

777
MAR
e

@.1

**5 FU SEBAGAI REGIMEN TUNGGAL
TERAPI ADJUVAN PADA ADENO CA KOLOREKTAL**

HASIL TERAPI PADA STADIUM AWAL DAN LANJUT



IRAWAN EKOBOEDJO MARGONO

No. CHS : 8761

NIM : G.012.94.0924

Pembimbing

Dr. ANDY MALEACHI, Sp.BD.


**BAGIAN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2000

TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI

Semarang, April 2000

Pembimbing



Dr. Andy Maleachi, Sp.BD.

NIP. 130 345 749

Menyetujui

Ketua Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

Dr. Sidharta Darsojono, Sp.BU.

NIP. 130 757 421

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadlirat Allah SWT, hanya karena rahmat dan hidayah-Nya kami mampu menyelesaikan tugas penulisan Karya Tulis Akhir dalam upaya memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis I dalam bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, walaupun kami telah berusaha semaksimal mungkin. Hal ini semata-mata karena ketidakmampuan kami, namun karena dorongan keluarga, teman-teman dan bimbingan dari Guru-guru kami sehingga tulisan ini dapat terwujud dengan memberikan kebanggaan bagi kami.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada ;

1. Prof. Dr. H. Heyder bin Heyder (Alm) selaku sesepuh Bagian Bedah yang patut kami suritauladani.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
3. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf, yang telah memberikan kesempatan dan kerjasama yang baik selama menjalani pendidikan.
4. Dr. H. Abdul Wahab FICS. SpBO, selaku Ketua Bagian Bedah FK UNDIP/Kepala SMF Bedah RSDK Semarang yang telah berkenan memberikan bimbingan dan arahan selama menempuh pendidikan.
5. Dr. Sidharta Darsojono SpBU selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah yang telah dengan susah payah mendidik kami .
6. Dr Andy Maleachi SpBD selaku pembimbing langsung dalam penulisan Karya Tulis ini.
7. Guru-guru kami dibagian Bedah FK UNDIP yang sangat kami hormati; Dr. F Sutoko SpBP, Dr R Saleh Mangunsudirdjo FICS. SpBO,

Dr Darsito SpBD, Dr Rudy Yuwana SpBU, Dr H Rifki Muslim SpBU, Dr H Abdul Wahab FICS SpBO, Dr Andy Maleachi SpBD, Prof. DR. Dr Faik Heyder SpBTV, Prof. DR. Dr I Riwanto SpBD, Dr Djoko Handojo Sp BOnk , Dr Yulianto Suwardi SpBA, Dr Sidharta Darsojono SpBU, Dr. H Subiyanto Sp Bonk, Dr Karsono Mertowidjojo SpBP, Dr Johny Sjoeib SpBD, Dr Bambang Sutedjo FICS. SpBO, Dr Ardy Santosa SpBU, Dr Artisto Putro SpBOnk (alm), Dr M Mulyono SpBD, Dr Sahal Fatah SpBTV.

8. Rekan-rekan Residen PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP atas kerja samanya dalam suka dan duka.
9. Bapakku R.Soedomo (Almarhum) dan Ibuku RA.Soekreslien, dengan kasih sayangmu telah mengantar kami mengenal kehidupan, teriring doa dan sujud sungkem kami haturkan.
10. Bapak-Ibu mertua Kol.TNI (purn.) Djamhari atas segala bimbingan dan doa restunya, sujud sungkem kami haturkan.
11. Istri dan anak-anakku Drg.Tri Suli, Igor Rizkia Syahputra dan Nabella Des Kaulika atas segala pengorbanan dan kesetiaannya.
12. Saudara saudaraku atas segala dukungan dan pengorbanannya.

Semoga Allah SWT selalu berkenan memberikan rahmat dan hidayahnya kepada kita semua, amin.

Semarang, April 2000

Penulis

DAFTAR ISI

Judul	i
Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iv
Daftar isi	1
BAB I PENDAHULUAN	1
Latar belakang masalah	1
Rumusan masalah	3
Tujuan dan manfaat penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Adeno karsinoma kolorektal	4
a. Insidensi dan kelangsungan hidup	4
b. Stadium tumor	5
c. Derajat keganasan	6
d. Komplikasi	6
e. Terapi	7
f. Prognosis	8
B. Dasar-dasar genetika kanker	9
C. Informasi genetik yang berhubungan dengan proliferasi sel	9
D. Terapi medik kanker yang rasional	10
E. Khemoterapi adjuvan	13
F. 5 Fluorourasil	14
a. Penggolongan dan indikasi	14
b. Farmakologi	14
c. Takaran dan cara pemberian	14
d. Efek samping	15
G. Leucovorin	15
H. Pemantauan hasil terapi	16
BAB III KERANGKA TEORI	17

BAB IV METODE PENELITIAN	18
A. Desain	18
B. Tempat dan waktu	18
C. Subyek penelitian	18
D. Besar sampel	18
E. Alur penelitian	19
F. Cara kerja	20
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	21
1. Analisa sampel	22
2. Karakteristik hasil penelitian	22
3. Pembahasan	26
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	31

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Sampai saat ini adenokarsinoma kolorektal masih menjadi masalah baik di negara maju maupun negara berkembang. Hal ini disebabkan karena insidensi dan mortalitasnya yang tinggi. Di Amerika 1992, ditemukan 155.000 kasus dengan angka mortalitas 40 %. Angka ini menempati urutan ketiga setelah keganasan paru dan payudara pada wanita dan setelah keganasan paru dan prostat pada pria.⁽¹⁾ Sedang data yang ada di Indonesia menempati urutan kelima setelah keganasan cervix uteri, payudara, kelenjar limfe dan kulit⁽²⁾.

Tindakan bedah pada adenokarsinoma kolorektal masih merupakan pilihan utama walaupun dengan hasil yang sangat bervariasi dan sangat tergantung dari stadiumnya. Gaslin dkk⁽³⁾ mendapatkan angka kambuh 0 % pada Duke A, 17 % pada Duke B dan 63 % pada Duke C. Galloway dkk⁽⁴⁾ yang meneliti kurabilitas pembedahan pada karsinoma rektum mendapatkan angka 71 % - 93 % kurabel bila tidak disertai pembesaran kelenjar getah bening dan 29 % - 41 % kurabel bila disertai pembesaran getah bening.

Banyak peneliti yang mencari faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan terapi dengan indikator angka bertahan hidup 5 tahun. Minton⁽⁵⁾ mendapatkan 3 faktor penting yaitu stadium, derajat keganasan dan pengelolaan pre & paska bedah. Riwanto⁽⁶⁾ mengatakan bahwa stadium tumor, derajat keganasan, pemakaian 5 FU, dan faktor penyulit yang berupa obstruksi, panas paska bedah dan transfusi, berpengaruh secara bermakna terhadap angka bertahan hidup 5 tahun penderita adenokarsinoma kolorektal.

Pemakaian 5 FU regimen tunggal sebagai terapi adjuvan pada adenokarsinoma kolorektal masih terdapat kontroversi. Banyak peneliti yang mengkombinasikan dengan regimen lain, dalam rangka meningkatkan kualitas terapi antara lain dengan leucovorin⁽⁷⁾, methotrexate dan cyclophosphamide, floxuridine, vincristine dan lomustine⁽⁸⁾.

Beberapa peneliti dari beberapa negara mendapatkan angka median survival yang tidak jauh berbeda pada penggunaan regimen 5 FU + Leucovorin yaitu antara 9,3 bulan - 13,1 bulan. Hasil tersebut selengkapnya sebagai berikut ⁽¹⁰⁾ :

Studi	Kasus	Median survival
Poon, '91 (Mato clinic)	153	12,7 bulan
Borner, '92 (Switzerland)	30	13,1 bulan
Buroker, '94 (Mayo clinic)	183	9,3 bulan
Scheithaver, '94 (Australia)	68	12,6 bulan
Vasecchi, '95 (Italy)	164	10 bulan
Seitz, 1996 (Europe)	212	10,5 bulan

Pemberian terapi adjuvan yang selama ini dikenal, mengikuti azas efektif, aman dan terbeli. Soebandiri ⁽⁹⁾ membedakan status sitostatika pada keganasan. Pada kasus operabel, sitostatika berkapasitas sebagai terapi adjuvan dan pada kasus non operabel sebagai terapi utama.

Sampai saat ini di RSDK masih memberikan 5 FU regimen tunggal sebagai standar terapi adjuvan, dengan monitor kadar CEA darah. Hoyaranda ⁽¹¹⁾ mengatakan bahwa pembedahan yang berhasil akan menurunkan kadar CEA darah secara drastis, dan berlanjut pada garis yang relatif mendatar apabila karsinoma berhasil dikendalikan. Stabb dkk ⁽¹²⁾ menghubungkan kenaikan kadar CEA darah paska pembedahan dengan kekambuhan. Kekambuhan lokal terjadi pada kenaikan kadar CEA darah $< 0,17$ ng/ml/10 hari dan metastase jauh terjadi pada kenaikan kadar CEA darah $> 2,2$ ng/ml/10 hari.

Balch dkk ⁽¹³⁾ mengatakan bahwa hasil terapi pada penggunaan sitostatika sebagai terapi adjuvan, akan sangat dipengaruhi oleh jumlah sel ganas yang ada. Evaluasi hasil terapi yang berhubungan dengan penggunaan regimen tunggal tersebut belum pernah dilakukan di RSDK, sehingga penggunaan regimen baru sebagai kombinasi yang sudah pasti akan menambah beban, belum dibakukan. Berdasarkan hal tersebut di atas, akan dilakukan evaluasi hasil terapi pada penggunaan 5 FU sebagai regimen

tunggal, baik pada stadium awal maupun lanjut. Bila ternyata hasil evaluasi menunjukkan adanya perbedaan (secara historis) yang bermakna antara hasil terapi pada penggunaan regimen tunggal dengan kombinasi maka perlu dipikirkan penggunaan regimen lain yang dapat saling mendukung sebagai kombinasi. Akan tetapi bila sebaliknya yang terjadi, dimana tidak terdapat perbedaan secara historis yang bermakna, maka tentunya penggunaan regimen tunggal yang selama ini digunakan di RSDK tidak perlu ada perubahan.

Meskipun penelitian ini hanya merupakan perbandingan secara historis, dengan variabel pengganggu yang relatif besar, tentunya tetap dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

B. Rumusan masalah

Dari latar belakang masalah di atas, didapatkan suatu rumusan masalah :
Bagaimana hasil terapi setelah pemberian terapi adjuvan 5 FU sebagai regimen tunggal pada adenokarsinoma kolorektal baik stadium awal maupun stadium lanjut di bagian Bedah RSDK Semarang.

C. Tujuan dan manfaat penelitian

Tujuan Mendapatkan data mengenai hasil terapi pada penggunaan 5 FU sebagai regimen tunggal pada adenokarsinoma kolorektal baik stadium awal maupun stadium lanjut di RSDK Semarang, untuk diperbandingkan secara historis dengan hasil terapi pada penggunaan regimen kombinasi pada stadium yang sama.

Manfaat Bila terbukti pemakaian regimen kombinasi memberikan hasil terapi yang lebih baik dibandingkan dengan pemakaian regimen tunggal 5 FU, maka perlu dipikirkan pemakaian regimen kombinasi pada kasus-kasus yang dirawat di RSDK Semarang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Adeno karsinoma kolorektal

a. Insidensi dan kelangsungan hidup

Dalam populasi secara umum, insidensi karsinoma kolorektal mulai meningkat secara bermakna setelah usia 40 tahun & meningkat tiap dasawarsa setelah itu, sampai mencapai puncaknya pada usia 75 tahun. Hal ini akibat kerja materi karsinogenik pada sel kolorektal sesuai dengan peningkatan periode. Risiko terjadinya kira-kira sama pada pria dan wanita usia di atas 40 tahun & bila kanker kolorektal muncul sebelum usia 40 tahun, maka biasanya terjadi bersama sejumlah faktor risiko lain, terutama faktor familial⁽¹⁴⁾.

Keluarga dengan insiden karsinoma yang tinggi di tempat lain, seperti endometrium, ovarium, payudara akan mempunyai risiko keganasan lebih dari normal. Disamping itu, risiko spesifik kanker kolorektal yang mempunyai riwayat kanker kolorektal, akan mempunyai angka insidensi 3 x lebih besar dari normal. Penderita yang mempunyai riwayat keluarga, maka proses mulainya kanker 5-10 tahun lebih dini dibanding usia insiden normal.⁽¹⁴⁾

Usia lanjut bukan penentu utama kelangsungan hidup setelah reseksi kanker kolorektal. Blick & Enker melaporkan angka kelangsungan hidup 57 % pada penderita dengan usia di atas 70 tahun setelah tindakan operasi, dibandingkan dengan 61 % pada penderita dengan usia kurang dari 70 tahun.⁽¹⁴⁾

Usia rata-rata bagi diagnosa kanker kolorektal dikatakan antara 67-69 tahun, walaupun pada perkembangannya menggambarkan usia median mulainya lebih rendah. Dikatakan pula bahwa kanker kolorektal pada usia muda merupakan penyakit yang lebih buruk dibandingkan pada usia tua.⁽¹⁴⁾

Proses penyebaran karsinoma kolorektal mulai berkembang pada mukosa dan tumbuh sambil menembus dinding dan meluas secara sirkuler ke distal dan proksimal. Di daerah rektum, penyebaran ke arah anal jarang melebihi 2 sentimeter. Penyebaran perkontinuitatum dengan cara menembus jaringan sekitar atau organ sekitar.

Penyebaran limfogen terjadi ke kelenjar parakolika, mesenterium & paraaorta. Penyebaran hematogen terutama ke hati. Penyebaran peritoneal mengakibatkan peritonitis karsinomatosa.⁽¹⁶⁾

b. Stadium tumor

Stadium penyakit pada adenokarsinoma kolorektal berdasarkan gambaran histologis yang banyak dipakai adalah klasifikasi menurut Dukes. Klasifikasi Dukes dibagi berdasarkan dalamnya infiltrasi karsinoma pada dinding usus. Pada stadium dimana belum mengenai kelenjar getah bening jauh, masih dikatakan sebagai stadium awal. Tapi bila kelenjar getah bening jauh sudah terkena, apalagi sudah terjadi metastase jauh dikatakan sebagai stadium lanjut.

Klasifikasi menurut Dukes :

Dukes	Dalamnya infiltrasi
A	Terbatas pada mukosa dinding usus
B	Telah menembus muskularis mukosa
C	Pembesaran kelenjar getah bening
• 1	Beberapa kelenjar getah bening dekat tumor primer
• 2	Mengenai kelenjar getah bening jauh
D	Metastase jauh

Berbagai faktor histopatologi dapat mempengaruhi prognosis penderita. Lesi bentuk anuler yang menyempitkan lumen usus akan menyebabkan pemendekan kelangsungan hidup dibandingkan dengan lesi yang hanya melibatkan sebagian dinding usus. Demikian juga kelangsungan hidup 5 tahun pada bentuk tumor yang menonjol hampir 2 x lebih panjang dibandingkan tumor yang tumbuh infiltratif.

Pada umumnya ukuran tumor kurang dapat digunakan sebagai patokan kelangsungan hidup dibandingkan dengan metastasis ke kelenjar getah bening. Sedangkan lokasi tumor mempunyai makna yang bervariasi, walaupun umumnya

dianggap bahwa yang terdapat di kolon kanan mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan yang terdapat di kolon kiri.⁽¹⁴⁾

c. Derajat keganasan

Gambaran histologi yang berhubungan dengan prognosis mencakup tingkat tumor, infiltrasi ke kelenjar limfe, vaskuler serta perineural serta ada/ tidaknya respon peradangan. Infiltrasi tumor oleh eosinofil dapat menunjukkan tanda prognostik yang baik. Dalam tingkat histologi seperti dalam sistem Broders, kebanyakan peneliti menggunakan sistim pemberian angka 1 s/d 4, dengan angka yang lebih besar menunjukkan bahwa tumor kurang berdiferensiasi. Istilah yang sudah dimodifikasi yang menggambarkan tingkat diferensiasi sel adalah diferensiasi baik, sedang & buruk.

Pada derajat keganasan yang tinggi, maka angka bertahan hidup 49 bulan 21,7 %; derajat keganasan sedang dan rendah untuk 60 bulan 58,9 % dan perbedaan ini sangat bermakna dengan $p < 001$.⁽⁶⁾ Derajat diferensiasi sel dinyatakan dalam G1 (diferensiasi baik), G2 (diferensiasi sedang), G3 (diferensiasi jelek) dan G4 (anaplastik)

d. Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi dan mempengaruhi prognosa adalah obstruksi dan perforasi.⁽¹⁴⁾ Riwanto dkk.⁽⁶⁾ mengatakan bahwa kasus dengan komplikasi obstruksi mempunyai prognosa yang lebih jelek dibandingkan dengan tanpa obstruksi. Hal ini sebagai akibat meningkatnya aliran limfe, sehingga akan memberikan kemungkinan kenaikan penyebaran tumor.

Obstruksi usus terjadi pada 8 % - 23 % dari keganasan kolorektal. Dari 124 penderita dengan obstruksi yang dioperasi, mortalitas keseluruhan mencapai 15 % dan angka komplikasi paska bedah lebih tinggi dibandingkan dengan penderita yang dilakukan tindakan secara elektif. Dapat dilihat disini bahwa faktor penting yang berpengaruh terhadap kelangsungan hidup setelah operasi gawat darurat adalah stadium patologi sewaktu pertama kali diperiksa.⁽¹⁴⁾

Adanya perforasi disamping obstruksi akan meningkatkan mortalitas. Glenn & Mc Shery melaporkan mortalitas operasi sebesar 31 % dan angka kelangsungan hidup 5 tahun 7 % dari 29 penderita yang mengalami obstruksi dan perforasi. Cowder & Cohn melaporkan bahwa 42 % penderita dengan perforasi proksimal pada kolon yang mengalami obstruksi akan meninggal.⁽¹⁴⁾

Penatalaksanaan bedah tradisional untuk obstruksi adalah diversifikasi proksimal, yang diikuti oleh reseksi. Ketidakpuasan sekostomi & angka mortalitas yang lebih tinggi pada obstruksi sisi kanan. Hal ini disebabkan karena dindingnya yang relatif lebih tipis sehingga akan menyebabkan lebih besarnya derajat distensi, iskemi dan perforasi. Field & Wells membandingkan kelangsungan hidup yang disesuaikan dengan usia dalam 22 reseksi primer bagi kasus obstruksi dengan 28 penderita yang menjalani reseksi bertahap. Kelompok ini serupa dalam diferensiasi tumor dan stadium Dukes. Ternyata kelangsungan hidup secara bermakna lebih baik pada kelompok yang menjalani reseksi primer.⁽¹⁴⁾

e. Terapi

Penatalaksanaan kanker kolorektal hampir hanya bersifat bedah. Perbaikan progresif dalam ketrampilan bedah, sifat agresif serta persiapan dan dukungan pada penderita akan meningkatkan operabilitas dan resektabilitas, serta menurunkan angka mortalitas bedah. Pada perkembangannya resektabilitas mendekati 90 % dan mortalitas berkisar 2 - 10 %. Seperti pada semua penerapan bedah bagi keganasan, kunci penentu keberhasilan adalah derajat penyebaran penyakit pada waktu operasi. Ringkasan pengalaman lebih dari 100 kelompok oleh End Result Group menunjukkan bahwa sekitar 25 % kanker kolorektal mempunyai metastase jauh, 40 % terlokalisir pada dinding usus & 35 % telah menyebar ke kelenjar limfe. Karena distribusi ini tetap relatif konstan, maka hanya terdapat sedikit perubahan dalam kelangsungan hidup relatif setelah operasi dalam 2 dasawarsa terakhir di Amerika Serikat. Akan tetapi pada masing-masing penderita, harus diterapkan kebijaksanaan teknik yang tepat yang membawa kemungkinan terbesar untuk sembuh atau paliasi terlama dan yang paling memuaskan.^(14,18)

f. Prognosis

Prognosa adenokarsinoma kolorektal sering dinyatakan dalam prosentase penderita yang bertahan hidup dalam 5 tahun (5 years survival). Minton ⁽⁵⁾ mencatat 3 faktor penting yang berperan terhadap keberhasilan terapi jangka panjang :

1. Stadium tumor
2. Derajat keganasan
3. Pengelolaan pre dan paska bedah yang diteliti, yang meliputi persiapan pembedahan, pengangkatan tumor primer & penyebarannya seradikal mungkin sejauh masih aman, pemberian terapi adjuvan paska bedah.

Faktor lain yang ikut berperan adalah umur, jenis kelamin, keluhan, lokasi tumor, ada tidaknya komplikasi seperti obstruksi atau perforasi. Riwanto dkk⁽⁶⁾ menyertakan stadium tumor, derajat histologis, obstruksi, panas paska bedah, transfusi dan pemberian 5 FU paska bedah merupakan faktor yang berpengaruh secara bermakna terhadap angka bertahan hidup 5 tahun penderita adeno karsinoma kolorektal.

Faktor terpenting terhadap prognosis penderita kanker kolorektal adalah stadium penyakit, dan setelah itu faktor lain yang juga penting adalah tingkat keganasan sel tumor. Untuk tumor yang terbatas pada dinding usus tanpa penyebaran, angka kelangsungan bertahan hidup 5 tahun adalah 80 %, yang menembus dinding tanpa penyebaran 75 %, dengan penyebaran kelenjar 32 %, dan metastase jauh 1 %. Bila disertai diferensiasi sel yang jelek, prognosinya akan menjadi semakin jelek.^(14,17)

Zinkin dkk. mendapatkan angka kelangsungan hidup untuk 5 tahun masing-masing stadium yaitu 81,2 % untuk Duke A, 64 % untuk Duke B, 28 % untuk Duke C dan 14,3 % untuk Duke D, disamping itu, dalam penelitiannya terhadap 20.193 penderita yang dilakukan oleh American Colege of Surgeon dalam rangka membedakan angka kelangsung hidup 5 tahun pada masing-masing tingkat histologis sel, didapatkan 57 % untuk diferensiasi baik, 54 % untuk diferensiasi sedang dan 35 % untuk diferensiasi buruk.⁽¹⁴⁾

B. Dasar-dasar genetika kanker

Pada dasarnya, keganasan merupakan penyakit DNA. Adanya kerusakan atau perubahan tersebut dapat disebabkan berbagai faktor ekstrinsik (virus, bahan kimia, radiasi ion, ultra violet), ataupun faktor instrinsik yang diturunkan. DNA merupakan struktur yang berada di dalam inti sel yang sering menjadi target dari berbagai bahan karsinogenik, dan kanker akan muncul sebagai akibat dari rusaknya/ adanya perubahan DNA. Beberapa hasil penelitian tampak menunjang adanya teori kerusakan/ perubahan DNA dengan terjadinya kanker, antara lain :

1. Terdapatnya jenis kanker yang jarang dijumpai, tetapi mempunyai hubungan herediter yang kuat.
2. Tinginya jenis tertentu pada individu yang mempunyai gangguan yang bersifat herediter di dalam kemampuan mereka untuk melakukan repair pada kerusakan DNA.
3. Terjadinya perubahan yang jelas pada beberapa kromosom pada jenis-jenis kanker tertentu.
4. Adanya beberapa genes (oncogenes) yang dapat merubah sel normal menjadi sel kanker.
5. Adanya beberapa jenis genes (tumor supresor genes) yang jika menghilang/ mengalami mutasi dapat menimbulkan transformasi sel normal menjadi sel kanker. Adanya gangguan keseimbangan antara aktivasi oncogenes dan aktifitas tumor supresor genes inilah kemudian menimbulkan terjadinya mutasi sel menjadi sel kanker.⁽²⁴⁾

C. Informasi genetik yang berhubungan dengan proliferasi sel.

DNA membawa informasi untuk sintesa protein yang penting agar sel tersebut berfungsi. Kode untuk informasi ini terdiri dari 4 bagian nukleotidase base yaitu : guanine, adenine, thynine, dan cytocine (G,A,T,C). Setiap nucleotide base ini terikat pada gula deoksiribose dan dihubungkan satu dengan lainnya dengan fosfat, sehingga akan terbentuk ikatan rangkai panjang yang berupa sekuens nukleotide base, dan bersifat ganda sehingga disebut double helix. Masing-masing senyawa A-T dan G-T, disebut sebagai nukleotide base repair, sedangkan yang disebut sebagai gene adalah

suatu sekuens yang komplit dari rantai DNA yang dapat memproduksi satu jenis protein. Untuk dapat memproduksi protein, biasanya rantai DNA akan terbuka dan akan terjadi peng-copy-an dari gene dalam bentuk mesengers ribonucleic acid (mRNA). Molekul gula dalam ikatan ini adalah ribose (bukan dioksirose) dan sebagai ribonucleotide base tambahan adalah uracil, sebagai pengganti dari thymine dan tidak membentuk dobel helix.⁽²⁴⁾

Informasi yang tersimpan dalam DNA harus dikonversi di dalam struktur polipeptid yang spesifik (gene product), untuk dapat memberi instruksi pada sel berproliferasi. Dalam hal ini DNA tidak langsung berkerja memproduksi gene-product, akan tetapi melalui mRNA. Asam amino akan terikat pada urutan seperti yang telah ditentukan oleh nucleotide dari mRNA, dan selanjutnya dengan bantuan jenis RNA yang lain (transfer RNA/ tRNA), masing-masing asam amino akan dibentuk.

Perubahan-perubahan rantai nucleotide base rantai DNA inilah yang akan menimbulkan perubahan sel generasi berikutnya, yang antara lain berubah menjadi sel kanker.⁽²⁴⁾

Sebagai kontrol proses proliferasi sel ini yang utama adalah tumor supresor gene. Hilangnya tumor supresor gene dan hilangnya kemampuan repair gene akan menyebabkan pertumbuhan sel yang tak terkontrol dan dapat menimbulkan terjadinya suatu neoplasma.⁽²⁴⁾

D. Terapi medik kanker yang rasional.

Terapi medik yang rasional adalah terapi medik yang memenuhi 5 tepat, yaitu :

1. Tepat indikasi
2. Tepat obat
3. Tepat dosis
4. Tepat cara pemberian
5. Tepat pemantauan ESO

Tepat indikasi di sini yaitu terapi yang sesuai dengan apa yang tercantum dalam pedoman diagnosis dan terapi di pusat-pusat kedokteran. Pedoman tersebut merupakan kesepakatan yang dibuat oleh tim kanker. Disini dibedakan menjadi terapi utama dan

terapi adjuvan. Terapi utama jika diberikan secara mandiri dan terapi adjuvan bila diberikan menyertai terapi utama yang telah diberikan sebelumnya.

Yang menjadi permasalahan berikutnya adalah regimen apa yang harus diberikan agar tetap dalam kerangka rasional. Untuk hal tersebut dianjurkan memilih regimen yang terdaftar didalam formularium rumah sakit, dan secara lebih lengkapnya harus berpegang pada 3 azas, yaitu : efektif, aman dan terbeli oleh penderita. Regimen yang terbaik adalah yang efek terapinya paling besar dengan efek samping yang paling kecil. Hasil-hasil ini didapat dengan cara mengumpulkan data hasil-hasil penelitian di seluruh dunia. Akhirnya regimen yang tepat dapat dianjurkan. Tentu saja tidak boleh melupakan acuan pada pusat-pusat pengobatan yang sudah mapan.

Setelah indikasi dan pemilihan regimen sudah tepat, tahap berikutnya yang perlu diperhatikan adalah penentuan dosis. Besarnya dosis adalah sangat individual. Dosis yang dianjurkan adalah yang efektif terhadap penyakitnya, namun diharapkan penderita tetap toleran terhadap efek sampingnya. Seperti sudah banyak diketahui bahwa regimen sitostatika mempunyai banyak efek samping. Hal ini harus menjadi perhatian serius untuk diperhitungkan, disamping itu tidak boleh lupa menginformasikan efek samping yang mungkin timbul sebelum suatu regimen diberikan. Hasil terapi dalam onkologi medik dikenal :

Hilangnya kanker :

Secara obyektif, hasil terapi ada yang dapat diukur dan yang tidak dapat diukur serta dapat diperiksa secara klinis, radiologis, biokimia, atau pemeriksaan stadium patologi klinik. Kriteria hasil terapi tersebut adalah :

1. Complete response (CR) : Semua tumor menghilang selama jangka waktu minimal 4 minggu setelah terapi.
2. Partial response (PR) : Semua tumor mengecil sedikitnya 50 % dan tidak ada tumor baru yang timbul selama jangka waktu minimal 4 minggu setelah terapi.
3. No change (NC) : Tumor mengecil kurang dari 50 % atau membesar kurang dari 25 %.

4. Progressive disease (PD) : Tumor membesar 25 % atau lebih atau timbul tumor baru yang dulu tidak diketahui.⁽⁹⁾

Kemampuan hidup (survival) :

Untuk menentukan survival penderita, harus dapat memantau penderita sampai meninggalnya. Hal ini masih banyak kendala untuk dilakukan di Indonesia. Kemudian dibuat survival curve pada sekelompok penderita yang homogen (penyakit, stadium dan terapi yang diberikan sama). Dari survival curve ini dapat ditentukan median survival dan survival rate pada masa-masa tertentu (1,2 5 tahun, dst.). Median survival lebih praktis dipakai daripada mean survival, karena tidak perlu menunggu sampai semua penderita meninggal, tetapi cukup menunggu 50 %-nya saja yang meninggal sudah dapat ditentukan median survivalnya.⁽⁹⁾

Dosis yang tepat mengandung arti logis dan rasional, tentu saja harus mendapatkan efek terapi maksimal dengan efek samping yang masih dapat ditolerir. Dosis tersebut disebut maximum tolerable dose (MTD). MTD yang ditulis di buku adalah MTD rata-rata pada penelitian terhadap sejumlah penderita. Jadi sebenarnya dosis ancer-ancer untuk memulai terapi, yang untuk selanjutnya harus dilakukan monitor secara tepat apakah dosis tersebut sudah memenuhi kriteria MTD.

Cara pemberian regimen sitostatika meliputi masalah-masalah yang berhubungan dengan jalur pemberian, lamanya pemberian, interval pemberian, dan sequense pemberian. Terdapat beberapa jalur yang biasanya digunakan yaitu intravena, intra arterial, perfusi regional intratumoral, intra caviar, dan topikal. Penderita dengan tempat tinggal yang relatif jauh, maka dipilih regimen dengan interval pemberian yang lebih lama. Status biologis (risk group) penderita dilihat dari gizi, umur, dan faal organ vital. Bila semuanya baik, berarti pula penderita tersebut mempunyai risk group yang baik, sehingga dapat diberikan regimen dengan dosis penuh. Pada penderita dengan kepatuhan yang kurang, sebaiknya diberikan regimen parenteral, intermiten dengan interval yang lebih panjang.

Mencoba suatu regimen sitostatika sebaiknya hanya bila diketahui obat ini efektif untuk kanker yang akan diobati dengan respon rate minimal 5 %. Kalau ternyata pada pemantauan obat-obat tersebut tidak bermanfaat (penyakitnya tetap progresif), sebaiknya pemberian regimen tersebut dihentikan dan mencari regimen lain yang lebih efektif.

Yang tidak kalah pentingnya adalah pemantauan timbulnya efek samping. Pemantauan dilakukan sesudah dimulainya terapi. Adapun efek samping yang timbul dapat segera, tertunda dan lambat. Berhubung dengan hal tersebut, pemantauan yang dianjurkan adalah terus-menerus. Hal ini dapat dijadwalkan sesering mungkin, namun dengan pertimbangan sepraktis mungkin, mulai saat diberikan dengan tujuan agar semua efek samping yang meliputi titik tangkapnya maupun derajatnya dapat dipantau.⁽⁹⁾

E. Kemoterapi adjuvan

Yang dimaksud terapi adjuvan adalah terapi tambahan yang diberikan setelah pemberian terapi utama. Pada umumnya diberikan paska operasi dan atau paska radioterapi bagi kanker yang khemosensitif. Balch dkk⁽¹³⁾ mengatakan bahwa efektifitas terapi adjuvan sangat dipengaruhi oleh jumlah sel ganas yang masih tersisa setelah pemberian terapi utama. Pemberian adjuvan khemoterapi tersebut berdasarkan kenyataan bahwa penderita kanker yang kelihatannya telah bebas kanker, setelah beberapa bulan atau tahun timbul residif atau metastase. Hal ini menunjukkan setelah operasi atau radioterapi masih ada sel kanker yang masih tertinggal dan hidup didalam lapangan operasi atau bahkan telah bermetastase jauh. Ternyata terapi adjuvan dapat mengurangi frekuensi terjadinya residif atau metastase. Belakangan ini bahkan ada yang memberikan terapi adjuvan sejak dini, yaitu sebelum operasi atau sebelum radioterapi. Terapi adjuvan dini tersebut disebut **Neo Adjuvan Khemoterapi**.⁽⁹⁾

Di RSDK, pemberian terapi adjuvan dini seperti tersebut di atas belum dibakukan. Protokol yang selama ini dikerjakan adalah pemberian radiasi pra bedah terhadap kasus-kasus dengan indikasi tertentu.

F. 5 Fluorourasil

a. Penggolongan & indikasi : ⁽²¹⁾

5 fluorourasil merupakan suatu pirimidin yang telah mengalami proses fluoronisasi, serta memiliki kategori sebagai antimetabolit. Regimen ini mempunyai cakupan cukup luas terhadap bermacam tumor solid, yaitu :

1. Karsinoma payudara, ovarium, serviks uteri.
2. Karsinoma gastrointestinal
3. Karsinoma buli dan prostat
4. Karsinoid tumor

b. Farmakologi

Prinsip kerja 5 FU adalah mempengaruhi sintesa DNA dengan cara memblok thymidylate synthetase. Proses ini berlanjut ke beberapa spesies RNA, yang mana dengan cara menghambat sintesa RNA dan sintesa protein. Hal di atas merupakan siklus sel yang disebut S-pahase yang sangat spesifik, oleh karena berbanding lurus dengan aksi membunuh sel.⁽²¹⁾

5 FU dengan cepat masuk ke jaringan lunak, termasuk ke cairan serebrospinal. Regimen ini membutuhkan aktivasi oleh enzim phosphorylating dan phosphoribosyl transferase. Yang terpenting dari regimen ini adalah mengalami degradasi di hati dan akan tampak tumor yang responsif kekurangan enzim degradatif. Cara ekskresi metabolit inaktif dari regimen ini melalui urine dan pernafasan.⁽²¹⁾

c. Takaran dan cara pemberian : ⁽²¹⁾

Terapi adjuvan pada adeno karsinoma kolorektal diberikan dalam 2 tahap :

1. Dosis awal.

Pemberian mulai hari 14 paska bedah, selama 5 hari berturut-turut dengan dosis 12 mg/kgBB/hari, diberikan perinfus dalam larutan 200 cc glukosa 5 %.

2. Dosis pemeliharaan.

Pemberian tiap 1 minggu, setelah dosis awal selesai, dengan dosis 15 mg/kgBB/kali.

d. Efek samping : ⁽²¹⁾

Myelosupresi umumnya selalu muncul pada setiap pemberian terapi fluorourasil. Jumlah sel darah putih biasanya diamati pada hari ke 7 dan hari ke 14 setelah dosis permulaan. Sementara nadir terjadi antara hari ke 9 dan hari ke 20, meskipun terkadang dapat lebih lama sampai hari 25. Pada hari ke 30, jumlah sel darah putih biasanya kembali normal. Namun jika jumlah sel darah putih menurun sekali ($< 2000 \text{ mm}^3$), maka dianjurkan dilakukan perawatan reversi. Disamping itu mungkin juga terjadi timbulnya trombositopenia.

Stomatitis dan esofagofaringitis (mungkin dapat menimbulkan pengelupasan dan tukak), diare, anoreksia, mual, dan muntah merupakan rangkaian efek samping yang umum terjadi. Alopesia amat sering terjadi, kendati efek samping ini dilaporkan bersifat reversibel. Dermatitis (sering berupa makulopapular pruritus) juga sering terjadi. Biasanya timbul pada ekstremitas, serta jarang timbul pada permukaan badan. Efek samping ini umumnya reversibel.

Foto sensitif yang terlihat seperti eritema dan peningkatan pigmentasi kulit. Fotofobia, lakrimasi, epistaksis, eforia, sindroma serebeler akut (mungkin muncul setelah penghentian pengobatan), serta perubahan pada kuku yang berupa kehilangan kuku juga pernah dilaporkan.

G. Leucovorin.

Leucovorin adalah formyl derivat dari tetrahydrofolic acid yang merupakan metabolit dan bentuk aktif dari folic acid. Efektif digunakan pada pengobatan anemia megaloblastik yang disebabkan oleh kekurangan folic acid, serta menormalisir efek toksik dari antagonis folic acid yaitu metothrexate, pyrimethamine & trimethoprim. Cara pemberiaannya 24 jam setelah pemberian regimen sitostatika secara oral atau parenteral, baik intra muskuler, intra vena maupun perinfus. Dosis yang dianjurkan sampai 75 mg perinfus dalam 12 jam, diikuti 12 mg IM/ 6jam sebanyak 4 kali dosis. Pada pemberian bersamaan dengan 5 fluorourasil justru akan meningkatkan toksisitas dari 5 fluorourasil itu sendiri, dan bila diberikan bersamaan dengan methotrexate akan meniadakan efek terapi dari methotrexate.

Efek samping yang pernah dilaporkan adalah adanya reaksi alergi yang berupa demam setelah pemberian secara parenteral.⁽²¹⁾

H. Pemantauan hasil terapi

a. Hasil terapi terhadap tumornya

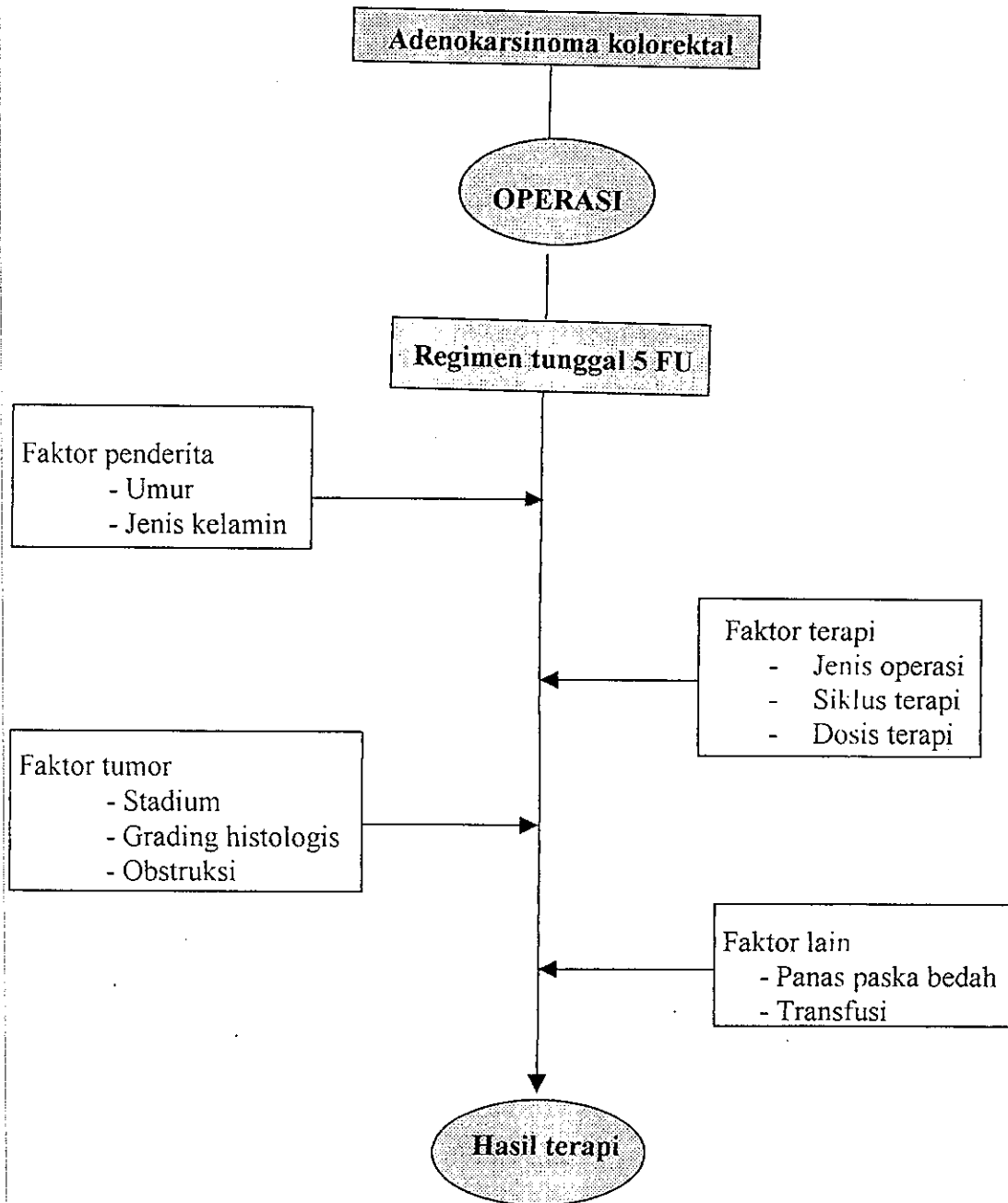
Hasil terapi ini baru dapat ditentukan kurang lebih 4 minggu setelah pengobatan. Dengan membandingkan parameter/ ukuran tumor sebelum dan sesudah terapi dapat ditentukan hasil terapi yaitu CR, PR, Min R, Sr D, atau PD menurut kriteria yang sudah dibahas sebelumnya. Kemudian dari hasil terapi yang didapat digabungkan dengan derajat efek samping yang didapat, dapat diketahui apakah dosisnya sudah tepat (MTD) atau belum. Seandainya belum MTD, pemberian dosis berikutnya harus dimodifikasi atau pemberian berikutnya ditunda sampai efek samping yang terlihat menghilang.⁽⁹⁾

Untuk keperluan evaluasi terhadap kekambuhan, di RSDK dilakukan pemeriksaan CEA setiap 6-8 minggu selama 2 tahun. Kekambuhan lokal menunjukkan kenaikan rata-rata 0,17 ng/ ml dalam 10 hari, sedang pada metastase jauh menunjukkan kenaikan 2,2 ng/ml.

b. Hasil terapi terhadap survivalnya.

Setelah pemberian terapi induksi, selanjutnya diberikan terapi pemeliharaan. Bila hasil terapi adalah CR dan setelah terapi terus-menerus selama kurun waktu tertentu. Waktu tertentu inilah waktu dimana survival curve sudah mendatar (didapatkan dari hasil-hasil penelitian yang sudah mapan). Waktu tertentu ini berbeda untuk macam-macam jenis kanker, mungkin juga waktu tertentu ini adalah selama hidup karena survival curvenya tidak mendatar. Dengan kata lain tidak ada penderita yang sembuh dari kanker jenis ini, karena pada akhirnya semuanya meninggal oleh karena kankernya.⁽⁹⁾

BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV METODE PENELITIAN

A. Desain

Bentuk penelitian adalah observasional retrospektif, bersifat prognostik studi.

B. Tempat dan waktu

Tempat penelitian dilakukan di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian 1996-1999.

C. Subyek penelitian

1. Populasi :

Subyek penelitian adalah semua penderita adenokarsinoma kolorektal yang dikelola di Sub Bagian Bedah Digestif RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 1996 – Desember 1997.

2. Kriteria inklusi

Semua penderita yang mendapat adjuvan kemoterapi 5 FU sesuai siklus selama 2 tahun berturut-turut atau kurang bila penderita meninggal oleh karena keganasannya sebelum siklus berakhir.

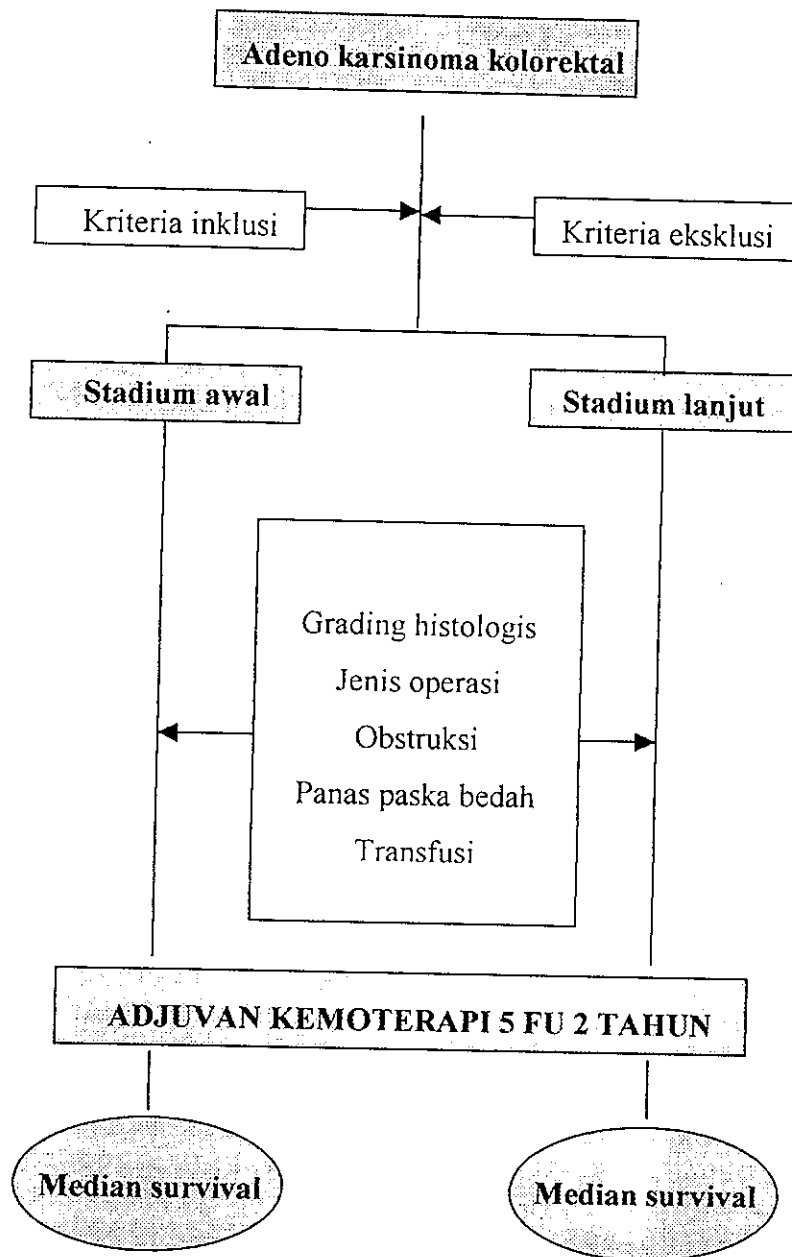
3. Kriteria eksklusi

- Bila penderita tidak dikelola di Sub Bagian Bedah Digestif.
- Bila penderita mendapat 5 FU secara tidak teratur.
- Bila penderita mendapat dosis 5 FU yang tidak sesuai
- Bila penderita menghilang/ lolos pengamatan.

D. Besar sampel.

Besar sampel adalah jumlah penderita adeno karsinoma kolorektal baik stadium awal maupun stadium lanjut yang dikelola di Sub Bagian Bedah Digestif RSUP Dr. Kariadi Semarang yang mulai mendapat terapi adjuvan pada periode Januari 1996 – Desember 1997, yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

E. Alur penelitian



F. Cara kerja

Dilakukan evaluasi catatan medik semua penderita adeno karsinoma kolorektal yang diberikan terapi adjuvan 5 fluorouracil di Sub Bagian Bedah Digestif RSDK Semarang periode Januari 1996 s/d Desember 1997, kemudian dipilah-pilah dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penderita yang hilang terputus siklusnya, dilakukan pencarian informasi dengan kuesioner melalui surat. Bila kuesioner tidak dikirim kembali, dianggap sebagai kasus yang lolos pengamatan dan tidak dimasukkan dalam penelitian. Bila penderita meninggal oleh karena kankernya pada periode terapi, dianggap keadaan terakhir penderita adalah keadaan terakhir yang tercatat di catatan medik. Penderita dianggap meninggal oleh karena keganasannya bila tidak didapatkan penyebab kematian lain yang nyata, misalnya kecelakaan, sepsis oleh karena penyakit lain.

Penentuan stadium awal dan lanjut mengacu pada kriteria Duke. Disebut stadium awal jika memenuhi kriteria Duke A-C1 & stadium lanjut untuk Duke C2-D. Hal ini untuk menyesuaikan dengan kriteria yang digunakan pada penelitian sebelumnya tentang pemberian regimen kombinasi pada adeno karsinoma kolorektal, sehingga nantinya diharapkan dapat dibandingkan walaupun hanya perbandingan secara historis.

Grading histopatologi dikelompokkan menjadi 2, yaitu diferensiasi jelek dan moderat-baik. Hal inipun disesuaikan dengan penelitian sebelumnya.

Hasil terapi dinilai dari survival selama 2 tahun dihitung dari permulaan siklus adjuvan kemoterapi 5 FU. Penentuan interval waktu tersebut berdasarkan harapan untuk mendapatkan catatan medik yang relatif tidak sulit & lengkap dan kemungkinan mobilitas penderita yang relatif belum tinggi. Disamping itu, interval waktu tersebut sudah jauh lebih tinggi dari median survival pada penelitian sebelumnya yang akan dibandingkan secara historis.

Operasionalisasi variabel :

1. Variabel tergantung :
Median survival, dihitung sejak mulainya pemberian adjuvan kemoterapi 5 FU.
Data berskala interval.

2. Variabel bebas :
 - a. Stadium : Awal (Duke A-C1)
Lanjut (Duke C2-D)
Data berskala ordinal
 - b. Derajat deferensiasi : Buruk/ moderat-baik
Data berskala ordinal
 - c. Obstruksi : Ada/ tidak ada
Data berskala nominal
 - d. Jenis operasi : Darurat/ elektif
Data berskala nominal
 - e. Siklus terapi : Teratur (80 % program)
Tidak teratur
Data berskala nominal
 - f. Panas paska bedah : < 38,0 °C
38,0 – 38,9 °C
39,0 – 39,9 °C
> 39,9 °C
Data berskala ordinal
 - g. Transfusi : Mendapat transfusi
Tak mendapat transfusi
Data berskala nominal

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Analisa sampel

Sampel penelitian ini adalah penderita adenokarsinoma kolorektal baik stadium awal maupun lanjut yang dikelola di sub bagian Bedah Digestif RSUP. Dr. Kariadi dan telah mendapat khemoterapi adjuvan 5 FU secara teratur sebagai regimen tunggal, pada periode Januari 1996 - Desember 1997.

Didapatkan jumlah sampel 57 kasus. Jumlah ini tidak sepenuhnya mencerminkan keseluruhan populasi adenokarsinoma kolorektal yang dikelola, oleh karena penderita yang mendapat 5 FU secara tidak teratur maupun penderita yang lolos pengamatan selama periode khemoterapi tersebut tidak termasuk sampel pada penelitian ini.

Dalam pemilahan stadium menjadi awal dan lanjut menurut Duke, secara umum tidak ditemukan kesulitan. Penentuan stadium ini sudah dilakukan sejak sebelum operasi, staging akan diperkuat dengan pemeriksaan langsung saat operasi dan standar baku emas adalah hasil pemeriksaan histopatologi.

Pengukuran variabel tergantung yang berupa survival dalam 2 tahun tidak terdapat kesulitan. Hal ini dikarenakan masih relatif mudahnya mendapatkan catatan medik yang lengkap pada periode tersebut serta mobilitas penderita yang relatif belum tinggi. Sedangkan pengukuran variabel bebas pada umumnya didapat dari data yang ada di catatan medik. Hanya saja pada kasus-kasus yang terputus digunakan data tambahan dari kuesioner yang disebarakan.

2. Karakteristik hasil penelitian

Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 57 penderita, dengan distribusi berdasarkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 32 (56,1 %) penderita dan perempuan sebanyak 25 (43,9 %) penderita. Bila dilihat dari faktor stadium, didapatkan 20 (35 %) penderita stadium dini dan 37 (65 %) penderita stadium lanjut.

Distribusi ini menggambarkan jumlah penderita yang ditemukan pada periode Januari 1996 - Desember 1997 dan telah dikelola selama 2 tahun berikutnya atau sampai meninggal bila ternyata meninggal sebelum 2 tahun.

Pada evaluasi yang kami lakukan, didapatkan jumlah penderita dengan stadium awal yang meninggal 7 (35,0 %) dan yang hidup 13 (65,0 %). Jumlah penderita stadium lanjut yang meninggal 24 (64,9 %) dan yang hidup 13 (35,1 %).

Tabel 1. Angka hidup dan mati dari masing-masing stadium

Stadium	Σ	Evaluasi 2 tahun		p
		Hidup	Mati	
Awal	20	13 (65 %)	7 (35 %)	0,18
Lanjut	37	13 (35,1 %)	24 (64,9 %)	0,07

Dalam jangka waktu 2 tahun penelitian ini dari 57 penderita sudah meninggal sebanyak 31 (54,4 %). Oleh karena jumlah penderita yang meninggal sudah lebih besar dari 50 % maka dapat dilakukan penghitungan median survival. Hasil perhitungan median survival dengan menggunakan uji beda mean antara penderita dengan stadium awal dan lanjut pada masing-masing subvariabel yang sama, terangkum dalam tabel-tabel di bawah ini.

Tabel 2. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *grading histologis baik*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	14,0	1	--	--	0,057
Lanjut	8,25	4	1,71	8,50	

Tabel 3. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *grading histologis moderat-buruk*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	12,50	6	3,73	11,50	0,106
Lanjut	8,70	20	5,12	7,00	

Tabel 4. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *mendapat transfusi*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	12,71	7	3,45	12,00	0,208
Lanjut	9,36	11	6,12	7,00	

Tabel 5. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *tidak mendapat transfusi*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	--	--	--	--	--
Lanjut	9,67	9	6,46	6	

Tabel 6. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *dengan obstruksi*.

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	12,71	7	3,45	12,00	0,208
Lanjut	9,36	11	6,12	7	

Tabel 7. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *tanpa obstruksi*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	--	--	--	--	--
Lanjut	8	13	3,19	8,00	

Tabel 8. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *suhu < 38 °C.*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	14,33	3	4,73	16,00	0,207
Lanjut	9,42	12	5,90	7,50	

Tabel 9. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *suhu 38,0 -38,9 °C.*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	12,33	3	1,53	12,00	0,058
Lanjut	8,60	10	2,88	8,00	

Tabel 10. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel *suhu 39,0 - 39,9 °C.*

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	9,00	1	--	0	--
Lanjut	4,00	2	00	0	

Dari hasil uji beda mean masing-masing subvariabel pada variabel yang sama antara stadium awal dan lanjut didapatkan 6 subvariabel tidak mempunyai perbedaan yang bermakna, dan 3 subvariabel yang tidak dapat dilakukan perhitungan statistik..

Perhitungan uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada kelompok yang mati dalam 2 tahun terangkum dalam tabel di bawah ini.

Tabel 11. Hasil uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada kelompok yang mati.

Stadium	Mean	N	SD	Median	p
Awal	12,71	7	3,45	12,0	p = 0,042
Lanjut	8,63	24	4,70	7,50	

PEMBAHASAN

Dalam rangka mendapatkan hasil akhir yang valid, lebih dahulu dilakukan perhitungan statistik yang berupa uji beda mean antara stadium awal dan lanjut pada subvariabel yang sama. Akan tetapi pengelompokan ini akan menyebabkan n menjadi semakin kecil sehingga beberapa subvariabel tidak dapat dilakukan perhitungan statistik.

Analisa uji beda mean tidak dapat dilakukan pada subvariabel *tidak mendapat transfusi, tanpa obstruksi dan panas antara 39,0-39,9 °C* (3 subvariabel). Hal ini terjadi karena pada subvariabel tersebut belum ada atau baru satu penderita yang mati pada stadium awal. Oleh karena itu kelompok ini belum diketahui apakah berpengaruh atau tidak terhadap survival penderita. Sedangkan 6 subvariabel yang lain dapat dilakukan perhitungan statistik dengan hasil yang secara statistik tidak bermakna, sehingga dapat dikatakan bahwa subvariabel-subvariabel tersebut secara statistik berpengaruh sama pada stadium awal maupun lanjut terhadap survival.

Dengan tanpa memperhitungkan subvariabel-subvariabel yang tidak dapat dianalisa secara statistik (*tidak mendapat transfusi, tanpa obstruksi dan panas antara 39,0-39,9 °C*), dalam penelitian ini kami dapatkan perbedaan median survival yang

bermakna antara kelompok stadium awal (12,0 bulan) dengan kelompok stadium lanjut (7,5 bulan), dengan $p = 0,042$.

Bila angka-angka tersebut dibandingkan (secara historis) dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan khemoterapi kombinasi antara 5 FU + leucoforin, dengan median survival berada pada kisaran 9,3 bulan-13,1 bulan, maka akan tampak bahwa median survival untuk stadium awal masih didalam kisaran (12,0 bulan) sedangkan median survival untuk stadium lanjut berada di bawah kisaran (7,5 bulan) atau dengan kata lain lebih jelek dibanding penelitian sebelumnya.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat diajukan kesimpulan sementara :

- Terdapat perbedaan hasil terapi yang bermakna antara stadium awal dan lanjut setelah pemberian 5 FU sebagai regimen tunggal.
- Tidak terdapat perbedaan hasil terapi pada kelompok stadium awal antara 5 FU dengan 5 FU + leucovorin.
- Hasil terapi pada kelompok stadium lanjut yang diberi terapi 5 FU < hasil terapi yang diberi 5 FU + leucovorin.

SARAN

- Perlu mempertahankan penggunaan regimen tunggal 5 FU pada adenokarsinoma kolorektal stadium awal.
- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang penggunaan khemoterapi kombinasi (5 FU + lecovorin) pada adenokarsinoma kolorektal stadium lanjut di bagian bedah RSDK Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beart R.W Jr : Colorectal cancer, American Cancer Society Text Book of Clinical Oncology. Holleb A.I et al, W.B. Saunders co. New York, 1995; p : 213-217
2. Soetamto W.P. : Problem in Advances and Recurrence Colorectal Cancer, Ducth Foundation for Graduate Course in Indonesia. Surabaya, 1993; p : 197-204
3. Goslin R. et al : The Use of Preoperative Plasma CEA level for the Stratification of Patients after Curative Resection of Colorectal Cancer. Ann Surgery, 1980; vol 76, P : 747-751
4. Galloway D.J. et al : Adjuvant Multimodality Treatment of Rectal Cancer. British Journal Surgery, 1989; vol 76, P : 440-447
5. Minton J.P. : Colon Cancer Special Surgical Consideration, Cancer, 1982; vol 50, P : 2624-2626
6. Riwanto dkk. : Faktor-faktor yang Berperan Pada Angka Bertahan Hidup Karsinoma Kolorektal di RSDK Semarang, periode April 1988 - Maret 1994.
7. Richard MG. et al : Prospectively Ramdomized North Central Cancer Treatment Group Trial of Intensive Course Fluorouracil Combined with the Intravenous Lecoverin or Oral Leucoverin for the Treatment of Advanced Colorectal Cancer, in : Acta Med View Point, on Oncology, no 2, 1998.
8. Gianni Bereta : Spesifik Treatment Tables of Colorectal Carsinoma, 10th ed, 1991 : 154-160, Milan Italy.
9. Soebandiri : Terapi Medik Kanker Yang Rasional, Pertemuan Ilmiah Berkala III Proyek Trigonum, 1997 : 115-127
10. Aimery de Gramant et al : Ramdomized Trial Comparing Monthly Low Dose Leucoverin and Fluorouracil Bolus with Bimonthly High Dose Leucoverin and Fuorouracil Bolus Plus Continous infusion for Advanced Colorectal Cancer, in : Journal of Clinical Oncology, vol. 15 no. 2, 1997 : 808-815
11. Hoyaranda. E : CEA, Carsino Embrionic Antigen. Program Pustaka Prodia Seri Tumor Marker 01. Jakarta, 1983.

12. Staab HJ. et al : Slope analysis of the post Operative CEA Time Cours and Its Possible Application as an Aid in Diagnosis of Disease Progression in Gastro Intestinal Cancer. American Journal Surgery, vol. 136, 1988 : 322-327.
13. Balch CM. : Oncology, in : Principles of Surgery, Swartz, 6th ed, Singapore, 1994 : 339-340.
14. Kenneth P. et al : Penyakit Kolon dan rektum, in Essential of Surgery, Sabiston, 11th ed, Phyladelphia, 1994 : 34-37.
15. Goliger JC. : Surgery of the Anus, Rectum and Colon, Bailliere Tindal, 3th ed, London, 1975.
16. Gathright B., Holmes W.C., : Complication of Surgery Prevention and Management, Benard T. Ferrari, W.B. Saunders Company Ltd. Phyladelphia, 1985 : 156-181.
17. Leaper D.J., : Tumours of the Colon, in : Maingot's Abdominal Operation, Seymour I., Swartz, Ellis H., Ninth ed. Vol. II, 1990 : 1033-1046.
18. Williams N.S., : Surgical Management of Carsinoma of The Colon and Rectum, in : Surgery of The Anus, Rectum and Colon, Keigley R.B., Williams N.S., W.B. Saunders Company Ltd. 1993 : 892-904.
19. Richard P. Hill : Metastasis, in : The Basic of Oncology, Ian F. Tannock, Richard P. Hill, Second ed.
20. Bruce AC. : Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy, in : Cancer, Principles and Practice of Oncology, 3rd ed, 1989, P : 349-390.
21. Barry BL. : Manual of Oncology, 2nd ed, 1988, P : 30-33
22. Sukardja DG. : Onkologi Klinik, edisi II, Airlangga University Press, 1996.
23. Sukardja : Pertumbuhan Sel Kanker, Pertemuan Ilmiah Tahunan PERABOI, Surabaya, September 1995.
24. Manuaba dkk. : Onkogen dan Dasar Genetika Kanker, in : Basic Science of Oncology, Pertemuan Ilmiah Berkala III PRoyek Trigonum, Trawas, 1997, P : 10-18.