

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama kematian. Data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) pada tahun 2022 melaporkan sekitar 19,96 juta kasus baru dan 9,73 juta kematian akibat kanker terjadi di seluruh dunia, dengan kanker kolorektal menyumbang sekitar 1,93 juta (9,6%) kasus dan 0,90 juta (9,3%) kematian. Kanker kolorektal menjadi kanker paling umum ketiga di dunia setelah kanker payudara dan paru-paru, serta menjadi penyebab kematian paling umum kedua terkait kanker setelah kanker paru (Anthonysamy *et al.*, 2020; Jung *et al.*, 2022; Bray *et al.*, 2024).

Kanker kolorektal menempati urutan keempat paling banyak terjadi di Indonesia setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru dengan jumlah 8,7% kasus baru dan 7,9% kematian dari seluruh kanker berdasarkan data GLOBOCAN pada tahun 2022. Angka kejadian kanker kolorektal lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan di Indonesia. Penelitian Rachmita *et al.*, menunjukkan kasus kanker kolorektal di RSUP M Djamil Padang 167 kasus pada tahun 2021- 2022 (Siregar *et al.*, 2019; Hossain *et al.*, 2022; Bray *et al.*, 2024).

Perkembangan sel normal menjadi kanker kolorektal membutuhkan waktu 10-15 tahun, namun saat ini berkembang menjadi lebih cepat diakibatkan perubahan gaya hidup seperti pola makan dan kurangnya aktivitas fisik. Individu yang baru

didiagnosis dengan kanker kolorektal, 20% di antaranya merupakan metastasis penyakit pada saat kunjungan ke dokter dan 25% lainnya akan berkembang menjadi metastasis setelah manifestasi dari penyakit lokal. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan kanker kolorektal yang didiagnosis pada tahap awal adalah 90%, dan pasien dengan metastasis jauh menunjukkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya sebesar 10% (Ibrahim *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2024).

Kanker kolorektal sebagian besar tidak memiliki gejala klinis yang jelas pada tahap awal, sehingga mengakibatkan tingkat diagnosis dini yang rendah. Manifestasi klinis akan muncul seiring dengan perkembangan penyakit sehingga pasien dengan kanker kolorektal banyak didiagnosis pada saat stadium lanjut yang akhirnya kehilangan kesempatan untuk mendapatkan pengobatan radikal. Peningkatan prognosis untuk pasien dengan kanker kolorektal sangat bergantung pada diagnosis dini yang akurat. Metode diagnosis yang paling akurat untuk kanker kolorektal adalah kolonoskopi yang dikombinasikan dengan biopsi patologi anatomi. Pemeriksaan ini bersifat invasif dan mahal, dan berpotensi komplikasi seperti perdarahan dan perforasi yang dapat mengancam jiwa. Metode yang murah dan non invasif saat ini diusulkan untuk mendiagnosa kanker kolorektal (Luo *et al.*, 2020; Liu Y & Chen, 2024).

Pendekatan multifaktorial saat ini dikembangkan untuk menghitung probabilitas memiliki penyakit. Kombinasi sistem penilaian risiko dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti penanda tumor dapat dikembangkan dalam mendiagnosis kanker kolorektal. Konsensus Asia Pasifik merekomendasikan untuk pasien dengan risiko tinggi kanker kolorektal dapat diidentifikasi melalui alat penilaian risiko yang sederhana dan akurat seperti skor *Asia Pasific Colorectal*

Screening (APCS), yang merupakan kumpulan skor yang divalidasi dan dikembangkan dengan baik untuk kanker kolorektal dengan tujuan untuk menyediakan alat yang sederhana dan berguna untuk menilai risiko kanker kolorektal pada populasi Asia (Luu *et al.*, 2021).

Skor APCS didasarkan pada faktor risiko yang diidentifikasi pada populasi Asia dari 17 pusat di 11 kota di Asia, yang bertujuan untuk mengelompokkan risiko neoplasia kolorektal pada subjek Asia. Skor APCS mencakup jenis kelamin, usia, riwayat keluarga dan kebiasaan merokok. Perbaikan lebih lanjut pada deteksi kanker kolorektal dapat berfokus pada penambahan faktor risiko seperti indeks massa tubuh (IMT) dan diabetes. *Chinese University of Hong Kong* mengembangkan skor APCS yang dimodifikasi dengan menambahkan IMT dan diabetes sebagai faktor risiko (Kong *et al.*, 2022).

Penelitian Kong *et al.* meneliti sistem skor untuk kanker kolorektal di Asia yaitu APCS, *Colorectal Neoplasia Predict* (CNS), *The Korean Colorectal Screening* (KCS), APCS dimodifikasi dan *8 point risk*. Penelitian ini menemukan nilai diagnostik 5 sistem skor yaitu APCS mempunyai sensitivitas 73,21% dan spesifisitas 52,19%, CNS mempunyai sensitivitas 72,32% dan spesifisitas 53,49%, KCS mempunyai sensitivitas 82,14% dan spesifisitas 48,05%, APCS dimodifikasi mempunyai sensitivitas 84,82% dan spesifisitas 43,50%, *8 point risk* mempunyai sensitivitas 31,25% dan spesifisitas 83,81%. Skor APCS yang dimodifikasi merupakan sistem yang lebih baik untuk mengklasifikasikan subjek berisiko tinggi berdasarkan sensitivitasnya yang tinggi dan akurasi diagnostik yang lebih baik dibandingkan dengan skor APCS.

Pengetahuan yang maju dalam beberapa tahun terakhir menjelaskan tentang mekanisme tumor, perkembangan biologi molekuler dan teknologi biologi molekuler. Deteksi penanda tumor telah banyak digunakan untuk skrining awal, diagnosis kanker, menentukan pengobatan yang tepat untuk diberikan, mendeteksi stadium dan terapi, memperkirakan kelangsungan hidup dan prognosis. Penanda tumor spesifik untuk kanker kolorektal, sampai saat ini belum ditemukan, namun penelitian-penelitian menunjukkan *Carcinoembryonic antigen* (CEA) dan *Cancer antigen 125* (CA 125) dapat digunakan dengan sensitivitas deteksi gabungan penanda tumor tersebut lebih tinggi daripada pemeriksaan secara terpisah, yang memiliki signifikansi klinis penting untuk evaluasi diagnosis dini, efek terapeutik dan pemantauan kekambuhan penyakit. Jumlah penanda tumor semakin banyak maka akan semakin meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas (Luo *et al.*, 2020; Islam, 2023).

Carcinoembryonic antigen adalah antigen onkofetal yang terdapat pada sebagian besar tumor epitel dan merupakan penanda tumor paling sering digunakan skrining untuk beberapa jenis kanker, termasuk kanker usus besar, kolorektal, paru-paru, lambung, tiroid, pankreas, payudara, kandung kemih, dan ovarium. Pemeriksaan CEA tunggal memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah, sehingga CEA tunggal tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk mendiagnosis keganasan. Peningkatan serum CEA saja bukan merupakan penanda pasti dari lokasi asal kanker tertentu sehingga CEA tunggal tidak direkomendasikan untuk skrining rutin atau diagnosis kanker (Kankanala & Mukkamalla, 2023; Wang *et al.*, 2023).

Penelitian oleh Su *et al.* menunjukkan sensitivitas CEA secara keseluruhan untuk mendiagnosis kanker kolorektal sebesar 37,0%, namun, peneliti juga menemukan tingkat yang secara langsung berhubungan dengan stadium yaitu 21,4%, 38,9% dan 41,7% masing-masing untuk stadium I-III. Ini adalah nilai prediktif yang sangat rendah, oleh karena itu diperlukan tambahan pemeriksaan penanda tumor lainnya untuk meningkatkan sensitivitasnya (Naicker *et al.*, 2021).

Penelitian - penelitian dilakukan untuk menemukan biomarker lain yang dapat digunakan bersama CEA. Tiga penanda tumor yang sudah diakui untuk kanker kolorektal yaitu CEA, *Cancer antigen 125 (CA 125)*, dan *Cancer antigen 19-9 (CA 19-9)* (Yousef *et al.*, 2023). Hasil penelitian skrining suatu studi terhadap sejumlah besar biomarker menghasilkan hipotesis bahwa CA 125 dapat menjadi salah satu pilihan, meskipun secara klinis sejauh ini terutama digunakan sebagai penanda untuk kanker ginekologi, namun berguna sebagai biomarker diagnosis pada pasien kanker kolorektal. Peneliti tersebut mengidentifikasi CA 125 sebagai faktor diagnostik independen yang signifikan, yang telah divalidasi lebih lanjut bersama dengan CEA, *Cancer antigen 19-9 (CA19-9)*, dan *Cancer antigen 242 (CA 242)* pada kohort besar pasien kanker kolorektal (Björkman *et al.*, 2021).

Cancer antigen 125 adalah epitop yang ditemukan pada mucin 16 (MUC16) dan merupakan antigen glikoprotein yang ada di permukaan sel. Antigen ini biasanya diekspresikan dalam jaringan yang berasal dari epitel koelom, seperti ovarium, tuba falopi, peritoneum, pleura, perikardium, usus besar, ginjal, dan lambung (Gandhi *et al.*, 2024). *Cancer antigen 125* ditemukan dalam sel tumor gastrointestinal dan berfungsi sebagai penanda tumor dalam pemeriksaan pasien dengan tumor gastrointestinal seperti kanker kolorektal dan kanker lambung, yang

memainkan peran penting dalam tumorigenesis, proliferasi tumor, dan metastasis (Kurniawan *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2022). Kadarnya cenderung meningkat dalam tahap inflamasi. Kadar CA 125 meningkat pada berbagai keganasan non-ovarium seperti kanker serviks, kolorektal, endometrium, dan paru-paru (Canki *et al.*, 2023). Kombinasi dengan CA 125 signifikan dalam meningkatkan sensitivitas mendeteksi kanker kolorektal (Luo *et al.*, 2020).

Penelitian Kurniawan *et al.* (2020) di Makasar pada 57 pasien yang meneliti penggunaan penanda tumor untuk kanker kolorektal. Hasil analisis uji diagnostik dari penanda tumor CEA memiliki sensitivitas 73,7% dan spesifisitas 84,2%, CA 125 memiliki sensitivitas 73,7% dan spesifisitas 50%. Gabungan penanda tumor menunjukkan nilai sensitivitas 84,3% dan spesifisitas 66,7%.

Penelitian Voronova *et al.* (2020) yang meneliti nilai diagnostik kombinasi penanda tumor kanker kolorektal pada 102 pasien kanker kolorektal di Russia mendapatkan CEA tunggal dengan sensitivitas 79%, spesifisitas 92% dan nilai AUROC 0,75. *Cancer antigen 125* tunggal memiliki sensitivitas 65%, spesifisitas 58% dan nilai AUROC 0,64. Kombinasi lima parameter (CEA, CA 125, B2M, D-dimer, ApoA2) memiliki sensitivitas 81%, spesifisitas 96% dengan AUROC 0,96.

Penelitian Luo *et al.* (2020) menggabungkan lima penanda tumor (CEA, CA 125, CA 19-9, *Neuro specific enolase* (NSE) dan CA 242) untuk mendiagnosis kanker kolorektal di Cina. Subjek penelitian berjumlah 358 pasien kanker kolorektal dan 298 subjek sehat. Penelitian ini mendapatkan nilai *cut off* CEA sebesar 3,01 ng/mL dan CA 125 12,49 U/mL yang memiliki *Area under the curve* (AUC) 0,682 untuk CEA, 0,59 untuk CA 125 dan 0,827 untuk gabungan kelima penanda tumor. Sensitivitas dan spesifisitas CEA masing masing adalah 37,71%

dan 90,60%. *Cancer antigen 125* memiliki sensitivitas 25,14% dan spesifisitas 88,93%. Kombinasi lima penanda tumor memiliki sensitivitas 69,30% dan spesifisitas 84,60%.

Penelitian Gao *et al.* (2018) pada 279 pasien kanker kolorektal di Cina menunjukkan CEA memiliki sensitivitas 46,59% dan spesifisitas 80%, CA 125 memiliki sensitivitas 10,04% dan spesifisitas 99%. Pemeriksaan gabungan dua penanda tumor CEA dan CA 125 memiliki sensitivitas menjadi 53,5% dan spesifisitas 78%. Hal ini menunjukkan bahwa penggabungan 2 penanda tumor dapat meningkatkan sensitivitas diagnostik di bandingkan penanda tumor tunggal.

Pengetahuan yang terbatas tentang hubungan antara penanda tumor dan parameter klinis kanker kolorektal telah menghalangi penggunaan optimal untuk mendapatkan informasi yang lebih akurat dan bermakna untuk diagnosis kanker kolorektal. Kanker kolorektal memiliki sifat yang sangat heterogen sehingga penanda tumor tunggal tidak mungkin menjadi tes diagnostik yang berdiri sendiri karena sensitivitas dan / atau spesifisitas yang umumnya tidak memadai. Kombinasi sistem penilaian risiko dan penanda - penanda tumor tersebut berpotensi menjadi pendekatan yang efektif untuk penegakkan diagnosis kanker kolorektal . (Gao *et al.*, 2018; Luu *et al.*, 2021)

Hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan analisis nilai diagnostik dari pemeriksaan tunggal dan kombinasi pemeriksaan penanda tumor (CEA dan CA 125) dengan APCS pra operasi pada kanker kolorektal.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapakah rerata kadar CEA serum pada pasien kanker kolorektal ?
2. Berapakah rerata kadar CA 125 serum pada pasien kanker kolorektal ?
3. Berapakah proporsi skor APCS pada pasien kanker kolorektal?
4. Berapakah nilai diagnostik CEA serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?
5. Berapakah nilai diagnostik CA 125 serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?
6. Berapakah nilai diagnostik skor APCS (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?
7. Berapakah nilai diagnostik kombinasi CEA serum, CA 125 serum dan skor APCS (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis nilai diagnostik kombinasi CEA serum, CA 125 serum dan skor APCS sebagai penanda keganasan pada kanker kolorektal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar CEA serum pada pasien kanker kolorektal
2. Mengetahui rerata kadar CA 125 serum pada pasien kanker kolorektal
3. Mengetahui proporsi skor APCS pada pasien kanker kolorektal
4. Menganalisis nilai diagnostik CEA serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) sebagai penanda keganasan pada kanker kolorektal

5. Menganalisis nilai diagnostik CA 125 serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) sebagai penanda keganasan pada kanker kolorektal
6. Menganalisis nilai diagnostik skor APCS (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?
7. Menganalisis nilai diagnostik kombinasi CEA serum, CA 125 serum dan skor APCS (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) sebagai penanda keganasan pada kanker kolorektal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Memahami keganasan pada kolorektal, memahami penanda keganasan, dan nilai diagnostik CEA serum, CA 125 serum dan skor APCS

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Memberikan data dasar tentang nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value* CEA serum, CA 125 serum, skor APCS tunggal serta kombinasi sebagai penanda keganasan pada kanker kolorektal.

1.4.3 Bagi Klinisi

Nilai diagnostik dari penelitian ini dapat digunakan klinisi untuk menunjang diagnostik dini kanker kolorektal dengan pemeriksaan non invasif.