



Faktor Risiko Kanker Kolorektal

Yuansun Khosama

Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado,
Sulawesi Utara, Indonesia

ABSTRAK

Insidens kanker kolorektal (KKR) meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Kasus KKR pada populasi Asia sulit dideteksi dini karena bentuk lesinya non-polipoid dan sering tidak didahului adenoma. KKR dipicu oleh berbagai faktor risiko baik yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Gaya hidup dan pola diet termasuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Pemahaman yang tepat mengenai faktor risiko dapat membantu tenaga medis memberi edukasi kepada masyarakat agar dapat mengurangi insidens KKR.

Kata kunci: Faktor risiko, gaya hidup, kanker kolorektal, pola diet

ABSTRACT

The incidence of colorectal cancer is increasing in the last several decades. Colorectal cancer in Asian population is difficult to be detected due to non-polypoid lesion as opposed to adenoma. There are several risk factors for colorectal cancer, both modifiable and non-modifiable. Diet and lifestyle are two modifiable risk factors. Accurate understanding of risk factors can help healthcare workers to reduce colorectal cancer incidence through public education. **Yuansun Khosama. Risk Factors for Colorectal Cancer.**

Keywords: Risk factor, lifestyle, colorectal cancer, diet pattern

PENDAHULUAN

Peningkatan insidens dan mortalitas kanker kolorektal (KKR) terjadi terutama di kalangan masyarakat makmur, termasuk di wilayah Asia. Walaupun perubahan pola diet dan gaya hidup dipercaya sebagai penyebab mendasar peningkatan insidens, interaksi antara faktor-faktor dan karakter genetik pada populasi Asia memegang peranan penting. Lesi non-polipoid dan neoplasma kolorektal tanpa adenoma lebih sering ditemukan pada populasi Asia. Tidak adanya polip adenoma sebelum timbulnya keganasan menyulitkan deteksi awal baik melalui pemeriksaan radiologi maupun endoskopi.¹ Sulitnya deteksi dini KKR pada populasi Asia memerlukan pemahaman faktor risiko KKR, agar masyarakat dapat diberi edukasi yang baik untuk pencegahan KKR.

Kanker kolorektal (KKR) merupakan keganasan ketiga terbanyak setelah kanker paru dan kanker payudara, serta menjadi penyebab kematian keempat terbanyak di dunia.² Diperkirakan terdapat 1.233.000 kasus KKR baru/tahun dengan angka mortalitas mencapai 608.000 kasus. Di

Indonesia tidak terdapat angka insidens dan mortalitas KKR, sebagian besar penderita datang dalam stadium lanjut, sehingga angka harapan hidupnya rendah.³

Terdapat beberapa faktor pemicu KKR; secara garis besar dapat dibagi dua, yakni faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat KKR atau polip adenoma baik individual maupun keluarga, dan riwayat individual penyakit kronis inflamatorik usus. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah kurangnya aktivitas fisik yang menyebabkan obesitas, konsumsi tinggi daging merah, diet rendah serat, merokok, konsumsi alkohol, dan diabetes.³⁻⁵

FAKTOR RISIKO

Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

1. Usia

Diagnosis KKR meningkat progresif sejak usia 40 tahun, meningkat tajam setelah usia 50 tahun;^{6,7} lebih dari 90% kasus KKR terjadi di atas usia 50 tahun.^{7,8} Angka

kejadian pada usia 60-79 tahun 50 kali lebih tinggi dibandingkan pada usia kurang dari 40 tahun.^{7,9}

2. Faktor Herediter

Riwayat familial berkontribusi pada sekitar 20% kasus KKR.^{6,10} Kondisi yang paling sering diwariskan adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC), dikenal sebagai sindrom Lynch. Gen-gen yang berperan dalam pewarisan KKR ini telah diidentifikasi. HNPCC berhubungan dengan mutasi gen-gen yang terlibat dalam jalur perbaikan DNA, disebut gen MLH1 dan MLH2.^{6,12} FAP disebabkan mutasi tumor supresor gen APC (*Antigen Presenting Cell*).³

HNPCC terjadi pada 2-6% KKR.^{6,8} Risiko KKR seumur hidup pada orang dengan mutasi HNPCC berkisar 70-80%^{14,15} dan rerata umur saat didiagnosis adalah pada pertengahan usia 40 tahun.¹⁵ Mutasi MLH1 dan MLH2 juga berhubungan dengan peningkatan risiko relatif kanker lain, termasuk beberapa keganasan ekstrakolon seperti kanker uterus, gaster, usus halus, pankreas,

Alamat korespondensi email: yuansunkhosama@gmail.com



ginjal, dan ureter.⁶ FAP ditemukan pada <1% kasus KKR.^{6,8,16} Tidak seperti individu dengan HNPCC yang mengalami beberapa adenoma, individu dengan FAP mengalami pertumbuhan ratusan polip, biasanya di awal usia 20 tahun.¹⁶ Pada usia 40 tahun, hampir semua orang dengan kelainan ini didiagnosis kanker bila kolon tidak diangkat.^{6,8} APC yang berhubungan dengan kondisi poliposis diwariskan dengan pola autosom dominan. Sekitar 75-80% individu dengan APC yang berhubungan dengan poliposis memiliki orang tua dengan kondisi sama. Uji prenatal dan diagnosis genetik preimplantasi dimungkinkan bila suatu penyakit yang menyebabkan mutasi teridentifikasi pada anggota keluarga.¹⁷

3. Faktor Lingkungan

KKR dipertimbangkan sebagai suatu penyakit yang dipengaruhi lingkungan; faktor pola hidup, sosial, dan kultural ikut berperan. KKR adalah suatu kanker dengan penyebab-penyebab yang dapat dimodifikasi, dan sebagian besar kasusnya secara teori dapat dicegah.^{18,19} Bukti risiko lingkungan diperoleh melalui studi para migran dan keturunannya. Di antara individu yang bermigrasi dari daerah risiko rendah ke risiko tinggi, angka insidens KKR cenderung meningkat menyerupai populasi di area tersebut.¹⁹ Sebagai contoh, di antara keturunan migran Eropa Selatan yang berpindah ke Australia dan migran Jepang yang berpindah ke Hawaii, risiko KKR meningkat dibandingkan populasi di negara asalnya. Insidens KKR pada keturunan migran Jepang di Amerika Serikat melebihi insidens pada populasi kulit putih di tempat tersebut, dan lebih tinggi 3-4 kali dibandingkan populasi orang Jepang di negaranya.^{6,18} Selain faktor migrasi, terdapat beberapa faktor geografi yang mempengaruhi perbedaan insidens KKR, salah satunya adalah insidens KKR konsisten lebih tinggi pada penduduk perkotaan. Orang yang tinggal di area perkotaan memiliki prediktor risiko yang lebih kuat dibandingkan orang yang lahir di area perkotaan.

Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

1. Pola Diet dan Nutrisi

Diet berpengaruh kuat terhadap risiko KKR, dan perubahan pola makan dapat mengurangi risiko kanker ini hingga 70%.¹³

Insidens KKR meningkat pada orang-orang yang mengonsumsi daging merah dan/atau daging yang telah diproses.²⁰⁻²² Konsumsi daging merah dilaporkan memiliki hubungan lebih erat dengan insidens kanker rektum, sedangkan konsumsi daging yang diproses dalam jumlah besar berhubungan dengan kanker kolon bagian distal. Implikasi lemak dihubungkan dengan konsep tipikal diet Barat, terjadi perkembangan flora bakterial yang mendegradasi garam empedu menjadi komponen N-nitroso yang berpotensi karsinogenik.²⁰ Mekanisme potensial asosiasi positif antara konsumsi daging merah dengan kanker kolorektal termasuk adanya heme besi pada daging merah.²³ Beberapa jenis daging yang dimasak pada temperatur tinggi memicu produksi amino heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik, keduanya dipercaya merupakan bahan karsinogenik.²³ Larson, dkk. melalui studi prospektif menyarankan pembatasan konsumsi daging merah dan daging yang diproses untuk mencegah KKR.²⁰

Penelitian juga membuktikan bahwa individu yang mengonsumsi buah, sayuran, dan sereal memiliki risiko KKR lebih kecil.^{5,24} Perbedaan asupan diet berserat serta perbedaan geografik berperan pada insidens KKR; diet berserat diperhitungkan sebagai faktor pembeda insidens KKR di Afrika dan negara-negara dengan gaya hidup Barat – peningkatan asupan diet serat mendilusi kandungan lemak, meningkatkan massa feses, dan mereduksi waktu transit.⁵

2. Aktivitas Fisik dan Obesitas

Dua faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan saling berhubungan, aktivitas fisik dan kelebihan berat badan, dilaporkan berpengaruh pada sepertiga kasus KKR.³ Aktivitas tinggi berhubungan dengan rendahnya insidens KKR.^{6,25,26} Aktivitas fisik reguler dan diet sehat membantu menurunkan risiko KKR.²⁷ Mekanisme biologi yang berperan dalam hubungan antara menurunnya aktivitas fisik dan KKR mulai dipahami. Aktivitas fisik meningkatkan angka metabolik dan meningkatkan ambilan oksigen maksimal.²⁵ Dalam jangka panjang, aktivitas reguler serupa meningkatkan efisiensi dan kapasitas metabolik tubuh, juga menurunkan tekanan darah dan resistensi insulin.²⁶ Selain itu, aktivitas fisik meningkatkan motilitas usus.

Kurangnya aktivitas fisik harian juga meningkatkan insidens obesitas, faktor lain yang berhubungan dengan KKR. Kelebihan berat badan dan obesitas meningkatkan sirkulasi estrogen dan menurunkan sensitivitas insulin, juga dipercaya mempengaruhi risiko kanker, dan berhubungan dengan penimbunan adipositas abdomen. Namun, peningkatan risiko yang berhubungan dengan kelebihan berat badan dan obesitas tampaknya tidak hanya berhubungan dengan peningkatan asupan energi, hal ini juga dapat mencerminkan perbedaan efisiensi metabolisme. Studi menunjukkan bahwa individu yang menggunakan energi lebih efisien memiliki risiko KKR lebih rendah.⁶

Skala Indeks Massa Tubuh (IMT) memberikan pengukuran kelebihan berat badan yang lebih akurat dibandingkan berat badan saja.^{28,29} IMT dihitung dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter). Panduan IMT Asia Pasifik berbeda dengan klasifikasi IMT oleh National Institutes of Health (NIH) karena kandungan lemak tambahan dan perbedaan distribusi lemak pada orang Asia (Tabel 1). Orang Asia menunjukkan peningkatan akumulasi lemak walaupun IMT-nya rendah.^{29,30}

Obesitas menyebabkan penimbunan hormon, peningkatan kadar insulin dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), pemicu regulator pertumbuhan tumor, gangguan respons imun dan stres oksidatif, sehingga memicu terjadinya karsinoma kolorektal.^{19,27}

3. Merokok

Sebesar 12% kematian KKR berhubungan dengan kebiasaan merokok.³¹ Karsinogen rokok meningkatkan pertumbuhan KKR, dan meningkatkan risiko terdiagnosis kanker.^{8,32,33} Merokok menyebabkan pembentukan dan pertumbuhan polip adenomatosa, lesi prekursor KKR.³⁴ Terdapat hubungan statistik signifikan berdasarkan dosis merokok per tahun setelah merokok lebih dari 30 tahun; individu dengan riwayat merokok lama dan kemudian berhenti merokok tetap memiliki risiko KKR. Polip berukuran besar di kolon dan rektum dihubungkan dengan kebiasaan merokok jangka panjang. *Onset* KKR penderita pria dan wanita perokok lebih muda.^{31,35}



Tabel. Klasifikasi IMT²⁸

Klasifikasi	Patokan Asia Pasifik	Patokan Dunia
Berat Badan Kurang	<18,50	<18,50
Normal	18,50–23	18,50–24,99
Berat Badan Lebih	23,1–25	25–29,99
Obesitas	>28	>30

4. Alkohol

Konsumsi alkohol reguler berhubungan dengan perkembangan KKR. Konsumsi alkohol merupakan faktor risiko KKR pada usia muda,^{31,35} juga meningkatnya insidens kanker kolon distal.²⁷ Metabolit reaktif pada alkohol seperti asetaldehid bersifat karsinogenik.³⁶ Terdapat korelasi antara alkohol dan merokok, rokok menginduksi mutasi spesifik DNA yang perbaikannya tidak efektif karena adanya alkohol. Alkohol berperan sebagai solven, meningkatkan penetrasi molekul karsinogen lain ke dalam sel mukosa. Efek alkohol dimediasi melalui produksi prostaglandin, peroksidase lipid, dan generasi ROS (*Reactive Oxygen Species*) bebas.³⁶ Konsumsi tinggi alkohol biasanya berhubungan dengan nutrisi rendah, sehingga jaringan rentan terhadap

karsinogenesis.⁶ Konsumsi alkohol 2-4 porsi per hari meningkatkan risiko hingga 23% dibandingkan individu yang mengonsumsi kurang dari 1 porsi per hari. Porsi yang dimaksud adalah satuan jumlah minuman yang dikeluarkan oleh *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 1 porsi mengandung sekitar 14 gram alkohol murni, volumenya berbeda-beda untuk minuman beralkohol yang beredar di masyarakat – 1 porsi = 355 ml bir (kadar alkohol 5%), 148 ml *wine* (kadar alkohol 7%), 29,5 ml *brandy* atau minuman keras lainnya (kadar alkohol 40%).³⁷ Riwayat mengonsumsi alkohol juga memiliki risiko tinggi.

5. Lain-lain

Peranan suplementasi kalsium dan vitamin D untuk mencegah kanker kolorektal masih

perlu diteliti lebih lanjut. Studi meta-analisis menunjukkan kalsium 1200 mg menurunkan risiko adenoma secara bermakna, sedangkan hubungan antara vitamin D dan kanker belum diketahui pasti.³

Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia memberikan rekomendasi tingkat B untuk aspirin dan OAINS (Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid) dalam menurunkan risiko KKR, namun penggunaannya tidak dianjurkan karena efek samping obat. Penggunaan terapi sulih hormon pasca-menopause secara teratur dan jangka panjang juga menurunkan risiko KKR, namun meningkatkan risiko kanker payudara dan penyakit kardiovaskuler.³

SIMPULAN

Peningkatan insidens kanker kolorektal menjadi perhatian bersama. Gaya hidup yang tidak sehat menjadi faktor risiko pemicu kanker kolorektal. Faktor risiko ini dapat dimodifikasi. Dokter perlu memahami faktor-faktor terkait agar mampu memberikan edukasi dan mempromosikan gaya hidup sehat ke masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Josep S, James L, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *The Lancet Oncology*. 2005; 6(11): 871-6.
2. Jacques F, Hai-Rim Shin, F. Bray, David F, Colin M, DM Parkin. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Internat J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-917.
3. IKABDI. Panduan penatalaksanaan kanker kolorektal 2014.
4. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005; 293: 172-82.
5. *Dagfinn A, Doris C, Rosa L, Rui V, Darren G.* Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011; 343. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6617>.
6. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
7. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER cancer statistics review, 1975-2005. Bethesda, MD: 2008.
8. National Institutes of Health. What you need to know about cancer of the colon and rectum. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services & National Institutes of Health; 2006.
9. American Cancer Society. Colorectal cancer facts & figures special edition 2005. Oklahoma City, OK: American Cancer Society; 2005.
10. Skibber J, Minsky B, Hoff P. In: DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, editor. *Cancer of the colon and rectum. Cancer: principles & practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp.1216-71.
11. Jackson-Thompson J, Ahmed F, German R R, Lai S M, Friedman C. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006; 107(5,Suppl): 1103-11.
12. Papadopoulos N, Nicolaidis NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263(5153): 1625-9.
13. Wilmsink ABM. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(4): 483-93.
14. Jeter JM, Kohlmann W, Gruber SB. Genetics of colorectal cancer. *Oncology* 2006; 20(3): 269-76.
15. Al-Sukhni W, Aronson M, Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: Familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am*. 2008; 88(4): 819-44.
16. Davies R J, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: Prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 199-209.
17. Lynch H T, Lynch J F, Lynch P M, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: Molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* 2008; 7(1): 27-39.
18. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ*. 2000; 321(7264): 805-8.
19. Johnson IT, Lund EK. Review article: Nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(2): 161-81.
20. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006; 119(11): 2657-64.
21. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(12): 906-16.
22. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011; 6(6):

TINJAUAN PUSTAKA



- e20456. doi: 10.1371/journal.pone.0020456. [Epub 2011 Jun 6].
23. Santarelli R L, Pierre F, Corpet D E. Processed meat and colorectal cancer: A review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008; 60(2): 131-44.
 24. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(7): 525-33.
 25. de Jong AE, Morreau H, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. Prevalence of adenomas among young individuals at average risk for colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(1): 139-43.
 26. Lee K J, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, et al. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18(2): 199-209.
 27. Bazensky I, Shoobridge-Moran C, Yoder L H. Colorectal cancer: An overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening guidelines. *Medsurg Nurs*. 2007; 16(1): 46-51.
 28. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region. 2007; 8(3): 191-6.
 29. Serena L, Mien C.C, Stefan M, Derrick H, Mabel D. Rationale for redefining obesity in Asians. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 66-74.
 30. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Lin VF, Tan BY, van Staveren WA, Deurenberg P. Relationships between indices of obesity and its comorbidities in multi-ethnic Singapore. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1554-62.
 31. Zisman A L, Nickolov A, Brand R E, Gorchow A, Roy H K. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: Implications for screening. *Arch Intern Med*. 2006; 166(6): 629-34.
 32. Edoardo B, Simona I, Vincenzo B, Sara R, Albert BL, Patrick M. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(23): 2765-78.
 33. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008; 122(1): 155-64.
 34. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels A B. Cigarette smoking and adenomatous polyps: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 388-95.
 35. Tsong W H, Koh W P, Yuan J M, Wang R, Sun C L, Yu M C. Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*. 2007; 96(5): 821-7.
 36. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004; 39(3): 155-65.
 37. What's a "standard" drink? [Internet]. Available from: rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov.

Up-to-date, Lengkap,
Sesuai kebutuhan Anda

www.kalbemed.com

