

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Adenokarsinoma duktal infiltratif pankreas, atau sering disebut dengan kanker pankreas, adalah penyebab utama kematian ketiga akibat kanker di Amerika Serikat setelah kanker paru dan kolon. Kanker pankreas memiliki angka mortalitas tertinggi walaupun lebih jarang daripada kedua keganasan lainnya.¹ Insiden terbanyak kanker pankreas terdapat di benua Asia dengan total 233.701 kasus dengan angka mortalitas sebanyak 224.034 kasus.² Kanker pankreas merupakan penyebab kematian ke-10 di Indonesia, dengan kasus baru sebanyak 5.734 atau 1,4% dari seluruh kanker dan angka kematian sebanyak 5.833 kasus.³ Angka mortalitas kanker pankreas tercatat pada data Globocan pada tahun 2022, terdapat 510.992 kasus baru dari 185 negara dan 467.409 kasus kematian. Insiden kanker menempati urutan ke-12, dan menempati urutan ke-6 sebagai kanker yang menyebabkan kematian di seluruh dunia.² Penyebab *survival rate* yang rendah pada kanker pankreas adalah terdiagnosisnya kanker pankreas pada tahap lanjut (52% pada tahap lanjut dan 9% pada tahap awal) dengan *5-year-survival rate* hanya 2-5% dari total kasus. Mortalitas kanker pankreas terbanyak disebabkan karena kegagalan multiorgan akibat metastasis.⁴

Kanker pankreas seringkali tidak menimbulkan gejala pada stadium awal hingga sudah meluas dan melibatkan struktur lain karena aletaknya di rongga peritoneum. Manifestasi klinis awal kanker pankreas adalah gejala nonspesifik gastrointestinal (mual, nyeri abdominal). Penurunan berat badan, anoreksia, malaise serta kelemahan adalah manifestasi dari penyakit yang sudah memasuki tahap yang lanjut.^{1,4} Manifestasi klinis kanker pankreas tergantung dari derajat keparahan dan lokasi tumor: kaput pankreas, processus uncinatus, leher pankreas (70%), korpus atau kauda pankreas (20%), atau penyakit multifokal (10%). Kebanyakan tumor berada di kaput pankreas, sehingga gejala klinis yang bisa timbul seperti nyeri epigastrium (79%), *jaundice* (56%), mual atau muntah karena obstruksi saluran keluar lambung (51%), diare (53%), dan *steatorrhea* yang

disebabkan insufisiensi pankreas (25%). Selain itu, nyeri punggung (49%) dapat menandakan lokasi kanker pankreas di bagian badan atau ekor pankreas.⁵

Patogenesis kanker pankreas terjadi karena sejumlah mutasi bertahap dari mukosa normal menjadi prekursor lesi spesifik dan menjadi malignan yang bersifat invasif. Tiga prekursor spesifik yang menyebabkan kanker pankreas adalah *pancreatic intraepithelial neoplasia* (PanIN), *intraductal papillary mucinous neoplasms* (IPMN) dan *mucinous cystic neoplasms* (MCN). Ketiga prekursor ini memiliki karakteristik yang unik dari segi patologis, molekular, dan klinis.⁶ Selain itu, terdapat akumulasi progresif perubahan genetik pada epitel pankreas seiring perkembangannya dari lesi prekursor non-neoplastik menjadi prekursor noninvasif dan terakhir menjadi kanker invasif. Lesi kanker pankreas paling umum berawal dari duktus kecil dan duktulus yang disebut dengan PanIN. Kanker pankreas berkembang dari lesi PanIN menjadi kanker invasif. Berdasarkan tingkat atipikal seluler dan nukleusnya, lesi PanIN dibagi menjadi lesi tingkat rendah (PanIN-1A/B) hingga tinggi (PanIN-3). Ada beberapa perubahan yang terjadi pada genome kanker pankreas (KRAS, CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4, BRCA2). Jalur sinyal yang dideregulasi, faktor stroma, dan mRNA, berfungsi sebagai bahan bakar berkembangnya kanker pankreas. Mutasi KRAS, ekspresi berlebih miRNA, dan faktor stroma, teraktivasi di lesi PanIN-1. Ekspresi berlebih mucin 1, dan mutasi inaktif pada p16/CDKN2A terlihat pada lesi PanIN-2. Terakhir, lesi PanIN-3 terasosiasi dengan mutasi inaktif di TP53, BRCA2, dan SMAD4.⁴

Gejala nyeri abdominal yang tidak spesifik, ultrasound abdomen dapat digunakan sebagai screening awal. Penggunaan ultrasound dapat mengevaluasi adanya batu empedu dan pelebaran kandung empedu.^{4,5} Penggunaan ultrasound untuk menegakkan diagnosis kanker pankreas memiliki sensitivitas dan spesifisitas sekitar 90-95%, tetapi akan memburuk pada tumor yang ukurannya kurang dari 3 cm. Selain itu, penggunaan ultrasound tergantung kepada keahlian operator.

Tumor marker merupakan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis kanker pankreas. Biomarker yang sudah dievaluasi yaitu CA 19-9 (sensitivitas 70-90%, spesifisitas 68-91%), tetapi memiliki *positive predictive values* yang kurang pada pasien asimtomatik yaitu 0,9%, sedangkan pada pasien simptomatis 72%, dan carcinoembryonic antigen, yang menghasilkan nilai

diagnosis rendah dengan sensitivitas 25-54%, dan spesifisitas 75-91%.⁵ Biomarker yang sudah dievaluasi diantaranya *carbohydrate antigen 19-9* atau CA 19-9, disebut juga dengan *Sialyl Lewis-a*, adalah kompleks glikoprotein permukaan sel yang sering dikaitkan dengan adenokarsinoma duktal pankreas (PDAC). CA 19-9 dihasilkan oleh sel duktal di pankreas, sistem biler, sel epitel di lambung, usus, uterus, dan kelenjar saliva. Peningkatan kadar CA 19-9 dapat menunjukkan indikasi penyakit jinak dan ganas. Penyakit ganas utama yang bisa dideteksi oleh CA 19-9 adalah adenokarsinoma duktal pankreas (PDAC). Kondisi penyakit jinak antara lain pankreatitis, kista pankreas, diabetes melitus (DM), fibrosis hati, penyakit koleastatik.⁷

Kadar CA 19-9 yang diperiksa dari darah serum memiliki interpretasi sebagai berikut: kadar <37 U/mL adalah normal, kadar >37 U/mL adalah meningkat. Penderita kanker pankreas dengan kadar CA 19-9 <100 U/mL menandakan penyakit dengan '*likely resectable*' atau dapat ditatalaksana dengan operasi, sedangkan kadar >100 U/mL kemungkinan '*unresectable*' atau tidak dianjurkan untuk dioperasi.⁸ Pada penelitian Berger dkk. Pada 129 pasien yang menjalani reseksi bedah menunjukkan bahwa pasien dengan kadar CA 19-9 <37 pra operasi memiliki angka kelangsungan hidup terbaik (35 bulan), diikuti dengan pasien dengan kadar CA 19-9 38-200 U/mL (22 bulan), dan angka kelangsungan hidup terendah (16 bulan) pada pasien dengan kadar CA 19-9 >200U/mL.⁷ Kadar CA 19-9 yang menurun sebanyak $\geq 20-50\%$ dari nilai awal (*baseline*) setelah operasi berkaitan dengan angka harapan hidup yang memanjang, dan sebaliknya bila kadarnya tidak menjadi normal atau meningkat.⁸

Metastase kanker pankreas dapat terjadi ke organ hepar, kelenjar limfe, paru- paru, peritoneum, dan tulang. Dampak nyata dari lokasi metastasis tertentu terhadap metastasis kanker pankreas masih belum diketahui. Pasien kanker pankreas kebanyakan terdiagnosis dengan metastasis, dan memiliki angka kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 3%. Junior et al., (2020) melakukan penelitian dan menyimpulkan bahwa metastasis hati memberikan hasil yang lebih buruk. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengkaji lebih dalam mengenai hubungan kadar CA 19-9 serum dan metastasis pada kanker pankreas di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Berapa rerata kadar CA 19-9 pada kanker pankreas yang bermetastasis dan tidak bermetastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Bagaimana distribusi frekuensi pasien kanker pankreas yang bermetastasis dan tidak bermetastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar CA 19-9 dan metastasis dan tidak metastasis pada pasien kanker pankreas di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan kadar CA 19-9 serum dengan metastasis dan tidak metastasis pada kanker pankreas di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar CA 19-9 pada kanker pankreas yang bermetastasis dan yang tidak bermetastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui distribusi frekuensi pasien kanker pankreas yang bermetastasis dan tidak bermetastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Menganalisis hubungan kadar CA 19-9 serum dan metastasis dan tidak metastasis pada pasien kanker pankreas di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah wawasan, ilmu pengetahuan peneliti mengenai hubungan kadar CA 19-9 serum dan metastasis dan tidak metastasis pada kanker pankreas.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat bermanfaat untuk data dasar dan informasi mengenai penggunaan CA 19-9 dan hubungan kadar CA 19-9 serum dan metastasi dan tidak metastasis pada kanker pankreas.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi dan data awal untuk penelitian selanjutnya mengenai hubungan hubungan kadar CA 19-9 serum dan metastasis dan tidak metastasis pada kanker pankreas RSUP Dr. M. Djamil Padang.

