BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan masalah kesehatan utama yang menempati peringkat ketiga terbanyak dan kedua paling fatal di dunia. Insiden kanker kolorektal sekitar 1,93 juta (9,6%) kasus dan 0,90 juta (9,3%) kematian dari 19,96 juta kasus baru dan 9,73 juta kematian akibat kanker yang terjadi di seluruh dunia berdasarkan data Global Burden Cancer (GLOBOCAN) tahun 2022 (Bray *et al.*, 2024).

Jumlah kasus baru kanker kolorektal di Indonesia menempati peringkat keempat dengan 35.676 (8,7%) kasus baru dan 19.255 (7,9%) kematian dari seluruh kanker berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2022. Tingkat kejadian kanker kolorektal ditemukan lebih tinggi pada laki-laki (15,7 per 100.000) dibandingkan perempuan (8,9 per 100.000). Kanker kolorektal adalah kanker kedua terbanyak pada laki-laki dan kanker keempat terbanyak pada perempuan di Indonesia (Bray *et al.*, 2024).

Data epidemiologi menunjukkan terjadi peningkatan insiden kanker kolorektal pada populasi usia muda. Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan jumlah kasus kanker kolorektal pada populasi berusia di bawah 50 tahun seperti di Australia, Kanada, Amerika Serikat, Denmark, Selandia Baru, dan Inggris. Hal tersebut berhubungan dengan faktor risiko seperti riwayat keluarga dengan kanker kolorektal, riwayat penyakit polip, faktor gaya hidup (kurang aktivitas fisik), pola makan (pergeseran ke arah peningkatan asupan makanan hewani, diet rendah serat,

buah dan sayur), kelebihan berat badan, dan merokok, serta alkohol (Sung *et al.*, 2021).

Kanker kolorektal ditandai dengan perkembangan yang cepat, invasif, dan resistensi yang tinggi terhadap pengobatan. Diagnosis kanker kolorektal pada tahap awal sulit dilakukan karena penderita kanker kolorektal sering tidak menunjukkan gejala. Kanker kolorektal umumnya didiagnosis pada stadium lanjut berdasarkan manifestasi klinis seperti darah dalam feses, perubahan kebiasaan buang air besar, sakit perut, kelelahan, gejala anemia, massa di abdomen, atau penurunan berat badan. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 50-60%. Angka yang lebih tinggi mencapai sekitar 80%, jika tumor terdeteksi pada tahap awal dan menurun di bawah 15% pada stadium lanjut. Prognosis kanker kolorektal berkorelasi dengan stadium pada saat deteksi. Metode diagnostik untuk diagnosis atau deteksi penyakit tahap awal sangat dibutuhkan karena mortalitas dan morbiditas kanker kolorektal yang tinggi (Jelski *and* Mroczko, 2020).

Pemeriksaan histopatologi merupakan *gold standard* diagnosis kanker kolorektal namun bersifat invasif dan umumnya dilakukan bersamaan dengan terapi. Pendekatan diagnostik kanker kolorektal yang banyak digunakan adalah prosedur endoskopi seperti kolonoskopi dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi, namun biaya tinggi, prosedur yang invasif, waktu yang lama, dan tidak tersedia di seluruh rumah sakit di daerah. Kolonoskopi adalah tes yang paling sensitif untuk mendeteksi kanker kolorektal dan lesi prakanker yang dikombinasi dengan biopsi patologis tetapi biaya mahal, bersifat invasif, dan komplikasi seperti perdarahan dan perforasi membuat penggunaan sebagai lini pertama menjadi tantangan di sebagian besar negara Asia (Gao *et al.*, 2018; Luo *et al.*, 2020).

Perkembangan ilmu pengetahuan telah mendorong penggunaan penanda tumor untuk diagnosis kanker. Pemeriksaan penanda tumor menggunakan spesimen darah bersifat non-invasif, hemat biaya, cepat dan akurat sehingga menjadi pilihan untuk menunjang diagnosis adenoma kolorektal dan kanker kolorektal. Penanda tumor serum dapat menunjang penegakan diagnosis, pemantauan terapi, pemantauan kekambuhan, memperkirakan kelangsungan hidup, dan prognosis kanker kolorektal (Lakemeyer *et al.*, 2021; Huo *et al.*, 2023; Wong *et al.*, 2023).

Pemeriksaan penanda tumor kanker kolorektal menggunakan spesimen darah bisa dilakukan sebelum tindakan endoskopis (kolonoskopi) dan preoperatif. Penanda tumor spesifik untuk diagnosis kanker kolorektal belum ditemukan saat ini sehingga para peneliti berupaya mencari penanda tumor terbaik. Penelitian menunjukkan bahwa menggabungkan beberapa penanda tumor meningkatkan nilai diagnostik dan prognostik karena meningkatkan sensitivitas diagnostik. Penanda tumor *Carcinoembryonic antigen* (CEA) dan *Carbohydrate antigen 19-9* (CA 19-9) serum merupakan penanda tumor yang umum digunakan pada kanker kolorektal (Gao *et al.*, 2018; Lakemeyer *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

Carcinoembryonic antigen merupakan suatu glikoprotein antigen onkofetal yang dalam keadaan normal banyak ditemukan pada masa janin, tetapi konsentrasinya berkurang saat dewasa kecuali terdapat sel yang berproliferasi abnormal. Peningkatan kadar CEA ditemukan pada penyakit keganasan seperti kanker kolorektal, payudara, lambung, paru-paru, ovarium, dan pankreas. Peningkatan CEA juga ditemukan pada penyakit bukan keganasan seperti merokok, alkohol, penyakit radang usus kronis, divertikulitis, pankreatitis, dan penyakit hati. Hal tersebut menyebabkan CEA tidak spesifik untuk mendiagnosis kanker sehingga

para peneliti terus mencari penanda tumor lain yang dapat mengungguli atau digunakan bersamaan dengan CEA (Lakemeyer *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2023).

Peningkatan kadar CA 19-9 ditemukan pada pasien kanker kolorektal meskipun lebih utama digunakan untuk diagnosis dini karsinoma pankreas. Penanda tumor CA 19-9 diproduksi oleh sel duktal di pankreas, sistem empedu, dan sel epitel lambung, kolon, uterus, dan kelenjar saliva. Penelitian menemukan bahwa CA 19-9 berkorelasi dengan penanda tumor CEA pada kanker kolorektal sehingga dapat meningkatkan sensitivitas diagnosis (Lee *et al.*, 2020).

Penelitian Voronova *et al* (2020) di Rusia pada 102 pasien kanker kolorektal menemukan bahwa penanda tumor CA 19-9 memiliki sensitivitas 44%, spesifisitas 86%, dan *Area under the curve* (AUC) 0,66 sedangkan CEA memiliki sensitivitas 55%, spesifisitas 92%, dan AUC 0,75. Penelitian Gao *et al* (2018) di Cina pada 279 pasien kanker kolorektal menemukan bahwa sensitivitas CA 19-9 serum 14,9% dan spesifisitas 89% dibandingkan dengan CEA serum yang memiliki sensitivitas 46,9% dan spesifisitas 80%. Kombinasi CEA dan CA 19-9 serum memiliki sensitivitas 49,6% dan spesifisitas 78% pada 279 pasien kanker kolorektal. Kombinasi penanda tumor meningkatkan sensitivitas diagnostik dibandingkan menggunakan penanda tunggal.

Penelitian Liu *et al* (2023) mendapatkan penanda tunggal terbaik dan kombinasi terbaik untuk kanker kolorektal adalah CEA dengan AUC 0,736 dan kombinasi CEA dan CA 19-9 dengan AUC 0,761. Analisis biaya pada Skema 1 (endoskopi gastrointestinal untuk semua orang tanpa tes darah) dengan hasil lebih besar dari Skema 2 (gastroskopi maupun kolonoskopi dilakukan jika tes darah positif).

Nilai sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda serta adanya potensi untuk meningkatkan nilai diagnostik menggunakan kombinasi penanda tumor dibandingkan penanda tumor tunggal. Hal ini membuat penulis tertarik untuk meneliti nilai diagnostik CA 19-9, CEA, kombinasi CA 19-9 dan CEA serum pada kanker kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Berapakah median kadar CA 19-9 serum pada pasien kanker kolorektal dan non-kanker kolorektal?
2. Berapakah rerata kadar CEA serum pada pasien kanker kolorektal dan non-kanker kolorektal?
3. Berapakah nilai diagnostik CA 19-9 serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?
4. Berapakah nilai diagnostik CEA serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal?
5. Berapakah nilai diagnostik kombinasi CA 19-9 dan CEA serum (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 CA 19-9 dan CEA serum pada kanker kolorektal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui median kadar CA 19-9 serum pada pasien kanker kolorektal dan non-kanker kolorektal.
2. Mengetahui rerata kadar CEA serum pada pasien kanker kolorektal dan non-kanker kolorektal.
3. Menganalisis nilai diagnostik CA 19-9 serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal.
4. Menganalisis nilai diagnostik CEA serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal.
5. Menganalisis nilai diagnostik kombinasi CA 19-9 dan CEA serum (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) pada kanker kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Klinisi

Memberikan informasi kepada klinisi tentang pentingnya pemeriksaan penanda tumor CA 19-9 dan CEA serum secara tunggal atau kombinasi untuk menunjang penegakan diagnosis kanker kolorektal sebelum dilakukan pemeriksaan kolonoskopi dan histopatologi.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini dapat memberikan data dasar untuk penelitian selanjutnya tentang nilai diagnostik CA 19-9 dan CEA serum secara tunggal atau kombinasi pada kanker kolorektal.