

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker ketiga tersering pada pria dan kanker kedua tersering pada wanita. Ditemukan lebih dari 1,2 juta kasus baru KKR dan diperkirakan 608.700 kematian pada tahun 2008 (Jemal, 2011). Di Amerika ditemukan sebanyak 146.970 kasus KKR baru dan diperkirakan 49.920 orang meninggal akibat KKR (Jemal, 2011). Secara umum didapatkan kejadian KKR meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Suatu fenomena yang dikaitkan dengan pajanan terhadap berbagai karsinogen dan gaya hidup (Abdullah, 2010).

Di Indonesia, dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus kanker kolorektal. Saat ini KKR menjadi masalah kesehatan masyarakat dengan urutan tiga besar kanker terbanyak di Indonesia. Angka insidens dengan standarisasi umur KKR di Indonesia per 100.000 populasi adalah 19,1 pada pria dan 15,6 pada perempuan (Abudullah et al., 2012)

Distribusi kanker kolorektal menurut lokasi di kolon sebanyak 73% dapat dideteksi dengan pemeriksaan rektosigmoidoskopi. Lokasi di *rektosigmoid* 9,7%, *rektum* 51,5%, *sigmoid* 9,7%, *kolon desendens* 11,7%, *kolon transversal* 6,8%, *kolon asendens* 8,7%, dan *sekum* 1,9 % (Abdullah, 2010)).

Pada penelitian profil KKR di RS Pirngadi Medan ditemukan 197 penderita kanker kolorektal dari 760 pasien yang diperiksa dengan kolonoskopi (25,9%), sebanyak 101 pasien (51,3%) dari 197 pasien KKR adalah wanita. Sebagian besar berada dikelompok usia 51-60 tahun (28,9%). Etnis yang paling sering dari pasien suku Batak (46,1%). Lokasi yang banyak ditemukan KKR berada di *rektum* (74,6%) (Effendi et al., 2008 ).

Manifestasi klinik yang kita dapat jumpai pada KKR adalah *hematokezia* atau *melena*, nyeri abdomen, anemia defisiensi besi yang tidak diketahui penyebabnya. Perubahan BAB, muntah, distensi, obstipasi, invasi lokal menimbulkan tenesmus, hematuri, infeksi saluran kemih berulang dan obstruksi uretra. Akut abdomen dapat terjadi bila tumor tersebut menimbulkan perforasi. kadang timbul fistula antara kolon dengan usus halus (Jemal, 2011).

Pemeriksaan laboratorium seperti CEA mulai dikembangkan sebagai penanda tumor yang paling umum untuk KKR. Nilai CEA bermakna pada monitoring berkelanjutan dan sebagai petanda prognostik (Chen et al., 2005), (Locker et al., 2006).

Rekomendasi American Society Of Clinical Oncology (ASCO) tahun 2006 menyatakan bahwa CEA diperiksa sebelum operasi dapat membantu dalam penentuan stadium atau rencana tindakan dalam memonitor respon terapi selama pengobatan (Gershon et al., 2006), (Weissenberger et al., 2005). Pengukuran serial CEA untuk mendeteksi KKR berulang mencapai *sensitifitas* 80%, *spesitifitas* 70% dan dapat bertahan 5 bulan kedepan (Michael et al., 2001). Studi Xue-Qin Yang meneliti dan menyimpulkan pemeriksaan serum CEA dan CA 19-9 preoperatif dapat digunakan memprediksi prognostik selama 5 tahun pada kanker kolorektal RFS (*recurrence free survival*) (Xue-Qin et al., 2011).

Beberapa faktor yang mempengaruhi konsentrasi CEA pada penderita KKR:

- **Stadium Tumor**

Kadar CEA meningkat sesuai dengan meningkatnya keparahan KKR. Pada studi awal terjadi peningkatan konsentrasi CEA ( $> 2,5 \mu\text{g/L}$ ) sebagai berikut : *Dukes' A* 28%, *Duke's B* 48% , *Duke's C* 75%, dan *Duke's D* 84%. Untuk nilai ambang CEA  $5 \mu\text{g/L}$  peningkatan kadar CEA pada *Duke's A* 3%, *Duke's B* 25%, *Duke's C* 45% dan *Duke's D* 65% (Wanebo et al, 1978),(Michael et al., 2001).

- **Derajat Histologi Tumor**

Beberapa studi memperlihatkan bahwa KKR dengan derajat histopatologi berdiferensiasi baik (*well differentiated colorectal cancers*) menghasilkan CEA lebih tinggi dibandingkan dengan yang berdiferensiasi buruk (*poorly differentiated*) (Michael et al., 2001). Sebagai contoh satu laporan, kadar rata-rata CEA pada tumor diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk adalah 18,8 ; 5,5 dan 2,2  $\mu\text{g/L}$  (Michael et al., 2001).

- **Fungsi Hati**

Hati merupakan tempat utama metabolisme CEA. Awalnya pengambilan CEA terjadi di sel kupffer yang memodifikasi CEA dengan membuang sisa asam

sialik, kemudian di parenkim hati didegradasi. Beberapa penyakit hati jinak dapat mengurangi fungsi hati dan hasil pembersihan CEA ikut menurun sehingga kadar CEA pada serum tetap tinggi (Michael et al., 2001).

- **Letak Tumor**

Pasien dengan tumor kolon kiri umumnya mengalami peningkatan CEA dibandingkan dengan tumor kolon kanan. Menurut penelitian Slater et al, dari penderita KKR dengan nilai normal  $< 5 \mu\text{g}/\text{ml}$  dan abnormal  $> 5 \mu\text{g}/\text{ml}$  didapatkan hasil bahwa kadar CEA abnormal preoperatif secara bermakna berhubungan dengan letak tumor di kolon, kedalaman invasi tumor dan status KGB yang terlibat (Slater et al., 1979), (Compton et al., 2000).

- **Obstruksi Usus**

Dalam studi Sugarbaker menunjukkan bahwa obstruksi usus memberikan kadar CEA lebih tinggi pada kasus KKR dibanding dengan kasus non obstruksi usus (Sugarbaker et al., 1976).

- **Riwayat Merokok**

Melalui studi dengan sampel  $> 700$  orang sukarelawan sehat didapati kadar CEA 2 kali lipat pada penderita yang merokok dibandingkan penderita yang tidak merokok baik pria maupun wanita. Kadar rata-rata CEA pada wanita perokok dan yang tidak merokok adalah 4,9 dan 2,2  $\mu\text{g}/\text{L}$  sedangkan pada pria 6,2 dan 3,4  $\mu\text{g}/\text{L}$  (Michael et al., 2001).

- **Status Ploid dari Tumor**

Penderita dengan aneuploid KKR menghasilkan kadar CEA lebih tinggi dibandingkan penderita dengan pola tumor *diploid* (Michael et al., 2001).

Tingginya nilai CEA berhubungan dengan tumor *grade* 1 dan 2, stadium lanjut dari penyakit dan munculnya *metastasis* ke organ dalam. Meskipun konsentrasi CEA serum merupakan faktor prognostik independen, nilai CEA serum baru dapat dikatakan bermakna pada monitoring berkelanjutan setelah pembedahan (Casciato, 2011). Meskipun keterbatasan *spesifitas* dan *sensitifitas* dari tes CEA, namun tes ini sering diusulkan untuk mengenali adanya rekurensi dini. Tes CEA sebelum operasi sangat berguna sebagai faktor prognosis dan apakah tumor primer berhubungan dengan meningkatnya nilai CEA. Peningkatan nilai CEA preoperatif berguna untuk identifikasi awal dari metatase karena sel

tumor yang bermetastasis sering mengakibatkan naiknya nilai CEA (Casciato, 2011).

Studi yang dilakukan Carlos et al, menyimpulkan *spesifisitas* dan *sensitifitas marker* CEA untuk diagnosis KKR adalah 77%, 64%. Sedangkan *marker* CA 19-9 adalah 79% dan 10%. Bila kedua marker dikombinasi didapatkan *spesifisitas* 71% dan *sensitifitas* 60%. Sehingga mereka berpendapat kedua marker tersebut tidak efektif sebagai deteksi/*skrining* KKR (Carlos et al., 1992).

Menurut ASCO 2006 merekomendasikan CA 19-9 untuk diagnosis, *staging*, *surveillance* atau memantau pengobatan pada pasien KKR. Studi Takashi Ueda dkk, melakukan penelitian mengenai serum CA 19-9 dan menyimpulkan CA 19-9 dapat digunakan sebagai indikator preoperatif pada *metastasis liver* dan prognostik pada KKR (Takashi et al., 1994).

Banyak hal yang mempengaruhi prognosis KKR, salah satunya adalah histopatologi yang didapatkan dari hasil pemeriksaan Patologi Anatomi (PA). Selain sebagai penentu prognosis, histopatologi juga merupakan salah satu faktor penting dalam penentuan etiologi dan penanganan KKR. Dalam penanganan KKR khususnya, pemeriksaan PA untuk menentukan histopatologi KKR merupakan hal yang wajib dilakukan. Sebab, histopatologi penting dalam menentukan penanganan KKR selanjutnya. Beberapa hal yang dinilai dalam pemeriksaan histopatologi antara lain jenis dan derajat differensiasi. Gambaran histopatologi ini dapat menentukan derajat keganasan, dengan kata lain dapat pula menentukan ganas tidaknya suatu neoplasma. Selain sebagai penentu diagnosis keganasan, gambaran histopatologi juga berpengaruh besar dalam penentuan prognosis serta adanya rekurensi (Stewart et al., 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Aru W. Sudoyo dkk, menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan mengenai gambaran histopatologi yang meliputi grading tumor dan stadium karsinoma kolorektal (Aru W. Sudoyo dkk., 2011) *poorly differentiated* dihubungkan dengan adanya mutasi genetik namun tersebut belum diketahui pasti. Sekitar 20% KKR adalah *poorly differentiated*, dan memiliki prognosis yang buruk (Capple, 2005). *Grade histology* secara signifikan mempengaruhi tingkat *survival* disamping stadium. Pasien dengan *well*

*differentiated* karsinoma (grade 1 dan 2) mempunyai *5-year survival rates* yang lebih baik dibandingkan dengan *poorly differentiated* karsinoma (grade 3 dan 4) (Casciato, 2011).

Berdasarkan latarbelakang di atas, peneliti mencoba untuk meneliti kadar CEA dan CA 19-9 dalam serum berdasarkan differensiasi sel (derajat histologi tumor) pada KKR yang belum pernah dilakukan di Medan.

## **1.2 Perumusan Masalah**

- a. Apakah terdapat perbedaan *level* serum CEA berdasarkan differensiasi sel yang berbeda pada KKR?
- b. Apakah terdapat perbedaan *level* serum CA 19-9 berdasarkan differensiasi sel yang berbeda pada KKR?

## **1.3 Hipotesis**

- a. Didapatkan perbedaan CEA berdasarkan differensiasi sel yang berbeda pada KKR.
- b. Didapatkan perbedaan CA 19-9 berdasarkan differensiasi sel yang berbeda pada KKR.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

- a. Untuk mengetahui perbedaan kadar serum CEA berdasarkan differensiasi sel yang berbeda pada KKR.
- b. Untuk mengetahui perbedaan kadar serum CA19-9 berdasarkan differensiasi sel yang berbeda pada KKR.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

- a. Pemeriksaan kadar CEA dan CA 19-9 pada serum penderita kanker kolorektal dapat memprediksi tingkat defferensiasi sel.
- b. Untuk kedepan penelitian ini dapat dipakai melengkapi data dimana CEA dan CA 19-9 sebagai alternatif pemeriksaan untuk menentukan prognostik