPC investigators. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):43–51. [PMID: 30824296]
- Hussain M et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465–74. [PMID: 29949494]
- National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer, 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- Parker CC et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2353–66. [PMID: 30355464]
- Parsons JK et al. Effect of a behavioral intervention to increase vegetable consumption on cancer progression among men with early-stage prostate cancer: the MEAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):140–8. [PMID: 31935026]
- Pinsky PF et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Cancer*. 2017 Feb 15;123(4):592–9. [PMID 27911486]

KANKER KANDUNG KEMIH

Intisari Diagnosis

- Hematuria kotor atau mikroskopis.
- Gejala berkemih yang iritasi.
- Sitologi urin positif pada kebanyakan pasien.
- Defek pada pengisian kandung kemih yang terlihat pada pencitraan.

Pertimbangan Umum

Kanker kandung kemih adalah kanker urologi kedua yang paling umum; itu terjadi lebih sering pada pria daripada wanita (3.1: 1), dan usia rata-rata saat diagnosis adalah 73 tahun. Merokok dan paparan pewarna atau pelarut industri merupakan faktor risiko penyakit dan masing-masing menyumbang sekitar 60% dan 15% kasus baru. Di Amerika Serikat, hampir semua kanker kandung kemih primer (98%) adalah keganasan epitel, biasanya karsinoma sel urothelial (90%). Adenokarsinoma dan kanker sel skuamosa masing-masing mencapai sekitar 2% dan 7%. Yang terakhir ini sering dikaitkan dengan schistosomiasis, batu vesikalis, atau penggunaan kateter yang berkepanjangan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Hematuria — gross atau mikroskopis, kronis atau intermiten — adalah gejala yang muncul pada 85-90% pasien dengan kanker kandung kemih. Gejala berkemih iritasi (frekuensi dan urgensi kencing) terjadi pada sebagian kecil pasien sebagai akibat dari lokasi atau ukuran kanker. Kebanyakan penderita kanker kandung kemih tidak menunjukkan tanda-tanda penyakit karena sifatnya yang dangkal. Massa abdomen yang terdeteksi pada pemeriksaan bimanual dapat ditemukan pada pasien dengan kanker dengan volume besar atau sangat dalam. Hepatomegali atau limfadenopati yang teraba dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit metastasis, dan limfedema pada ekstremitas bawah terjadi akibat kanker stadium lanjut atau metastasis ke kelenjar getah bening panggul.

B. Temuan Laboratorium

Urinalisis menunjukkan hematuria mikroskopis atau kotor pada sebagian besar kasus. Kadang-kadang, hematuria disertai piuria. Azotemia dapat ditemukan pada

sejumlah kecil kasus yang berhubungan dengan obstruksi ureter. Anemia kadang-kadang bisa disebabkan oleh kehilangan darah kronis atau metastasis sumsum tulang. Sel-sel yang terkelupas dari urothelium normal dan abnormal dapat dengan mudah dideteksi dalam spesimen urin yang kosong. Sitologi dapat berguna untuk mendeteksi penyakit pada awalnya atau untuk mendeteksi kekambuhannya. Sitologi sensitif dalam mendeteksi kanker dengan tingkat dan stadium yang lebih tinggi (80-90%), tetapi lebih sedikit dalam mendeteksi lesi yang dangkal atau berdiferensiasi baik (50%). Ada banyak penanda tumor kemih yang sedang diselidiki untuk skrining atau menilai kekambuhan, perkembangan, prognosis, atau respons terhadap terapi.

C. Pencitraan

Kanker kandung kemih dapat diidentifikasi sebagai massa di dalam kandung kemih dengan menggunakan ultrasound, CT, atau MRI. Namun, keberadaan kanker dikonfirmasi dengan sistoskopi dan biopsi, dengan pencitraan yang terutama digunakan untuk mengevaluasi

saluran kemih bagian atas dan untuk menentukan stadium lesi yang lebih lanjut.

D. Sistoureteroskopi dan Biopsi

Diagnosis dan stadium kanker kandung kemih dibuat dengan sistoskopi dan reseksi transurethral. Jika sistoskopi — biasanya dilakukan dengan anestesi lokal — memastikan adanya tumor kandung kemih, pasien dijadwalkan untuk reseksi transurethral dengan anestesi umum atau regional. Biopsi kandung kemih dan transurethral prostat kadang-kadang dilakukan untuk mendeteksi penyakit tersembunyi dan berpotensi mengidentifikasi pasien yang berisiko lebih besar untuk kambuh dan berkembangnya kanker.

Patologi & Penentuan Stadium

Grading didasarkan pada fitur seluler: ukuran, pleomorfisme, kecepatan mitosis, dan hiperkromatisme. Stadium kanker kandung kemih didasarkan pada tingkat (kedalaman) penetrasi dinding kandung kemih dan adanya metastasis regional atau jauh. Tingkat dan stadium kanker memengaruhi riwayat alami kanker kandung

kemih termasuk kekambuhan lokal di dalam kandung kemih dan berkembang menjadi penyakit stadium yang lebih tinggi.

Terapi

Pasien dengan kanker invasif non-otot superfisial (Tis, Ta, T1) dirawat dengan reseksi transurethral lengkap dengan penggunaan selektif kemoterapi intravesikal dosis tunggal segera setelah reseksi. Sebagian pasien dengan karsinoma in situ (Tis) dan mereka yang menjalani reseksi lesi Ta yang besar, derajat tinggi, berulang atau kanker T1 (atau keduanya) adalah kandidat yang baik untuk terapi intravesika tambahan.

Pasien dengan invasif otot (T2 +) tetapi masih kanker terlokalisasi berisiko mengalami metastasis dan progresi nodal dan memerlukan perawatan yang lebih agresif. Perawatan standar emas adalah kemoterapi neoadjuvan yang diikuti dengan kistektomi radikal, yang memberikan keuntungan bertahan hidup dibandingkan dengan kistektomi saja. Hal ini terutama penting untuk tumor stadium tinggi atau besar untuk meningkatkan kemampuan reseksi bedahnya. Terapi pemeliharaan

kandung kemih trimodal yang terdiri dari reseksi transurethral lengkap, kemoterapi sistemik yang membuat peka, dan radioterapi sinar eksternal dapat menawarkan hasil yang serupa pada pasien yang dipilih secara optimal.

A. Terapi Intravesikal

Agen imunoterapi atau kemoterapi yang dikirim langsung ke kandung kemih melalui kateter uretra dapat mengurangi kemungkinan kekambuhan pada mereka yang telah menjalani reseksi transurethral lengkap. Kebanyakan agen diberikan setiap minggu selama 6-12 minggu. Khasiat dapat ditingkatkan dengan memperpanjang waktu kontak menjadi 2 jam. Penggunaan terapi pemeliharaan setelah rejimen induksi awal bermanfaat. Agen umum termasuk gemcitabine, mitomycin, doxorubicin, valrubicin, dan bacillus Calmette-Guérin (BCG), dengan yang terakhir menjadi satu-satunya agen yang efektif dalam mengurangi perkembangan penyakit. Efek samping kemoterapi intravesika termasuk gejala berkemih yang iritasi dan sistitis hemoragik. Pasien yang gejala atau infeksi

berkembang dari BCG mungkin memerlukan terapi antituberkulosis.

B. Terapi Pembedahan

Meskipun reseksi transurethral adalah bentuk pengobatan awal untuk semua tumor kandung kemih (karena bersifat diagnostik, memungkinkan penentuan stadium yang tepat, dan mengontrol kanker superfisial), kanker otot invasif memerlukan pengobatan yang lebih agresif. Kistektomi parsial dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu dengan lesi soliter pada kubah kandung kemih atau mereka yang menderita kanker pada divertikulum kandung kemih. Kistektomi radikal pada pria melibatkan pengangkatan kandung kemih, prostat, vesikula seminalis, dan lemak di sekitarnya dan perlekatan peritoneal dan pada wanita pengangkatan kandung kemih, uterus, leher rahim, uretra, kubah vagina anterior, dan biasanya ovarium. Diseksi kelenjar getah bening panggul bilateral dilakukan pada semua pasien. Pengalihan urin dilakukan di semua. Pada kebanyakan pasien, ini menggunakan saluran ileum atau usus besar. Namun, bentuk pengalihan benua menghindari kebutuhan

alat eksternal; itu dapat dipertimbangkan dalam persentase pasien yang signifikan.

Pada presentasi awal, sekitar 50-80% kanker kandung kemih bersifat superfisial: stadium Ta, Tis, atau T1. Jika dirawat dengan benar, metastasis dan progresi kelenjar getah bening jarang terjadi pada pasien tersebut dan harapan hidup sangat baik (81%). Harapan hidup lima tahun pasien dengan penyakit T2 dan T3 berkisar dari 50% sampai 75% setelah kistektomi radikal. Harapan hidup jangka panjang untuk pasien dengan penyakit metastasis jarang terjadi.

Kapan Merujuk

- Rujuk semua pasien ke ahli urologi. Hematuria sering membutuhkan evaluasi dengan pencitraan saluran kemih bagian atas dan sistoskopi, terutama pada kelompok risiko tinggi (misalnya, pria yang lebih tua).
- Rujuk bila diagnosis histologis dan penentuan stadium memerlukan reseksi kanker endoskopik.
- Kanker urothelial metastatik harus ditangani oleh ahli onkologi medis.

- Babjuk M et al. European Association of Urology guidelines on non-muscleinvasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)–2019 update. *Eur Urol*. 2019 Nov;76(5):639–57. [PMID: 31443960]
- Faba OR et al. Update of the ICUD-SIU International Consultation on Bladder Cancer 2018: urinary diversion. *World J Urol*. 2019 Jan;37(1):85–93.[PMID: 30238399]
- Hussain SA et al. From clinical trials to real-life clinical practice: the role of immunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2018 Dec;1(6):486–500. [PMID: 31158093]
- Lee CH et al. Role of imaging in the local staging of urothelial carcinoma of the bladder. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jun;208(6):1193–205. [PMID: 28225635]
- Nadal R et al. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev*. 2019 Jun;76:10–21. [PMID: 31030123]
- Sternberg CN et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):58–66. [PMID: 22917984]

KANKER URETER DAN PELVIS RENAL

Kanker ureter dan pelvis ginjal jarang terjadi dan lebih sering terjadi pada pasien yang menderita kanker kandung kemih, nefropati Balkan, atau sindrom Lynch, yang

merokok, atau yang memiliki riwayat panjang penyalahgunaan analgesik. Mayoritas adalah karsinoma sel urothelial. Hematuria kotor atau mikroskopis terjadi pada kebanyakan pasien; nyeri panggul sekunder akibat perdarahan dan obstruksi lebih jarang terjadi. Seperti kanker kandung kemih, sitologi urin sering kali positif pada kanker tingkat tinggi. Tanda yang paling umum diidentifikasi pada saat CT atau urografi intravena termasuk defek pengisian intraluminal, nonvisualisasi unilateral dari sistem pengumpulan, dan hidronefrosis. Tumor ureter dan ginjal pelvis harus dibedakan dari batu, gumpalan darah, nekrosis papiler, atau lesi inflamasi dan infeksi. Kadang-kadang, lesi saluran kemih bagian atas dapat diakses untuk biopsi, fulgurasi, atau reseksi menggunakan ureteroskope. Perawatan didasarkan pada situs, ukuran, kelas, kedalaman penetrasi, dan jumlah kanker yang ada. Sebagian besar dieksisi dengan laparoskopi atau nefroureterektomi terbuka (lesi pelvis ginjal dan ureter atas) atau eksisi ureter segmental (lesi ureter distal). Reseksi endoskopi dapat diindikasikan pada pasien dengan fungsi ginjal terbatas atau kanker fokal tingkat rendah. Mirip dengan kanker kandung kemih

urothelial, penggunaan kemoterapi sebelum operasi dapat meningkatkan hasil.

Aragon-Ching JB. Challenges and advances in the diagnosis, biology, and treatment of urothelial upper tract and bladder carcinomas. *Urol Oncol*. 2017 Jul;35(7):462–4. [PMID: 28625477]

Gregg RW et al. Perioperative chemotherapy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug;128:58–64. [PMID: 29958631]

Kim HS et al. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol*. 2018 Sep;59(5):285–96. [PMID: 30182073]

Liu F et al. Laparoscopic dibandingkan open nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e11954. [PMID: 30170392]

Nazzani S et al. Survival effect of chemotherapy in metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Feb;17(1):e97–103. [PMID: 30337106]

Rouprêt M et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):111–22. [PMID: 28867446]

KARSINOMA SEL RENAL

Intisari Diagnosis

- Hematuria kotor atau mikroskopis.
- Nyeri panggul atau massa pada beberapa pasien.
- Gejala sistemik seperti demam, penurunan berat badan mungkin menonjol.
- Massa ginjal padat pada pencitraan.

Pertimbangan Umum

Karsinoma ginjal (sel ginjal) dan pelvis ginjal merupakan 3,8% dari semua kanker pada orang dewasa. Pada tahun 2019 di Amerika Serikat, diperkirakan sekitar 73.820 kasus karsinoma sel ginjal akan terdiagnosis dan akan mengakibatkan 14.770 kematian. Karsinoma sel ginjal memiliki insiden puncak pada dekade keenam kehidupan dan rasio pria dan wanita 2: 1. Ini mungkin terkait dengan sejumlah sindrom paraneoplastik.

Faktor risiko termasuk aktivitas fisik, obesitas, dan diabetes melitus. Merokok sigaret adalah satu-satunya faktor risiko lingkungan yang signifikan. Penyebab familial karsinoma sel ginjal telah diidentifikasi (sindrom von Hippel-Lindau, karsinoma sel ginjal papiler

herediter, karsinoma sel ginjal-leiomioma herediter, sindrom Birt-Hogg-Dubé), dan ada hubungan dengan penyakit kistik yang didapat terkait dialisis dan penyakit ginjal. penyimpangan genetik spesifik (mis., translokasi Xp11.2), tetapi karsinoma sporadis jauh lebih umum.

Karsinoma sel ginjal berasal dari sel tubulus proksimal. Berbagai jenis sel histologis dikenali (sel bening, papiler, kromofob, duktus pengumpul, dan sarkomatoid).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Secara historis, 60% pasien mengalami hematuria bruto atau mikroskopis. Nyeri panggul atau massa abdomen terdeteksi pada sekitar 30% kasus. Tiga serangkai nyeri panggul, hematuria, dan massa ditemukan hanya pada 10% pasien, dan seringkali merupakan tanda penyakit lanjut. Demam bisa terjadi sebagai gejala paraneoplastik. Gejala penyakit metastasis (batuk, nyeri tulang) terjadi pada 20-30% pasien saat datang. Karena penggunaan USG dan pencitraan penampang yang meluas, tumor ginjal sering terdeteksi secara kebetulan pada individu

tanpa gejala urologi. Akibatnya, terjadi migrasi stadium yang sangat besar ke stadium penyakit yang lebih rendah selama 20 tahun terakhir. Namun, angka kematian penduduk tetap stabil.

B. Temuan Laboratorium

Studi kontemporer menunjukkan hematuria hadir pada kurang dari 50% pasien. Eritrositosis akibat peningkatan produksi eritropoietin terjadi pada 5%, meskipun anemia lebih sering terjadi; hiperkalsemia dapat terjadi pada hingga 10% pasien. Sindrom Stauffer adalah sindrom disfungsi hati yang reversibel (dengan tes hati yang meningkat) tanpa adanya penyakit metastasis.

C. Pencitraan

Massa ginjal padat sering kali pertama kali diidentifikasi dengan ultrasonografi abdomen atau CT. Pemindaian CT dan MRI adalah tes pencitraan yang paling berharga untuk karsinoma sel ginjal. Pemindaian ini mengkonfirmasi karakter massa dan memberikan informasi stadium yang berharga sehubungan dengan kelenjar getah bening regional, vena renalis atau trombus tumor vena kava, dan

metastasis adrenal atau hati. CT dan MRI juga memberikan informasi berharga mengenai ginjal kontralateral (fungsi, neoplasma bilateral). Radiografi dada atau CT menyingkirkan kemungkinan adanya metastasis paru. Scan tulang harus dilakukan untuk tumor besar dan pada pasien dengan nyeri tulang atau peningkatan kadar alkali fosfatase serum. Pencitraan otak harus diperoleh pada pasien dengan beban metastasis tinggi atau pada mereka dengan defisit neurologis.

Diagnosis Banding

Massa ginjal padat dapat didiagnosis banding karsinoma sel ginjal sampai terbukti sebaliknya. Massa padat lainnya termasuk angiomiolipoma ginjal (kepadatan lemak biasanya terlihat oleh CT), kanker urothelial panggul ginjal (lokasi lebih sentral, keterlibatan sistem pengumpulan, sitologi urin positif), onkositoma ginjal (tidak dapat dibedakan dari karsinoma sel ginjal sebelum operasi), abses ginjal, dan tumor adrenal (superoanterior ginjal).

Terapi

Pembedahan adalah penanganan utama untuk karsinoma sel ginjal terlokalisasi. Pasien dengan ginjal tunggal, lesi bilateral, atau penyakit ginjal medis yang signifikan harus dipertimbangkan untuk menjalani nefrektomi parsial. Pasien yang memiliki tumor kecil dengan ginjal kontralateral normal dan fungsi ginjal yang baik juga merupakan kandidat untuk nefrektomi parsial, sedangkan nefrektomi radikal diindikasikan pada pasien dengan kanker yang lebih besar dari 7 cm dan mereka yang nefrektomi parsial tidak memungkinkan secara teknis. Radiofrequency dan cryosurgical ablation adalah pilihan alternatif daripada operasi pada pasien tertentu dengan tumor kurang dari 3-4 cm dengan risiko perkembangan metastasis yang sama tetapi risiko kekambuhan lokal lebih tinggi. Surveilans aktif diperlukan pada pasien tertentu (komorbiditas signifikan, harapan hidup pendek) dan tampak aman dengan risiko rendah perkembangan sistemik 5 tahun. Biopsi perkutan dapat memberikan histologi dan derajat tumor untuk membantu memandu keputusan terapi.

Kemoterapi sitotoksik tidak berperan dalam pengobatan karsinoma sel ginjal metastatik. Secara

historis, imunoterapi berbasis sitokin, seperti interferon alfa dan interleukin-2, menghasilkan tingkat respons parsial masing-masing 15-20% dan 15-35% (Tabel 39-2). Responden cenderung memiliki beban tumor yang lebih rendah, penyakit metastasis terbatas pada paru-paru, dan status kinerja tinggi. Dua uji coba acak yang menunjukkan manfaat harapan hidup dari nefrektomi sitoreduktif diikuti oleh interferon-alfa sistemik dibandingkan dengan penggunaan terapi sistemik saja yang menyebabkan adopsi nefrektomi sitoreduktif secara luas. Pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari sitoreduksi adalah mereka dengan status kinerja yang baik, metastasis paru saja, dan fitur prognostik yang baik.

Saat ini, strategi manajemen didasarkan pada histologi tumor dan risiko pasien (menguntungkan, menengah, dan buruk). Beberapa obat yang ditargetkan, khususnya penghambat VEGF, Raf-kinase, dan mTOR, efektif (tingkat respons 40-60%) pada pasien dengan kanker ginjal lanjut (Tabel 39-2). Agen oral ini, yang meliputi sunitinib, pazopanib, cabozantinib, axitinib, dan sorafenib, umumnya dapat ditoleransi dengan baik dan terutama aktif untuk karsinoma sel bening. Waktu yang

optimal dan kombinasi dari agen-agen ini masih harus ditentukan. Sunitinib disetujui untuk penggunaan adjuvan setelah reseksi bedah lengkap pada pasien dengan gambaran patologis yang merugikan. Penghambat mTOR everolimus dan temsirolimus disetujui untuk digunakan pada pasien dengan terapi anti-VEGF sebelumnya, seperti kombinasi lenvatinib dan everolimus. Nivolumab adalah imunoterapi anti-PD-1 yang disetujui untuk mengobati penyakit metastasis yang telah berkembang meskipun dengan terapi antiangiogenik. Nivolumab dalam kombinasi dengan imunoterapi anti-CTLA4 ipilimumab dan pembrolizumab dalam kombinasi dengan penghambat VEGF axitinib telah terbukti lebih unggul dari sunitinib pada karsinoma sel ginjal metastasis sel bening risiko menengah dan berisiko rendah yang sebelumnya tidak diobati dan dianggap sebagai pengobatan lini pertama standar untuk ini, populasi pasien (Tabel 39-2).

Penggunaan nefrektomi sitoreduktif dalam kombinasi dengan agen kontemporer telah menurun sebagai respons terhadap hasil CARMENA dan adopsi rejimen imunoterapi kombinasi (nivolumab plus

ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib). Namun, masih ada peran operasi sitoreduktif pada pasien tertentu dengan penyakit risiko menengah.

Prognosis

Setelah nefrektomi radikal atau parsial, tumor yang terbatas pada kapsul ginjal (T1-T2) menunjukkan harapan hidup bebas penyakit selama 5 tahun dari 90-100%. Tumor yang melampaui kapsul ginjal (T3 atau T4) dan tumor nodus-positif memiliki harapan hidup bebas penyakit selama 5 tahun masing-masing sebesar 50–60% dan 0–15%. Satu subkelompok pasien dengan penyakit nonlocalized memiliki harapan hidup jangka panjang yang wajar, yaitu mereka dengan metastasis resectable soliter. Dalam pengaturan ini, nefrektomi radikal dengan reseksi metastasis soliter menghasilkan angka harapan hidup bebas penyakit selama 5 tahun sebesar 15-30%.

Kapan Merujuk

- Rujuk pasien dengan massa ginjal padat atau kista kompleks ke ahli urologi untuk evaluasi lebih lanjut.

- Rujuk pasien dengan karsinoma sel ginjal ke ahli bedah urologi untuk eksisi bedah.
- Rujuk pasien dengan penyakit metastasis ke ahli onkologi dan urologi.

Lalani AA et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):100–10. [PMID: 30327274]

Motzer RJ et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab dibandingkan sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277–90. [PMID: 29562145]

Rini BI et al; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib dibandingkan sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116–27. [PMID 30779529]

TUMOR PRIMER DI GINJAL LAINNYA

Onkositoma mencapai 3-5% dari tumor ginjal, biasanya jinak, dan tidak dapat dibedakan dari karsinoma sel ginjal pada pencitraan pra operasi. Tumor ini terlihat di organ lain, termasuk adrenal, kelenjar ludah, dan kelenjar tiroid dan paratiroid.

Angiomiolipoma adalah tumor jinak langka yang terdiri dari lemak, otot polos, dan pembuluh darah.

Mereka paling sering terlihat pada pasien dengan tuberous sclerosis (seringkali multipel dan bilateral) atau pada wanita muda hingga paruh baya. Pemindaian CT dapat mengidentifikasi komponen lemak, yang merupakan diagnostik untuk angiomiolipoma. Lesi asimtomatik dengan diameter kurang dari 5 cm biasanya tidak memerlukan intervensi; lesi besar bisa berdarah secara spontan. Perdarahan akut dapat diobati dengan embolisasi angiografik atau, dalam kasus yang jarang terjadi, nefrektomi. Lesi di atas 5 cm sering diobati secara profilaksis dengan angioembolisasi untuk mengurangi risiko perdarahan.

TUMOR SEKUNDER DI GINJAL LAINNYA

Ginjal bukanlah tempat yang jarang untuk penyakit metastasis. Dari tumor padat, kanker paru-paru adalah yang paling umum (20%), diikuti oleh payudara (10%), lambung (10%), dan ginjal kontralateral (10%). Limfoma, baik Hodgkin maupun non-Hodgkin, mungkin juga melibatkan ginjal, meskipun cenderung muncul sebagai proses infiltratif difus yang mengakibatkan pembesaran ginjal daripada massa yang terpisah.

KANKER TESTIS (Tumor Sel Germinal)

Intisari Diagnosis

- Neoplasma paling umum pada pria berusia 20-35 tahun.
- Pasien biasanya menemukan nodul yang tidak menimbulkan rasa sakit.
- Orkiektomi diperlukan untuk penegakkan diagnosis.

Pertimbangan Umum

Tumor ganas pada testis jarang terjadi, dengan sekitar lima hingga enam kasus per 100.000 pria dilaporkan di Amerika Serikat setiap tahun. Sembilan puluh hingga 95 persen dari semua tumor testis primer adalah tumor sel germinal dan dapat dibagi menjadi dua kategori utama: nonseminoma, termasuk karsinoma sel embrional (20%), teratoma (5%), koriokarsinoma (kurang dari 1%), dan sel campuran jenis (40%); dan seminoma (35%). Probabilitas seumur hidup untuk mengembangkan kanker testis adalah 0,3% untuk pria Amerika.

Sekitar 5% kanker testis berkembang pada pasien dengan riwayat kriptorkismus, dengan seminoma yang paling umum. Namun, 5-10% dari tumor ini terjadi di kontralateral, testis yang biasanya turun. Risiko relatif perkembangan keganasan lebih tinggi untuk testis intra-abdominal (1:20) dan lebih rendah untuk testis inguinalis (1:80). Penempatan testis kriptorkismus ke dalam skrotum (orkidopeksi) tidak mengubah potensinya tetapi memfasilitasi pemeriksaan rutin dan deteksi kanker.

Kanker testis sedikit lebih umum di sebelah kanan daripada di kiri, sejajar dengan peningkatan kejadian kriptorkismus di sisi kanan. Satu hingga 2 persen kanker testis primer bersifat bilateral dan hingga 50% dari pria ini memiliki riwayat kriptorkismus unilateral atau bilateral. Kanker testis bilateral primer dapat terjadi secara sinkronis atau asinkron tetapi cenderung memiliki histologi yang sama. Seminoma adalah temuan histologis paling umum pada kanker testis primer bilateral, sedangkan limfoma ganas adalah tumor testis bilateral yang paling umum secara keseluruhan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala kanker testis yang paling umum adalah pembesaran testis tanpa disertai rasa sakit. Sensasi berat bukanlah hal yang aneh. Pasien biasanya menjadi orang pertama yang mengenali suatu kelainan, namun seringkali keterlambatan dalam mencari perhatian medis berkisar antara 3 sampai 6 bulan. Nyeri testis akut akibat perdarahan intratestikular terjadi pada sekitar 10% kasus. Sepuluh persen pasien tidak menunjukkan gejala saat datang, dan 10% gejala nyata yang berkaitan dengan penyakit metastasis seperti nyeri punggung (metastasis retroperitoneal), batuk (metastasis paru), atau edema ekstremitas bawah (obstruksi vena kava).

Massa diskrit atau pembesaran testis menyebar dalam banyak kasus. Hidrokel sekunder dapat ditemukan pada 5-10% kasus. Pada penyakit lanjut, adenopati supraklavikularis dapat ditemukan, dan pemeriksaan abdomen dapat menunjukkan adanya massa. Ginekomastia ditemukan pada 5% tumor sel germinal.

B. Temuan Laboratorium

Beberapa penanda serum penting dalam diagnosis dan pemantauan karsinoma testis, termasuk human chorionic gonadotropin (hCG), alphafetoprotein, dan laktat dehidrogenase. Alfa-fetoprotein tidak pernah meningkat dengan seminoma murni, dan sementara hCG kadang-kadang meningkat pada seminoma, kadarnya cenderung lebih rendah daripada yang terlihat pada nonseminoma. Dehidrogenase laktat dapat meningkat dengan salah satu jenis tumor dan merupakan penanda beban penyakit. Tes hati dapat ditingkatkan dengan adanya metastasis hati, dan anemia dapat ditemukan pada penyakit lanjut.

C. Pencitraan

Ultrasonografi skrotum dapat dengan mudah menentukan apakah massa itu intratesticular atau ekstraintesticular. Setelah diagnosis kanker testis ditegakkan dengan orkiektomi inguinalis, penentuan stadium klinis penyakit ini dilakukan dengan CT scan dada, abdomen, dan panggul.

Penentuan Stadium

Kanker testis dibagi berdasarkan stadium dengan menggunakan sistem TNM yang dibuat berdasarkan luasnya kanker di testis, status kelenjar getah bening regional, adanya metastasis di kelenjar getah bening jauh atau organ dalam, dan kadar serum penanda tumor. Berdasarkan ciri-ciri ini, tumor sel germinal dapat dikelompokkan untuk menentukan stadium keseluruhan: lesi stadium I terbatas pada testis; tahap II menunjukkan keterlibatan kelenjar getah bening regional di retroperitoneum; dan stadium III menunjukkan metastasis jauh.

Diagnosis Banding

Diagnosis yang salah dibuat pada pemeriksaan awal hingga pada 25% pasien dengan tumor testis. Ultrasonografi skrotum harus dilakukan jika ada ketidakpastian sehubungan dengan diagnosis. Meskipun sebagian besar massa intratesticular ganas, lesi jinak — kista epidermoid — mungkin jarang terlihat. Kista epidermoid biasanya merupakan nodul jinak yang sangat kecil yang terletak tepat di bawah tkhusususa albuginea;

kadang-kadang, bagaimanapun, mereka bisa menjadi besar. Limfoma testis dibahas di bawah ini.

Terapi

Eksplorasi inguinal dengan kontrol vaskular awal dari struktur korda spermatika adalah intervensi awal. Jika kanker tidak dapat disingkirkan dengan pemeriksaan testis, orchiectomy radikal diperlukan. Pendekatan skrotum dan biopsi testis terbuka harus dihindari. Terapi lebih lanjut tergantung pada histologi tumor serta stadium klinisnya.

Pasien dengan seminoma stadium I klinis adalah kandidat untuk surveilans (lebih disukai), karboplatin agen tunggal, atau radioterapi adjuvan. Stadium IIa dan IIb seminoma (penyakit retroperitoneal dengan diameter kurang dari 2 cm di IIa dan 2-5 cm di IIb) diobati dengan orkiektomi radikal ditambah iradiasi retroperitoneal atau kemoterapi sistemik primer (etoposide dan cisplatin atau cisplatin, etoposide, dan bleomycin) (Tabel 39 -2). Seminoma stadium IIc (nodus retroperitoneal berdiameter lebih dari 5 cm) dan stadium III menerima kemoterapi sistemik primer. Setelah kemoterapi, reseksi bedah pada

nodus retroperitoneal residual diperlukan jika diameter nodus lebih dari 3 cm dan positif pada PET scan, karena 40% akan menyimpan karsinoma residual.

Hingga 75% dari nonseminoma stadium I klinis dapat disembuhkan dengan orchiectomy saja. Pasien tertentu tanpa faktor risiko spesifik memiliki risiko kekambuhan yang rendah dan umumnya ditawarkan pengawasan setelah orchiectomy. Kriteria ini meliputi (1) kanker terbatas di dalam tkhususus albuginea; (2) kanker tidak menunjukkan invasi vaskular; (3) penanda tumor menjadi normal setelah orchiectomy; (4) pencitraan radiografi dada dan abdomen tidak menunjukkan bukti penyakit; dan (5) pasien dapat diandalkan. Pasien yang paling mungkin mengalami kekambuhan pada rejimen pengawasan termasuk mereka yang didominasi kanker embrional dan mereka dengan invasi vaskular atau limfatik yang diidentifikasi dalam spesimen orchiectomy. Alternatif untuk surveilans untuk nonseminoma stadium I klinis termasuk kemoterapi adjuvan (bleomisin, etoposida, cisplatin) (lihat Tabel 39-2) atau diseksi kelenjar getah bening retroperitoneal.

Setelah orkiektomi, pasien dengan penyakit retroperitoneal besar (nodus lebih dari 5 cm) atau nonseminoma metastasis diobati dengan kemoterapi kombinasi (cisplatin dan etoposide atau cisplatin, etoposide, dan bleomycin) (Tabel 39-2). Jika penanda tumor menjadi normal dan massa sisa yang lebih besar dari 1 cm bertahan pada pemeriksaan pencitraan, maka dilakukan reseksi karena 15-20% akan menyimpan sisa kanker dan 40% akan menyimpan teratoma. Bahkan jika pasien memiliki respons lengkap terhadap kemoterapi, beberapa dokter menganjurkan limfadenektomi retroperitoneal karena 10% pasien mungkin menyimpan karsinoma sisa dan 10%, teratoma retroperitoneal. Jika penanda tumor gagal menjadi normal setelah kemoterapi primer, diperlukan kemoterapi penyelamatan (cisplatin, etoposide, dan ifosfamide).

Surveilans aktif pasca operasi oleh klinisi dan pasien berarti pasien ditindaklanjuti setiap 2-6 bulan selama 2 tahun pertama dan setiap 4-6 bulan pada tahun ketiga. Untuk nonseminoma, penanda tumor diperoleh pada setiap kunjungan, dan radiografi dada serta CT scan abdomen dan panggul diperoleh setiap 4-6 bulan. Untuk

seminoma, penanda tumor serum dapat diperoleh (opsional), pencitraan dada hanya diperoleh sesuai indikasi klinis, dan CT scan abdomen dan panggul dilakukan setiap 3-6 bulan. Tindak lanjut berlanjut setelah 3 tahun pertama; namun, 80% kekambuhan akan terjadi dalam 2 tahun pertama. Dengan pengecualian yang jarang terjadi, pasien yang kambuh dapat disembuhkan dengan kemoterapi atau pembedahan.

Prognosis

Tingkat harapan hidup bebas penyakit selama 5 tahun untuk seminoma stadium I dan IIa (penyakit retroperitoneal dengan diameter kurang dari 2 cm) yang diobati dengan orkiektomi radikal dan iradiasi retroperitoneal masing-masing adalah 98% dan 92-94%. Sembilan puluh lima persen pasien dengan penyakit stadium III mencapai respons lengkap setelah orkiektomi dan kemoterapi. Harapan hidup bebas penyakit selama 5 tahun untuk pasien dengan nonseminoma stadium I (termasuk semua pengobatan) berkisar dari 96% sampai 100%. Untuk penyakit stadium II volume rendah, diharapkan dapat bertahan hidup bebas penyakit selama 5

tahun sebesar 90%. Pasien dengan penyakit retroperitoneal besar atau diseminata yang diobati dengan kemoterapi primer diikuti dengan pembedahan memiliki tingkat harapan hidup bebas penyakit selama 5 tahun sebesar 55-80%.

Kapan Merujuk

Rujuk semua pasien dengan massa testis padat ke ahli urologi dan ahli onkologi medis jika dicurigai adanya penyakit metastasis.

Goldberg H et al. Germ cell testicular tumors—contemporary diagnosis, staging and management of localized and advanced disease. *Urology*. 2019 Mar;125:8–19. [PMID 30597167]

Verrill C et al; Members of the International Society of Urological Pathology Testicular Tumor Panel. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP), Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*. 2017 Jun;41(6):e22–32. [PMID: 28368923]

Yadav K. Retroperitoneal lymph node dissection: an update in testicular malignancies. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jul;19(7):793–8. [PMID: 28150168]

TUMOR TESTIS SEKUNDER

Kanker testis sekunder jarang terjadi. Pada pria di atas usia 50 tahun, limfoma adalah yang paling umum. Secara keseluruhan, ini adalah neoplasma sekunder testis yang paling umum, terhitung 5% dari semua kanker testis. Ini dapat dilihat dalam tiga pengaturan klinis: (1) manifestasi akhir dari limfoma yang meluas, (2) presentasi awal dari penyakit yang tersembunyi secara klinis, dan (3) penyakit ektranodal primer. Orkiektomi radikal diindikasikan untuk menegakkan diagnosis. Prognosis berhubungan dengan stadium penyakit.

Metastasis ke testis jarang terjadi. Tempat asal primer yang paling umum adalah prostat, diikuti oleh paru-paru, saluran pencernaan, melanoma, dan ginjal.

KOMPLIKASI KANKER DAN EMERGENSI

Sunny Wang, MD

Tiffany O. Dea, PharmD, BCOP

Patricia A. Cornett, MD

KOMPRESI SUMSUM TULANG

Intisari Diagnosis

- Komplikasi tumor padat metastatik, limfoma, atau mieloma sel plasma.
- Nyeri punggung adalah gejala yang paling umum muncul.
- Diagnosis yang tepat sangat penting karena begitu defisit neurologis yang parah berkembang, seringkali tidak dapat diubah.
- Perawatan darurat dapat mencegah atau berpotensi membalikkan paresis dan inkontinensia urin dan usus.

Pertimbangan Umum

Kanker yang menyebabkan kompresi sumsum tulang belakang paling sering bermetastasis ke badan vertebral, mengakibatkan kerusakan fisik pada sumsum tulang belakang dari edema, perdarahan, dan iskemia akibat tekanan ke pembuluh darahnya. Kompresi persisten dapat menyebabkan perubahan permanen pada selubung mielin yang mengakibatkan gangguan neurologis permanen. Diagnosis yang cepat dan intervensi terapeutik sangat penting, karena kemungkinan untuk membalikkan gejala

neurologis sangat bergantung pada durasi gejala. Pasien yang dirawat segera setelah gejala muncul mungkin memiliki fungsi kembali sebagian atau seluruhnya dan, bergantung pada kepekaan tumor terhadap pengobatan spesifik, dapat memberikan respons yang baik terhadap terapi antikanker berikutnya.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Nyeri punggung pada tingkat massa tumor terjadi pada lebih dari 80% kasus dan dapat diperburuk dengan berbaring, menahan beban, bersin, atau batuk; biasanya mendahului perkembangan gejala atau tanda neurologis. Karena keterlibatan biasanya epidural, gejala campuran akar saraf dan sumsum tulang belakang sering berkembang. Kelemahan progresif dan perubahan sensorik sering terjadi. Gejala usus dan kandung kemih yang berkembang menjadi inkontinensia merupakan temuan yang terlambat.

Temuan awal dari kompresi tali pusat mungkin tidak terlalu kentara, dan harus ada indeks kecurigaan

yang tinggi ketika nyeri punggung atau kelemahan ekstremitas bawah berkembang pada pasien kanker.

B. Pencitraan

MRI biasanya merupakan prosedur pencitraan awal pilihan pada pasien kanker dengan nyeri punggung baru. Jika gejala nyeri punggung tidak spesifik, PET scan seluruh tubuh dengan ^{18}F -2-deoxyglucose mungkin merupakan prosedur skrining yang berguna. Radiografi tulang tidak sensitif atau spesifik untuk evaluasi pasien kanker dengan nyeri punggung. Jika temuan neurologis menunjukkan kompresi medula spinalis, MRI yang muncul harus diperoleh; MRI harus mensurvei seluruh tulang belakang untuk menentukan semua area keterlibatan tumor untuk tujuan perencanaan pengobatan. MRI memiliki sensitivitas 93% dan spesifisitas 97% untuk diagnosis kompresi medula spinalis metastatik.

Terapi

Pasien dengan diagnosis kanker yang diketahui mengalami penjepitan epidural pada sumsum tulang belakang harus segera diberikan kortikosteroid. Dosis

awal deksametason adalah 10-100 mg secara intravena diikuti oleh 4-6 mg setiap 6 jam secara intravena atau oral. Pasien tanpa diagnosis kanker yang diketahui harus menjalani operasi darurat untuk meredakan benturan dan mendapatkan spesimen patologis; kortikosteroid pra operasi tidak boleh diberikan karena dapat memicu respons tumor dan mengganggu hasil patologi. Pasien dengan tumor padat yang memiliki satu area kompresi dan yang dianggap kandidat untuk operasi paling baik ditangani terlebih dahulu dengan bedah dekompresi diikuti dengan terapi radiasi. Hasil yang lebih baik (yaitu, peningkatan kemampuan ambulasi dan peningkatan fungsi kandung kemih dan usus) terjadi pada pasien yang menjalani pembedahan yang diikuti dengan terapi radiasi dibandingkan pada mereka yang menerima radiasi saja. Jika beberapa tingkat tubuh vertebral terlibat dengan kanker, terapi radiasi fraksionasi adalah pilihan pengobatan yang lebih disukai. Kortikosteroid umumnya meruncing menjelang akhir terapi radiasi. Sistem penilaian tersedia untuk pasien yang mengalami metastasis sumsum tulang belakang untuk mengidentifikasi pasien dengan waktu harapan hidup

yang buruk yang paling baik dikelola dengan perawatan suportif atau radiasi paliatif fraksi tunggal.

Boussios S et al. Metastatic spinal cord compression: unraveling the diagnostic and therapeutic challenges. *Anticancer Res.* 2018 Sep;38(9):4987–97. [PMID: 30194142]

Hoskin PJ et al. Effect of single-fraction vs multifraction radiotherapy on ambulatory status among patients with spinal canal compression from metastatic cancer: the SCORAD randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 Dec 3;322(21):2084–94. [PMID: 31794625]

Lawton AJ et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 1;37(1):61–71. [PMID: 30395488]

Spratt DE et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an international Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):e720–30. [PMID: 29208438]

EFUSI MALIGNA

Intisari Diagnosis

- Terjadi di ruang pleura, perikardial, dan peritoneal.

- Disebabkan oleh keterlibatan neoplastik langsung dari permukaan serosa atau obstruksi drainase limfatik.
- Separuh dari efusi yang tidak terdiagnosis pada pasien yang tidak diketahui menderita kanker bersifat ganas.

Pertimbangan Umum

Perkembangan efusi di rongga pleura, perikardial, atau peritoneal mungkin merupakan temuan awal pada pasien dengan kanker, atau efusi dapat muncul selama perkembangan penyakit. Keterlibatan langsung permukaan serosa dengan tumor adalah penyebab awal yang paling sering dari akumulasi cairan. Keganasan paling umum yang menyebabkan efusi pleura dan perikardial adalah kanker paru-paru dan payudara; keganasan paling umum yang terkait dengan asites ganas adalah kanker ovarium, kolorektal, lambung, dan pankreas.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan efusi pleura dan perikardial mengeluhkan sesak napas dan ortopnea. Pasien dengan asites

mengeluhkan abdomen kembung dan rasa tidak nyaman. Tamponade jantung yang menyebabkan pemerataan tekanan di ruang mengganggu pengisian dan curah jantung dan dapat mengancam jiwa. Tanda-tanda tamponade meliputi takikardia, bunyi jantung teredam, pulsus paradoxus, dan hipotensi. Tanda-tanda efusi pleura termasuk suara napas yang menurun, egofoni, dan pekak pada perkusi.

B. Temuan Laboratorium

Keganasan dipastikan sebagai penyebab efusi ketika analisis spesimen cairan menunjukkan sel-sel ganas baik dalam spesimen sitologi atau blok sel.

C. Pencitraan

Adanya efusi dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan radiografi atau ultrasonografi.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding efusi pleura atau perikardial eksudatif ganas meliputi proses nonmaligna, seperti infeksi, emboli paru, gagal jantung, dan trauma.

Diagnosis banding asites ganas mencakup proses jinak yang serupa, seperti gagal jantung, sirosis, peritonitis, dan asites pankreas.

Efusi berdarah biasanya disebabkan oleh kanker, tetapi efusi pleura berdarah juga dapat disebabkan oleh emboli paru, trauma, dan terkadang infeksi. Cairan pleura atau asites chylous umumnya dikaitkan dengan obstruksi drainase limfatik seperti yang mungkin terjadi pada limfoma.

Terapi

Dalam beberapa kasus, pengobatan kanker yang mendasari dengan kemoterapi dapat menyebabkan pengurangan pada efusi; Namun, tidak jarang, perkembangan efusi merupakan manifestasi stadium akhir dari kanker. Dalam situasi ini, keputusan mengenai manajemen sebagian besar ditentukan oleh gejala dan tujuan perawatan pasien.

A. Efusi Pleura

Efusi pleura yang bergejala dapat ditangani pada awalnya dengan thoracentesis volume besar. Pada beberapa pasien,

efusi perlahan terakumulasi kembali, yang memungkinkan dilakukannya thoracentesis secara berkala saat pasien menjadi bergejala. Namun, pada banyak pasien, efusi terakumulasi kembali dengan cepat, menyebabkan sesak napas kembali dengan cepat. Untuk pasien tersebut, ada dua pilihan manajemen lain: pleurodesis atau kateter pleura. Drainase chest tube diikuti oleh pleurodesis melibatkan penempatan chest tube yang terhubung ke drainase segel air tertutup. Setelah ekspansi paru dipastikan pada radiografi dada, agen sklerosis (seperti bubuk bedak atau doksisisiklin) disuntikkan ke dalam kateter. Pasien harus diberikan analgesik terlebih dahulu. Pleurodesis tidak akan berhasil jika paru-paru tidak dapat dikembangkan kembali. Pasien-pasien ini dikelola dengan lebih baik dengan penempatan kateter yang dapat dikeringkan oleh anggota keluarga atau perawat yang berkunjung. Prosedur ini seringkali lebih disukai untuk pasien dengan harapan hidup pendek atau bagi mereka yang tidak merespon pleurodesis. Drainase chest tube yang diikuti oleh pleurodesis atau penempatan kateter yang menetap pada dasarnya memiliki hasil yang

setara dalam hal biaya, menghilangkan gejala, dan ukuran kualitas hidup lainnya.

B. Efusi Perikardial

Cairan dapat dikeluarkan dengan aspirasi jarum atau dengan penempatan kateter untuk drainase yang lebih menyeluruh. Seperti halnya efusi pleura, kebanyakan efusi perikardial akan menumpuk kembali. Pilihan manajemen untuk gejala efusi berulang termasuk drainase kateter berkepanjangan (selama beberapa hari sampai drainase menurun menjadi 20-30 mL / hari) atau intervensi bedah seperti perikardiotomi atau perikardiektomi.

C. Asites Maligna

Pasien dengan asites maligna yang tidak responsif terhadap kemoterapi umumnya diobati dengan paracenteses volume besar berulang. Karena frekuensi drainase untuk menjaga kenyamanan dapat mengganggu kualitas hidup pasien, alternatif lain termasuk penempatan kateter atau port sehingga pasien, anggota keluarga, atau perawat yang berkunjung dapat mengalirkan cairan sesuai

kebutuhan di rumah. Untuk pasien dengan hipertensi portal dari massa hati yang besar, diuretik (seperti spironolakton 100 mg dengan furosemid 20-40 mg per oral setiap hari) mungkin berguna untuk mengurangi kebutuhan paracentesis berulang.

Asciak R et al. Malignant pleural effusion: from diagnostics to therapeutics. *Clin Chest Med.* 2018 Mar;39(1):181–93. [PMID: 29433714]

Bhatnagar R et al. Effect of thoracoscopic talc poudrage vs talc slurry via chest tube on pleurodesis failure rate among patients with malignant pleural effusions: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020 Jan 7;323(1):60–9. [PMID: 31804680]

Feller-Kopman DJ et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Oct 1;198(7):839–49. [PMID: 30272503]

Walker S et al. Malignant pleural effusion management: keeping the flood gates shut. *Lancet Respir Med.* 2019 Oct 25. [Epub ahead of print] [PMID: 31669226]

HIPERKALEMIA

Intisari Diagnosis

- Biasanya bergejala dan berat (15 mg / dL [3,75 mmol / L] atau lebih).
- Sindrom endokrin paraneoplastik tersering; menyumbang sebagian besar pasien rawat inap dengan hiperkalsemia.
- Neoplasma secara klinis terlihat pada hampir semua kasus ketika hiperkalsemia terdeteksi.

Pertimbangan Umum

Hiperkalsemia mempengaruhi 20-30% pasien kanker di beberapa titik selama mereka sakit. Kanker yang paling umum menyebabkan hiperkalsemia adalah myeloma, karsinoma payudara, dan NSCLC. Hiperkalsemia disebabkan oleh salah satu dari tiga mekanisme: efek sistemik protein yang dilepaskan oleh tumor, osteolisis langsung tulang oleh tumor, atau osteoabsorpsi yang dimediasi oleh vitamin D.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala dan tanda hiperkalsemia bisa jadi tidak kentara; gejala yang lebih parah terjadi dengan tingkat

hiperkalsemia yang lebih tinggi dan dengan kalsium yang meningkat pesat. Gejala awal biasanya meliputi anoreksia, mual, kelelahan, sembelit, dan poliuria; temuan selanjutnya mungkin termasuk kelemahan otot dan hiporefleksia, kebingungan, psikosis, tremor, dan kelesuan.

B. Temuan Laboratorium

Gejala dan tanda disebabkan oleh kalsium bebas; karena kalsium terikat oleh protein dalam serum, kalsium serum yang diukur akan mengabaikan kadar kalsium bebas atau terionisasi pada pasien dengan kadar albumin rendah. Kalsium terionisasi bebas dapat diukur. Ketika kalsium serum yang terkoreksi naik di atas 12 mg / dL (3 mmol / L), terutama jika peningkatan terjadi dengan cepat, dapat terjadi kematian mendadak akibat aritmia jantung atau asistol. Pemeriksaan awal untuk hiperkalsemia termasuk mendapatkan kadar PTH serum, PTHrP, dan kalsitriol. Kehadiran hiperkalsemia tidak selalu menunjukkan prognosis yang buruk, terutama pada pasien dengan kanker payudara, mieloma, atau limfoma. Jika tidak ada gejala atau tanda hiperkalsemia, temuan laboratorium

tentang peningkatan kalsium serum harus segera diuji ulang untuk menyingkirkan kemungkinan kesalahan.

C. EKG

Elektrokardiografi pada hiperkalsemia sering menunjukkan pemendekan interval QT.

Terapi

Penatalaksanaan darurat harus dimulai dengan pemberian cairan intravena dengan saline 0,9% pada 100-300 mL / jam untuk memastikan rehidrasi dengan pengeluaran urin yang cepat pada pasien yang sering mengalami penurunan volume. Jika fungsi ginjal normal atau hanya sedikit terganggu, bifosfonat harus diberikan. Pilihannya termasuk pamidronate, 60–90 mg intravena selama 2-4 jam, atau asam zoledronat, 4 mg intravena selama 15 menit. Asam zoledronat lebih manjur daripada pamidronate dan memiliki keuntungan waktu pemberian yang lebih singkat serta durasi efek yang lebih lama. Setelah hiperkalsemia terkontrol, pengobatan yang ditujukan pada kanker harus dimulai jika memungkinkan. Jika hiperkalsemia menjadi refrakter terhadap dosis

berulang bifosfonat, agen lain yang dapat membantu mengontrol hiperkalsemia (setidaknya untuk sementara) termasuk kalsitonin dan denosumab; kortikosteroid dapat berguna pada pasien dengan mieloma dan limfoma. Kalsitonin salmon, 4-8 unit internasional / kg yang diberikan secara subkutan atau intramuskular setiap 12 jam, dapat digunakan pada pasien dengan hiperkalsemia bergejala berat; onset kerjanya dalam beberapa jam tetapi efek hipokalsemiknya berkurang dalam 2-3 hari. Denosumab, 120 mg diberikan secara subkutan setiap minggu selama 4 minggu diikuti dengan pemberian bulanan, adalah pilihan untuk manajemen jangka panjang dari hiperkalsemia refraktori bifosfonat atau untuk pasien dengan disfungsi ginjal yang menghalangi penggunaan bifosfonat.

Carrick AI et al. Rapid fire: hypercalcemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Aug;36(3):549–55. [PMID: 30037441]

Zagzag J et al. Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep;68(5):377–86. [PMID: 30240520]

HIPERURISEMIA DAN SINDROM LISIS TUMOR

Intisari Diagnosis

- Komplikasi dari lisis tumor terkait pengobatan hematologi dan keganasan cepat berkembang biak.
- Dapat diperburuk oleh diuretik tiazid.
- Peningkatan cepat asam urat serum dapat menyebabkan nefropati urat akut akibat kristalisasi asam urat.
- Mengurangi asam urat serum pra-kemoterapi sangat penting untuk mencegah nefropati urat.

Pertimbangan Umum

Sindrom lisis tumor (TLS) terlihat paling umum setelah pengobatan keganasan hematologi, seperti leukemia limfoblastik akut dan limfoma Burkitt. Namun, TLS dapat berkembang dari tumor apa pun yang sangat sensitif terhadap kemoterapi. TLS disebabkan oleh pelepasan besar-besaran bahan seluler termasuk asam nukleat, protein, fosfor, dan kalium. Jika metabolisme dan ekskresi produk pemecahan ini terganggu, hiperurisemia, hiperfosfatemia, dan hiperkalemia akan terjadi secara

tiba-tiba. Cedera ginjal akut kemudian dapat berkembang dari kristalisasi dan pengendapan asam urat dan kalsium fosfat di dalam tubulus ginjal yang selanjutnya memperburuk hiperfosfatemia dan hiperkalemia.

Temuan Klinis

Gejala hiperfosfatemia termasuk mual dan muntah serta kejang. Selain itu, dengan kadar fosfor yang tinggi, pengendapan bersama kalsium dapat menyebabkan penyumbatan tubulus ginjal, yang selanjutnya memperburuk cedera ginjal. Hiperkalemia, akibat pelepasan kalium intraseluler dan gangguan ekskresi ginjal, dapat menyebabkan aritmia dan kematian mendadak.

Terapi

Pencegahan merupakan faktor terpenting dalam pengelolaan TLS. Hidrasi agresif sebelum memulai kemoterapi serta selama dan setelah kemoterapi selesai membantu menjaga aliran urin dan memfasilitasi ekskresi asam urat dan fosfor. Selain itu, untuk pasien dengan risiko sedang untuk mengembangkan TLS, misalnya,

mereka dengan limfoma tingkat menengah dan leukemia akut, allopurinol harus diberikan sebelum memulai kemoterapi dengan dosis oral 100 mg / m² setiap 8 jam (maksimum 800 mg / hari) dengan pengurangan dosis untuk gangguan fungsi ginjal. Rasburicase 0,1–0,2 mg / kg / hari diberikan secara intravena selama 1-7 hari kepada pasien yang berisiko tinggi mengembangkan TLS, misalnya, mereka dengan limfoma derajat tinggi atau leukemia akut dengan peningkatan jumlah sel darah putih yang nyata (leukemia myeloid akut, jumlah sel darah lebih dari 50.000 / mcL [50.000 / 10⁹ / L] atau leukemia limfoblastik akut, jumlah sel darah putih lebih dari 100.000 / mcL [100.000 / 10⁹ / L]). Rasburicase dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan peningkatan asam urat dasar yang dirawat dengan venetoclax (Bcl-2 inhibitor) untuk leukemia limfositik kronis yang memiliki kelenjar getah bening besar (10 cm atau lebih besar) atau kelenjar getah bening 5 cm atau lebih besar disertai dengan jumlah sel darah putih lebih besar dari 25.000 / mcL (25.000 / 10⁹ / L); atau pada pasien yang mengalami hiperurisemia meskipun diobati dengan allopurinol. Rasburicase tidak dapat diberikan kepada pasien dengan

defisiensi glukosa 6-fosfat dehidrogenase (G6PD) dan juga tidak dapat diberikan kepada wanita hamil atau menyusui.

Kapan Merujuk

Jika keluaran urin menurun, kadar kreatinin serum atau kalium meningkat, atau hiperfosfatemia tetap ada, ahli nefrologi harus segera dikonsultasikan untuk mengevaluasi kebutuhan dialisis.

Dubbs SB. Rapid fire: tumor lysis syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Aug;36(3):517–25. [PMID: 30037438]

Williams M et al. Tumor lysis syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Mar;143(3):386–93. [PMID: 30499695]

INFEKSI

Bab 30 dan 31 menyediakan diskusi yang lebih mendetail mengenai infeksi pada pasien imunokompromais

Intisari Diagnosis

- Pada pasien dengan neutropenia, infeksi merupakan keadaan darurat medis.

- Meskipun kadang-kadang disebabkan oleh penyebab lain, adanya demam, yang didefinisikan sebagai suhu tunggal yang lebih besar dari 38,3°C (101° F) atau suhu lebih dari 38 ° C (100,4° F) selama lebih dari 1 jam, harus diasumsikan. karena infeksi.

Pertimbangan Umum

Banyak pasien dengan neoplasma diseminata mengalami peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Pada beberapa pasien, ini terjadi akibat gangguan mekanisme pertahanan (misalnya, leukemia akut, limfoma Hodgkin, mieloma sel plasma, leukemia limfositik kronis); di tempat lain, ini hasil dari efek myelosuppressive dan immunosupresif dari kemoterapi kanker atau kombinasi dari faktor-faktor ini. Gangguan mekanisme pertahanan yang rumit adalah seringnya kehadiran kateter yang menetap, kerusakan permukaan mukosa, dan kolonisasi dengan patogen yang didapat di rumah sakit lebih ganas.

Sumber episode demam neutropenik ditentukan pada sekitar 30% kasus melalui kultur darah, urin, atau sputum. Organisme bakteri yang menyebabkan sebagian besar infeksi pada pasien kanker termasuk bakteri gram positif

(*Staphylococcus koagulase-negatif*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*, dan *streptococci*) dan bakteri gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*). Infeksi organisme gram positif lebih umum, tetapi infeksi gram negatif lebih serius dan mengancam jiwa. Risiko infeksi bakteri meningkat bila jumlah neutrofil di bawah 500 / mcL ($0,5 \times 10^9 / L$); risikonya meningkat secara nyata ketika jumlah turun di bawah 100 / mcL ($0,1 \times 10^9 / L$) atau bila ada durasi neutropenia yang berkepanjangan, biasanya lebih dari 7 hari.

Temuan Klinis

Pemeriksaan fisik yang menyeluruh harus dilakukan. Biakan yang sesuai (misalnya darah, dahak, urin dan, jika diindikasikan, cairan serebrospinal) harus selalu diperoleh. Dua set kultur darah harus diambil sebelum memulai antibiotik; jika pasien memiliki kateter yang menetap, salah satu biakan harus diambil dari garis. Radiografi dada juga harus dilakukan.

Terapi

Terapi antibiotik empiris perlu dimulai dalam waktu 1 jam setelah presentasi dan setelah pengambilan kultur darah pada pasien neutropenik demam. Pilihan antibiotik bergantung pada sejumlah faktor yang berbeda termasuk status klinis pasien dan sumber infeksi lokal. Jika pasien secara klinis baik-baik saja, monoterapi dengan beta-laktam intravena dengan aktivitas anti-Pseudomonas (cefepime, ceftazidime, imipenem / cilastatin, piperasilin / tazobaktam) harus dimulai (lihat Infeksi pada Pasien dengan gangguan kekebalan, Bab 30). Jika pasien secara klinis sakit dengan hipotensi atau hipoksia, aminoglikosida atau fluoroquinolon intravena harus ditambahkan untuk cakupan bakteri gram negatif “ganda”. Jika terdapat kecurigaan yang kuat terhadap organisme gram positif, seperti dari infeksi kateter *S aureus*, vankomisin intravena dapat diberikan secara empiris. Pasien berisiko rendah dapat diobati dengan antibiotik oral dalam pengaturan rawat jalan. *The Infectious Diseases Society of America* (IDSA) telah menerbitkan rekomendasi untuk penggunaan antibiotik semacam itu. Pasien-pasien ini harus memiliki jangka waktu neutropenik yang diharapkan 7 hari atau kurang

dan tidak memiliki komorbiditas atau tanda-tanda ketidakstabilan hemodinamik, gejala gastrointestinal, perubahan status mental, masalah paru (infiltrasi, hipoksia, atau penyakit paru obstruktif kronik yang mendasari), atau hati atau ginjal penyakit atau gangguan. Pasien harus menerima dosis awal terapi antibakteri empiris dalam waktu 1 jam setelah dilihat dan dipantau setidaknya selama 4 jam sebelum dipulangkan. Jika pasien akan dirawat sebagai pasien rawat jalan, dia juga harus mendapat dukungan yang baik di rumah dan akses yang mudah untuk kembali ke rumah sakit jika status klinisnya memburuk. Jika pasien tidak menunda penggunaan antibiotik oral spektrum luas, maka pasien harus dievaluasi ulang untuk penatalaksanaan rawat inap. Antibiotik harus dilanjutkan sampai jumlah neutrofil meningkat dan lebih besar dari 500 / mcL ($0,5 \times 10^9 / L$) selama minimal 1 hari dan pasien tidak demam selama 2 hari. Jika suatu organisme diidentifikasi melalui biakan, antibiotik harus disesuaikan dengan sensitivitas antibiotik dari isolat; pengobatan harus dilanjutkan untuk jangka waktu yang sesuai dan setidaknya sampai jumlah neutrofil pulih dan demam mereda.

Untuk pasien neutropenik yang demam terus-menerus meskipun telah diberikan antibiotik spektrum luas, obat antijamur empiris harus ditambahkan (amfoterisin B, caspofungin, itrakonazol, vorikonazol, atau amfoterisin B liposomal).

Beyar-Katz O et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 3;6:CD003914. [PMID: 28577308]

Knight T et al. Acute oncology care: a narrative review of the acute management of neutropenic sepsis and immune-related toxicities of checkpoint inhibitors. *Eur J Intern Med.* 2017 Nov;45:59–65. [PMID: 28993098]

Taplitz A et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1443–53. [PMID: 29461916]

TERAPI KANKER PRIMER

Sunny Wang, MD

Tiffany O. Dea, PharmD, BCOP

Patricia A. Cornett, MD

TERAPI KANKER SISTEMIK

Panduan lengkap dari NCCN mengenai terapi kanker dapat diakses di www.nccn.org

Penggunaan obat sitotoksik, hormon, antihormon, dan agen biologis telah menjadi cara yang sangat terspesialisasi dan semakin efektif untuk mengobati kanker, dengan terapi yang diberikan dan dipantau oleh ahli onkologi medis atau ahli hematologi. Pemilihan obat atau protokol khusus untuk berbagai jenis kanker biasanya didasarkan pada hasil uji klinis. Semakin banyak, agen baru diidentifikasi yang menargetkan jalur molekuler tertentu. Namun resistensi obat awal dan yang didapat tetap menjadi tantangan. Mekanisme resistensi obat yang dijelaskan termasuk gangguan transportasi membran obat, peningkatan metabolisme obat, protein target bermutasi, dan penyumbatan apoptosis karena mutasi pada protein seluler (lihat Tabel 39-2 untuk agen yang disarankan untuk berbagai kanker).

TOKSISITAS DAN MODIFIKASI AGEN KEMOTERAPEUTIK

Penggunaan kemoterapi untuk mengobati kanker umumnya dipandu oleh hasil uji klinis pada jenis tumor individu. Kompleksitas pengobatan kanker telah meningkat selama dekade terakhir karena lebih banyak obat, termasuk obat dengan mekanisme aksi yang ditargetkan, telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) AS dan diperkenalkan ke dalam praktik umum. Efek samping dan toksisitas obat harus diantisipasi dan dipantau dengan cermat. Toksisitas jangka pendek dan jangka panjang dari masing-masing obat tercantum dalam Tabel 39–3 dan 39–13. Keputusan tentang modifikasi dosis untuk toksisitas harus dipandu oleh tujuan terapi. Dalam pengaturan paliatif di mana tujuan terapi adalah untuk memperbaiki gejala dan kualitas hidup, biasanya dilakukan penurunan dosis untuk meminimalkan toksisitas. Namun, jika tujuan pengobatan adalah penyembuhan, frekuensi dan intensitas pemberian dosis harus dipertahankan bila memungkinkan.

Tabel 39-13. Agen suportif yang umum digunakan¹

Agen	Indikasi	Dosis Umum	Efek Samping
Alopurinol (Xyloprim)	Mencegah hiperurisemia akibat	600-800 mg/hari oral	Akut: Tidak ada Lambat: ruam

	sindrom lisis tumor		
Dexrazoxane (Zinecard)	Mencegah kardiomiopati sekunder akibat doxorubicin; ekstrasvasasi di lokasi injeksi yang diinduksi oleh antrasiklin	10 kali dosis doxorubicin IV sebelum pemberian doxorubicin; 1000 mg/m ² IV pada hari 1 dan 2, lalu 500 mg/m ² IV pada hari 3	Akut: mual Lambat: mielosupresi, peningkatan transaminase
Leucovorin	Menyeleamatkan setelah pemberian metotreksat dosis tinggi; kombinasi dengan 5-florourasil untuk kanker kolon	10 mg/m ² IV atau oral setiap 6 jam; 20 mg/m ² IV sebelum pemberian 5-florourasil; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah, diare Lambat: stomatitis, kelelahan
Levoleucovorin (Fusilev)	Menyeleamatkan setelah pemberian metotreksat dosis tinggi; kombinasi dengan 5-florourasil untuk kanker kolon	7.5 mg IV setiap 6 jam untuk 10 dosis; 100 mg/m ² IV sebelum 5-florourasil	Akut: mual, muntah, diare Lambat: stomatitis, kelelahan
Mesna (Mesnex)	Mencegah sistitis hemoragik akibat ifosfamid	20% dosis ifosfamid IV pada jam ke 0, 4, dan 8; dosis bervariasi	Akut: mual, muntah Lambat: kelelahan

Pelifermin (Kepivance)	Mencegah mukositis setelah kemoterapi	60 mcg/kg/hari IV selama 3 hari sebelum dan 3 hari sesudah kemoterapi	Akut: tidak ada Lambat: ruam, demam, peningkatan serum amylase, eritema, edema
Pilokarpin (Salagen)	Xerostomia yang diinduksi radiasi	5-10 mg oral 3 kali sehari	Akut: flushing, berkeringat, mual, pusing Lambat: peningkatan frekuensi berkemih, rinitis
Radium (Ra)-223 diklorida (Xofigo)	Metastasis tulang simtomatik	50 kilobecquerel / kg (1.35 microCurie/kg) IV setiap 4 minggu untuk 6 siklus	Akut: mual, muntah, diare, edema perifer Lambat: mielosupresi
Rasburicase (Elitek)	Mencegah hiperurisemia akibat sindrom lisis tumor	3-6 mg IV sekali	Akut: hipersensitivitas, mual, muntah, diare, demam, nyeri kepala Lambat: ruam, edema perifer
Agen Modifikasi Tulang			
Denosumab (Xgeva)	Metastasis tulang osteolitik	120 mg subkutan setiap 4 minggu	Akut: mual Lambat: hypokalemia, hipofosfatemia, kelelahan, osteonecrosis rahang

Pamidronate (Aredia)	Metastasis tulang osteolitik, hiperkalsemia akibat malignansi	90 mg IV setiap 3-4 minggu; 60-90 mg IV, dapat diulang setelah 7 hari	Akut: mual Lambat: dispneu, arthralgia, nyeri tulang, osteonecrosis rahang, nefrotoksisitas, hipokalsemia
Asam zoledronat (Zometa)	Metastasis tulang osteolitik, hiperkalsemia akibat malignansi	4 mg IV setiap 3-4 minggu; 4 mg IV sekali, dapat diulang setelah 7 hari	
Faktor Pertumbuhan			
Darbepoetin alfa (Aranesp)	Anemia yang diinduksi kemoterapi	2.25 mcg/kg subkutan perminggu; 500 mcg subkutan setiap 3 minggu	
Epoetin alfa (Epogen, Procrit)	Anemia yang diinduksi kemoterapi	40.000 unit subkutan sekali per minggu; 150 unit/kg subkutan 3 kali seminggu	Akut: reaksi di lokasi injeksi Lambat: hipertensi, kejadian tromboembolik, peningkatan resiko berkembangnya tumor atau rekurensi
Filgastim (Neupogen)	Profilaksis demam neutropenia, mobilisasi	5-10 mcg/kg/hari subkutan IV sekali sehari,	Akut: reaksi di lokasi injeksi Lambat: nyeri tulang

	dari sel punca darah perifer	terapi pasca nadir	
Pegfilgastim (Neulasta)	Profilaksis demam neutropenia	6 mg subkutan sekali setiap siklus kemoterapi	
Sagramostim (Leukine)	Rekonstitusi myeloid setelah transplantasi sumsum tulang, mobilisasi dari sel punca darah perifer	250 mcg.m2 IV per hari sampai hitung jumlah neutrophil absolut >1500 sel/mcL selama 3 hari berturut	Akut: demam, ruam, pruritus, mual, muntah, diare, reaksi di lokasi injeksi, dispneu Lambat: asthenia, nyeri tulang, mukositis, edema, aritmia

¹Untuk amifostine, samarium, strontium, filgastim-sndz, dan tbo-filgastim, lihat Tabel 39-13 di CMDT Online di www.accessmedicine.com

Hitung darah lengkap termasuk hitung diferensial, dengan jumlah neutrofil absolut dan jumlah trombosit, serta tes hati dan ginjal harus diperoleh sebelum memulai kemoterapi. Pada pasien dengan hasil hitung darah lengkap normal serta fungsi hati dan ginjal normal, obat-obatan dimulai dengan dosis penuh. Jika tujuan kemoterapi adalah penyembuhan, termasuk pengobatan dalam pengaturan adjuvan, setiap upaya harus dilakukan untuk menjadwalkan kemoterapi tepat waktu dan dengan

dosis penuh. CBC dengan diferensial dapat diperiksa pada pertengahan siklus (untuk menentukan titik terendah dari jumlah neutrofil dan trombosit absolut), dan tes fungsi hati dan ginjal harus diperoleh segera sebelum siklus kemoterapi berikutnya.

Pengurangan dosis mungkin diperlukan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati tergantung pada mekanisme pembersihan obat. Untuk pasien yang menerima kemoterapi untuk paliasi, toksisitas sumsum tulang dapat dikelola dengan pengurangan dosis atau menunda siklus pengobatan berikutnya. Skema untuk modifikasi dosis ditunjukkan pada Tabel 39-14.

Tabel 39–14. Skema umum untuk modifikasi dosis agen kemoterapeutik kanker

Hitung Granulosit (sel/mcL)	Jumlah Platelet (/mcL)	Dosis Obat yang Dianjurkan (% dari dosis penuh)
>2000	>100.000	100%
1000-2000	75.000-100.000	50%
<2000	<50.000	0%

1. Toksisitas Sumsum Tulang

A. Neutropenia

Faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF), diberikan sebagai suntikan subkutan harian (misalnya, filgrastim, 300 mcg atau 480 mcg) atau sebagai dosis satu kali (pegfilgrastim, 6 mg) dimulai 24 jam setelah kemoterapi sitotoksik selesai, mengurangi durasi dan keparahan granulositopenia setelah kemoterapi sitotoksik (Tabel 39-13). Pedoman *American Society of Clinical Oncology* dan NCCN merekomendasikan profilaksis primer dengan G-CSF ketika terdapat setidaknya 20% risiko neutropenia demam atau ketika usia, riwayat medis, dan karakteristik penyakit menempatkan pasien pada risiko tinggi untuk komplikasi yang berhubungan dengan myelosuppression.

B. Anemia

Agen perangsang eritropoiesis (ESA) dapat memperbaiki anemia dan gejala terkait yang disebabkan oleh kemoterapi kanker tetapi obat ini memiliki efek yang tidak diinginkan, termasuk peningkatan risiko tromboemboli, dan kemungkinan penurunan harapan hidup karena kematian terkait kanker serta waktu yang dipersingkat untuk perkembangan tumor. FDA

merekomendasikan bahwa obat-obatan ini tidak boleh digunakan jika tujuan kemoterapi bersifat kuratif. Pemberian transfusi sel darah merah merupakan alternatif untuk menangani gejala anemia pada pasien tersebut.

ESA dapat menjadi pilihan pada pasien kanker dengan gejala anemia yang menjalani pengobatan paliatif; preferensi pasien penting dalam menentukan kapan harus menggunakan ESA atau transfusi. Saat menggunakan ESA, pengobatan tidak boleh dimulai sampai hemoglobin kurang dari 10 g / dL (100 g / L) dan ESA ditahan saat hemoglobin lebih besar dari 12 g / dL (120 g / L). Epoetin alfa dapat diberikan secara subkutan dengan dosis 40.000 unit setiap minggu atau 150 unit / kg tiga kali seminggu dengan target hemoglobin 11-12 g / dL (110-120 g / L). Darbepoetin alfa diberikan secara subkutan dengan dosis 300-500 mcg setiap 3 minggu atau 2,25 mcg mingguan dengan target hemoglobin yang sama (lihat Tabel 39-13). Untuk mendapatkan efek terapeutik yang maksimal, pasien harus penuh zat besi. Hipertensi yang tidak terkontrol merupakan kontraindikasi penggunaan ESA; tekanan darah harus dikontrol sebelum memulai terapi ini.

C. Trombositopenia

Manajemen obat untuk trombositopenia yang diinduksi kemoterapi lebih terbatas. Dua obat yang mengaktifkan reseptor trombopoietin, romiplostim dan eltrombopag, disetujui FDA untuk digunakan pada trombositopenia idiopatik, trombositopenia terkait dengan terapi interferon hepatitis C, dan trombositopenia pada anemia aplastik. Sementara agen ini telah digunakan dalam kasus tertentu dari trombositopenia terkait kemoterapi refraktori dengan beberapa laporan keberhasilan, percobaan sampai saat ini belum menunjukkan kemanjuran yang meyakinkan pada pasien dengan trombositopenia yang diinduksi kemoterapi dan tidak ada agen yang disetujui FDA untuk indikasi ini.

2. Mual & Muntah Akibat Kemoterapi

Sejumlah obat antikanker sitotoksik dapat menyebabkan mual dan muntah, yang merupakan efek samping yang paling diantisipasi dan menimbulkan stres bagi pasien. Mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi sebagian dimediasi oleh stimulasi setidaknya dua reseptor sistem saraf pusat, 5-hydroxytryptamine subtype 3 (5HT₃) dan

neurokinin sub tipe 1 (NK1). Mual dan muntah akibat kemoterapi dapat diantisipasi, terjadi bahkan sebelum pemberian kemoterapi; akut, terjadi dalam beberapa menit sampai jam pemberian kemoterapi; atau tertunda, berlangsung hingga 7 hari. Obat kemoterapi diklasifikasikan menjadi kemungkinan tinggi, sedang, rendah, dan minimal menyebabkan emesis (masing-masing 90%, 30-90%, 10-30%, kurang dari 10%). Obat kemoterapi yang sangat emetogenik termasuk carmustine, cisplatin, siklofosfamid (dengan dosis lebih dari 1,5 g / m²), dacarbazine, dan streptozocin, atau kombinasi antrasiklin dan siklofosfamid dosis teratur. Obat kemoterapi emetogenik sedang termasuk azacitadine, bendamustine, carboplatin, crizotinib, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, epirubicin, ifosfamide, irinotecan, oxaliplatin, dan temozolomide. Obat emetogenik rendah termasuk bortezomib, capecitabine, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, erlotinib, etoposide, 5-fluorouracil, gemcitabine, hydroxyurea, lenalidomide, methotrexate, mitomycin, paclitaxel, pemetrexed, pomotecanide, dan topotecanide. Obat dengan risiko emesis minimal termasuk bevacizumab, bleomycin,

cetuximab, decitabine, panitumumab, rituximab, trastuzumab, dan vincristine.

Kemajuan besar telah terjadi dalam mengembangkan obat antiemetik yang efektif. Antagonis reseptor 5HT₃ termasuk alosetron, ondansetron, granisetron, dolasetron, dan palonosetron, serta tropisetron dan ramosetron (belum tersedia di Amerika Serikat). Ondansetron dapat diberikan secara intravena (8 mg atau 0,15 mg / kg) atau secara oral (24 mg satu kali sebelum kemoterapi emetogenik tinggi, 8 mg dua kali sehari untuk kemoterapi emetogenik sedang). Dosis 8 mg dapat diulang secara parenteral atau oral setiap 8 jam. Dosis granisetron adalah 1 mg atau 0,01 mg / kg secara intravena atau 1-2 mg secara oral. Kemanjuran 5HT₃-blocker ditingkatkan dengan menambahkan deksametason 10 mg sekali secara intravena, kemudian 4 mg secara oral atau intravena setiap 6 jam. Sebagai golongan obat, antagonis reseptor 5HT₃ berpotensi menyebabkan perubahan elektrokardiogram, termasuk perpanjangan interval QT.

Aprepitant, fosaprepitant, netupitant, dan rolapitant merupakan antagonis reseptor NK1. Aprepitant

diberikan sebagai dosis oral 125 mg diikuti dengan dosis 80 mg pada hari kedua dan ketiga bersama dengan antagonis reseptor 5HT₃ dan deksametason untuk meningkatkan efek perlindungan segera dan tertunda untuk kemoterapi yang sangat emetogenik. Fosaprepitant, formulasi prodrug ke aprepitant intravena, dapat diberikan dengan dosis 115 mg jika diikuti dengan aprepitant selama 2 hari atau dengan dosis 150 mg jika diberikan sendiri. NEPA adalah kapsul dosis tunggal yang terdiri dari kombinasi netupitant dan palonosetron. Rolapitant, antagonis reseptor NK1 selektif yang kuat, memiliki waktu paruh 7 hari; itu diberikan sebagai dosis oral satu kali 180 mg 1-2 jam sebelum dimulainya kemoterapi emetogenik moderat atau tinggi.

Untuk kemoterapi yang sangat emetogenik (misalnya, cisplatin), pasien harus ditawarkan rejimen empat obat (antagonis 5HT₃, deksametason, antagonis reseptor neurokinin-1, dan olanzapine), semua diberikan pada hari pertama (dan jika digunakan, aprepitant diberikan lagi pada hari kedua dan ketiga dengan dekadron dan olanzapine dilanjutkan pada hari 2-4. Untuk kemoterapi emetogenik sedang, rejimen standar termasuk

rejimen tiga obat (antagonis reseptor NK1, antagonis 5HT3, dan deksametason) atau dua obat kombinasi (antagonis 5HT3 dan deksametason). Palonosetron adalah penghambat 5HT3 yang disukai karena afinitasnya yang lebih besar untuk reseptor 5HT3 dan waktu paruhnya yang lebih lama. Untuk obat kemoterapi emetogenik rendah, satu agen seperti antagonis 5HT3 atau proklorperazin atau deksametason dapat diberikan. Proklorperazin dalam bentuk supositoria 25 mg dapat digunakan untuk pasien yang tidak dapat menelan obat oral. Obat lain yang membantu untuk mual dan muntah antisipatif atau refrakter adalah olanzapine, 10 mg diberikan secara oral sekali.

Pentingnya mengobati mual dan muntah yang dipicu kemoterapi dengan penuh harapan dan secara agresif dimulai dengan rangkaian pertama kemoterapi tidak dapat terlalu ditekankan. Pasien yang dirawat di klinik harus selalu diberikan antiemetik untuk digunakan di rumah dengan instruksi tertulis serta nomor kontak untuk meminta nasihat.

3. Toksisitas Gastrointestinal

Efek yang tidak diinginkan dari kemoterapi kanker termasuk kerusakan pada sel-sel tubuh yang lebih cepat tumbuh seperti lapisan mukosa dari mulut melalui saluran pencernaan. Gejala oral berkisar dari nyeri mulut ringan hingga ulserasi yang nyata. Tidak jarang, ulkus mulut akan menyebabkan infeksi kandida atau herpes simpleks. Selain menerima kemoterapi sitotoksik, faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan mucositis adalah kebersihan mulut yang buruk dan karies atau penyakit periodontal yang ada. Toksisitas pada saluran pencernaan biasanya bermanifestasi sebagai diare. Gejala gastrointestinal dapat berkisar dari gejala ringan pada feses yang longgar hingga diare yang mengancam jiwa yang menyebabkan dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit. Obat yang paling sering dikaitkan dengan penyebab mucositis di mulut dan saluran pencernaan adalah sitarabin, 5-fluorourasil, dan metotreksat.

Pasien yang menjalani pengobatan untuk kanker kepala dan leher dengan kemoterapi dan terapi radiasi secara bersamaan memiliki risiko yang sangat tinggi untuk mengembangkan mucositis yang parah.

Strategi pencegahan untuk mucositis mulut termasuk perawatan gigi sebelum perawatan, terutama untuk semua pasien kanker kepala dan leher dan pasien kanker dengan kebersihan gigi yang buruk yang akan menerima kemoterapi. Untuk pasien yang menerima 5-fluorouracil, tindakan sederhana seperti keripik es di mulut selama 30 menit selama infus dapat mengurangi kejadian dan tingkat keparahan mucositis. Setelah mucositis ditemukan, infeksi jamur yang tumpang tindih harus diobati dengan obat antijamur topikal (suspensi mulut nistatin oral, atau troch klotrimazol) atau terapi sistemik (flukonazol 100-400 mg per oral setiap hari). Infeksi herpes yang dicurigai dapat diobati dengan asiklovir (hingga 800 mg per oral lima kali sehari) atau valasiklovir (1 g per oral dua kali sehari). Mucositis juga dapat ditangani dengan obat kumur; penting juga untuk memberikan obat pereda nyeri yang memadai.

Strategi lain untuk pencegahan mucositis mulut termasuk penggunaan palifermin, penghambat faktor pertumbuhan keratinosit rekombinan. Profilaksis dengan palifermin intravena (60 mcg / kg / hari) untuk pasien

yang menerima kemoterapi dosis tinggi dapat mengurangi insidensi dan durasi mukositis (Tabel 39-13).

Diare paling banyak dikaitkan dengan 5-fluorouracil, capecitabine, dan irinotecan serta inhibitor tirosin kinase (dasatinib, imatinib, nilotinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib) dan penghambat faktor pertumbuhan epitel (cetuximab, erlotinib, panitumumab). Diare ringan sampai sedang dapat ditangani dengan obat antidiare oral (loperamide, awalnya 4 mg diikuti dengan 2 mg setiap 2-4 jam sampai pergerakan usus terbentuk). Kadang-kadang, diare berat akan menyebabkan dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit, dan cedera ginjal akut; pasien ini membutuhkan manajemen rawat inap dengan hidrasi intravena agresif dan penggantian elektrolit. Oktreotida, 100–150 mcg secara subkutan tiga kali sehari, dapat bermanfaat.

4. Toksisitas pada Kulit

Komplikasi dermatologis dari kemoterapi kanker dapat termasuk hiperpigmentasi (busulfan, hidroksiurea, liposomal doksorubisin), alopesia, fotosensitifitas, perubahan kuku, eritema akral, dan ruam umum. Eritema

akral (sindrom kaki tangan), paling sering dikaitkan dengan pemberian capecitabine, 5-fluorouracil, dan liposomal doxorubicin, bermanifestasi sebagai telapak tangan atau telapak kaki yang nyeri disertai eritema, berkembang menjadi lepuh, deskuamasi, dan ulserasi dalam bentuk terburuknya. Strategi untuk pencegahan eritema akral termasuk piridoksin oral, 200 mg setiap hari, dan menerapkan kompres dingin ke ekstremitas selama pemberian kemoterapi. Agen yang menargetkan jalur faktor pertumbuhan epidermal dapat menyebabkan ruam seperti jerawat; perkembangan ruam dapat mengidentifikasi mereka yang akan merespons obat tersebut. Penghambat jalur tirosin kinase juga dikaitkan dengan insiden komplikasi dermatologis yang tinggi, seperti ruam dan eritema akral.

5. Toksisitas Spesifik Obat Lain-lain

Toksisitas obat individu dirangkum dalam Tabel 39–3 dan 39–13; namun, beberapa dari toksisitas ini memerlukan perhatian tambahan, karena terjadi dengan agen yang sering diberikan, dan tindakan khusus sering diindikasikan.

A. Sistitis Hemoragik yang Diinduksi oleh Siklofosfamid atau Ifosfamid

Pasien yang menerima siklofosfamid harus mempertahankan asupan cairan yang tinggi sebelum dan setelah pemberian obat dan disarankan untuk sering mengosongkan kandung kemihnya. Gejala awal yang menunjukkan toksisitas kandung kemih termasuk disuria dan peningkatan frekuensi buang air kecil. Jika hematuria mikroskopis berkembang, disarankan untuk menghentikan obat sementara atau beralih ke agen alkilasi yang berbeda, untuk meningkatkan asupan cairan, dan memberikan analgesik urin seperti phenazopyridine. Agen penetral, mesna, dapat digunakan untuk pasien yang mengalami sistitis. Dengan sistitis berat, segmen besar mukosa kandung kemih dapat terlepas, mengakibatkan gross hematuria yang berkepanjangan. Pasien seperti itu harus diamati untuk tanda-tanda obstruksi kemih dan mungkin memerlukan sistoskopi untuk menghilangkan gumpalan darah yang menghalangi. Ifosfamid analog siklofosfamid dapat menyebabkan sistitis hemoragik yang parah bila digunakan sendiri. Namun, bila penggunaannya

diikuti dengan serangkaian dosis agen penetral mesna, toksisitas kandung kemih dapat dicegah (Tabel 39-13).

B. Neuropati Akibat Alkaloid Vinca dan Kemoterapi Lainnya

Neuropati disebabkan oleh sejumlah obat kemoterapi yang berbeda, yang paling umum adalah vincristine. Neuropati perifer dapat berupa sensorik, motorik, otonom, atau kombinasi dari jenis-jenis ini. Dalam bentuknya yang paling ringan, terdiri dari parestesia jari tangan dan kaki. Kadang-kadang, nyeri rahang atau tenggorokan akut dapat berkembang sebagai bentuk neuralgia trigeminal atau glossopharyngeal. Dengan terapi vinkristin lanjutan, parestesia meluas ke sendi interphalangeal proksimal, hiporefleksia muncul di ekstremitas bawah, dan kelemahan yang signifikan dapat berkembang. Obat lain dalam golongan alkaloid vinca serta obat taksa (docetaxel dan paclitaxel) dan agen untuk mengobati myeloma (bortezomib dan thalidomide) menyebabkan toksisitas yang serupa. Kehadiran gejala neurologis itu sendiri bukanlah alasan untuk menghentikan terapi; keparahan gejala harus diimbangi

dengan tujuan terapi. Biasanya, perkembangan parestesia sedang sampai parah atau gangguan motorik menyebabkan keputusan untuk menghentikan penggunaan obat.

Sembelit adalah gejala neuropati otonom yang paling umum terjadi terkait dengan alkaloid vinca. Pasien yang menerima obat ini harus mulai dengan obat katarsis ringan dan obat lain (Tabel 15–4); jika tidak, impaksi parah bisa terjadi akibat usus atonik. Keterlibatan otonom yang lebih serius dapat menyebabkan obstruksi usus akut dengan tanda-tanda yang tidak dapat dibedakan dengan tanda abdomen akut. Neuropati kandung kemih jarang terjadi tetapi bisa parah. Kedua komplikasi ini merupakan kontraindikasi mutlak untuk melanjutkan terapi vincristine.

C. Toksisitas Metotreksat

Methotrexate, antagonis folat, adalah komponen rejimen yang umum digunakan untuk mengobati pasien dengan penyakit leptomeningeal, leukemia limfoblastik akut, dan sarkoma. Methotrexate hampir seluruhnya dieliminasi oleh ginjal. Toksisitas metotreksat

mempengaruhi sel dengan pergantian yang cepat, termasuk sumsum tulang dan mukosa yang mengakibatkan myelosuppression dan mukositis. Metotreksat juga dapat merusak hati dan ginjal yang bermanifestasi sebagai peningkatan enzim hati serum dan kreatinin. Metotreksat dosis tinggi, biasanya didefinisikan sebagai dosis 500 mg / m² atau lebih yang diberikan selama 4–36 jam, akan mematikan tanpa “penyelamatan” jaringan normal. Leucovorin, suatu bentuk folat, akan membalikkan efek toksik metotreksat dan diberikan sampai kadar metotreksat serum berada dalam kisaran yang aman (kurang dari 0,05 mmol / L). Metotreksat dan leucovorin dosis tinggi harus diberikan secara tepat sesuai dengan protokol karena penyimpangan waktu pengiriman metotreksat atau keterlambatan penyelamatan dapat mengakibatkan kematian. Dosis yang lebih rendah dari metotreksat dapat menjadi masalah pada pasien dengan penyakit ginjal yang tidak dapat membersihkan obat secara normal atau pada pasien dengan efusi di mana obat tersebut mendistribusikan dirinya sendiri dan bocor terus menerus, mengekspos jaringan normal ke obat tersebut.

Pada pasien dengan penyakit ginjal atau efusi, diperlukan penyelamatan berkepanjangan dengan leucovorin.

Pemberian hidrasi yang banyak dan muatan bikarbonat dapat membantu mencegah kristalisasi metotreksat dosis tinggi di epitel tubulus ginjal dan akibatnya nefrotoksisitas. Pemantauan harian kreatinin serum adalah wajib. Jika memungkinkan, obat yang mengganggu ekskresi metotreksat, seperti aspirin, obat antiinflamasi nonsteroid, amiodaron, omeprazol, penisilin, fenitoin, dan sulfa, harus dihentikan sebelum pemberian metotreksat.

D. Kardi toksisitas dari Anthracyclines dan Kemoterapi Lainnya

Sejumlah obat kemoterapi kanker dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular termasuk obat tradisional seperti antrasiklin serta agen target baru. Obat antrasiklin, termasuk doksorubisin, daunomisin, epirubisin, dan idarubisin, dapat menghasilkan toksisitas jantung akut (selama pemberian), subakut (hari ke bulan setelah pemberian), dan tertunda (tahun setelah pemberian). Komplikasi yang paling ditakuti adalah

perkembangan gagal jantung yang tertunda. Faktor risiko untuk toksisitas yang melemahkan ini termasuk dosis kumulatif antrasiklin, usia di atas 70 tahun, iradiasi dada sebelumnya atau bersamaan, penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya, dan pemberian bersamaan obat kemoterapi seperti trastuzumab. Masalah terbesar dengan dokсорubisin karena merupakan antrasiklin yang paling sering diberikan karena peran utamanya dalam pengobatan limfoma, sarkoma, kanker payudara, dan tumor padat tertentu lainnya. Pasien yang menerima antrasiklin harus menjalani penilaian fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF). Jika LVEF lebih besar dari 50%, antrasiklin dapat diberikan; jika LVEF kurang dari 30%, obat ini tidak boleh diberikan. Untuk pasien dengan nilai menengah, antrasiklin dapat diberikan secara hati-hati, jika perlu, pada dosis yang lebih rendah dengan pemantauan LVEF antar dosis. Secara umum, pasien sebaiknya tidak menerima dosis lebih dari 450 mg / m²; dosis harus lebih rendah jika radioterapi dada sebelumnya telah diberikan. Sayangnya, toksisitas mungkin tidak dapat diubah dan seringkali berakibat fatal pada tingkat dosis total di atas 550 mg / m². Pada dosis yang lebih

rendah (misalnya 350 mg / m²), gejala dan tanda gagal jantung umumnya merespon dengan baik terhadap terapi medis dan penghentian antrasiklin. Doksorubisin dan daunomisin telah diformulasikan sebagai produk liposomal; obat ini, disetujui untuk digunakan pada pasien dengan sarkoma Kaposi dan kadang-kadang pada kanker lain sebagai pengganti antrasiklin konvensional, tampaknya memiliki potensi yang lebih kecil untuk toksisitas jantung.

Karena mekanisme molekuler untuk kanker semakin dijelaskan, terapi telah dikembangkan yang menargetkan mekanisme ini dengan lebih baik. Terapi yang menargetkan jalur onkogenik termasuk (1) penghambat HER2 (lapatinib, pertuzumab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine); (2) Penghambat jalur pensinyalan VEGF (afilbercept, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, ramucirumab, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib); (3) inhibitor tirosin kinase multitarget (dasatinib, nilotinib, ponatinib); (4) penghambat proteasom (bortezomib, carfilzomib); dan (5) penghambat pos pemeriksaan imun (atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab,

pembrolizumab). Banyak jalur yang ditargetkan oleh obat-obatan ini memiliki jalur biologis yang sama di jaringan jantung. Kejadian jantung yang tidak diinginkan semakin banyak dilaporkan dengan agen ini, termasuk aritmia, iskemia jantung, miokarditis, trombosis, dan gagal jantung. Penting untuk secara hati-hati memantau pasien yang menggunakan obat ini dan secara agresif mengelola faktor risiko jantung yang dapat dimodifikasi (merokok, hiperlipidemia, diabetes melitus, gaya hidup menetap).

E. Nefrotoksisitas dan Neurotoksisitas Cisplatin

Cisplatin efektif dalam mengobati kanker testis, kandung kemih, kepala dan leher, paru-paru, dan ovarium. Dengan cisplatin, efek samping yang serius dari nefrotoksisitas dan neurotoksisitas harus diantisipasi dan ditangani secara agresif. Pasien harus terhidrasi dengan baik sebelum, selama, dan setelah pemberian cisplatin. Fungsi ginjal dan elektrolit harus dipantau. Kadar magnesium serum, kalium, dan natrium yang rendah dapat berkembang. Neurotoksisitas biasanya dimanifestasikan sebagai neuropati perifer tipe sensorimotor campuran dan

mungkin berhubungan dengan parestesia yang nyeri. Perkembangan neuropati biasanya terjadi setelah dosis kumulatif 300 mg / m². Ototoksisitas adalah manifestasi neurotoksisitas yang berpotensi serius dan dapat berkembang menjadi tuli. Analog platina generasi kedua, karboplatin, adalah non-nefrotoksik, meskipun bersifat mielosupresif. Dalam keadaan penyakit ginjal atau neuropati yang sudah ada sebelumnya, karboplatin kadang-kadang diganti dengan cisplatin.

F. Toksisitas Bleomycin

Lihat teks online di www.accessmedicine.com/cmdt.

PROGNOSIS

Pasien yang menerima kemoterapi untuk tujuan penyembuhan akan sering mentolerir efek samping jika tahu bahwa pengobatan dapat memberantas kanker mereka. Pasien yang menerima terapi paliatif seringkali memiliki terapi yang disesuaikan untuk meningkatkan kualitas hidup sambil meminimalkan efek samping utama. Tanda penting dari perbaikan klinis adalah kesejahteraan umum pasien. Meskipun kesejahteraan

umum adalah kombinasi dari faktor subjektif (mungkin sebagian karena efek plasebo) dan faktor obyektif, namun hal itu berfungsi sebagai tanda perbaikan klinis bersama dengan peningkatan nafsu makan dan penambahan berat badan serta peningkatan "status kinerja" (misalnya, rawat jalan dibandingkan terbaring di tempat tidur). Evaluasi faktor-faktor seperti status aktivitas memungkinkan dokter untuk menilai apakah efek bersih dari kemoterapi adalah peringanan klinis yang bermanfaat (lihat Bab 5).

Babiker HM et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: a review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jun;126:186–200. [PMID: 29759560]

Hesketh PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3240–61. [PMID: 28759346]